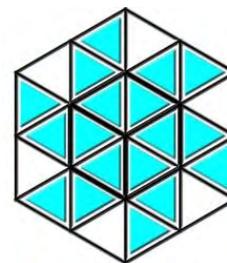




UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
LABORATORIO DE CRISTALOGRAFÍA



Trabajo Especial de Grado

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN MEDIANTE ESPECTROSCOPIA
INFRARROJA Y TÉCNICAS DIFRACTOMÉTRICAS DE COMPLEJOS
DE COBRE (II) CON ÁCIDO γ -AMINO BUTÍRICO

Br. Astrid G. Mora C.

Tutor: Profa. Graciela Díaz de Delgado
Cotutor: Prof. José Miguel Delgado Quiñones

Tabla de Contenido

Índice de Tablas.....	5
Índice de Figuras	6
Introducción	9
Capítulo 1. Revisión Bibliográfica	10
1.1 Aminoácidos	10
1.1.1 Propiedades Generales de los Aminoácidos.....	10
1.1.2 Clasificación de los Aminoácidos	11
1.2 Neurotransmisores	12
1.3 Ácido γ -aminobutírico	12
1.4 Fármacos Análogos al <i>GABA</i>	14
Capítulo 2. Revisión Bibliográfica. Búsqueda en las Bases de Datos <i>CSD</i> y <i>PDF-4/Organics</i>	17
2.1 Estudios por Difracción de Rayos X en Monocristal y Polvo.....	17
2.1.1 Ácido γ -aminobutírico Anhidro	18
2.1.2 Ácido γ -aminobutírico Monohidratado	19
2.1.3 Ácido γ -aminobutírico·HCl.....	19
2.1.4 Algunos Derivados Metálicos	21
2.1.4.1 Derivados del Ácido γ -aminobutírico con Cobre.....	21
2.1.4.2 Derivados del Ácido γ -aminobutírico con Cadmio.....	23
2.2 Estudios de Difracción de Rayos X de Muestras Policristalinas	24
Capítulo 3. Métodos de Síntesis y Cristalización.....	25
3.1 Métodos de Síntesis.....	25
3.1.1 Reacción de Sustitución en Disolución Acuosa	25
3.1.2 Reacción Mecanoquímica	25
3.1.3 Síntesis Solvotérmica	26
3.2 Métodos de Cristalización	26
3.2.1 Evaporación Lenta de Solvente	27
3.2.2 Enfriamiento Lento.....	27
3.2.3 Siembra.....	28
Capítulo 4. Técnicas de Caracterización	29
4.1 Espectroscopía Infrarroja.....	29
4.2 Métodos Térmicos	32
4.2.1 Análisis Termogravimétrico (TGA)	32
4.2.2 Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC)	34
4.3 Difracción de Rayos X	35
4.3.1 Métodos para Muestras Policristalinas	36
4.3.2 Métodos para Cristal Único.....	38
Capítulo 5. Planteamiento del Problema, Hipótesis y Objetivos	40

5.1	Hipótesis.....	40
5.2	Objetivos	40
5.2.1	Objetivo General	40
5.2.2	Objetivos Específicos.....	40
Capítulo 6. Método Experimental		41
6.1	Reactivos Utilizados.....	41
6.2	Síntesis y Cristalización	42
6.2.1	Extracción y Cristalización del Ácido γ -aminobutírico	42
6.2.2	Síntesis de Derivados Metálicos	43
6.2.2.1	Síntesis de Derivados de Cobre del Ácido γ -aminobutírico	45
6.2.2.1.1	Síntesis del Cu-GABA2 azul	46
6.2.2.1.2	Síntesis del Cu-GABA2 morado	46
6.2.3	Técnicas de Caracterización Empleadas	48
6.2.3.1	Temperatura de Fusión.....	48
6.2.3.2	Espectroscopía Infrarroja	48
6.2.3.3	Análisis Térmico (TGA/DSC)	50
6.2.3.4	Difracción de Rayos X.....	51
6.2.3.4.1	Difracción de Rayos X de muestras policristalinas.....	51
6.2.3.4.2	Difracción de Rayos X de cristal único.....	53
Capítulo 7. Resultados.....		54
7.1	Caracterización del Ácido γ -aminobutírico	54
7.1.1	Temperatura de Fusión.....	54
7.1.2	Espectroscopía Infrarroja	54
7.1.2.1	Análisis del Espectro Infrarrojo Reportado para el Ácido γ -aminobutírico	54
7.1.2.2	Espectro IR del producto comercial (cápsulas de GABA 750 mg GNC)	55
7.1.2.3	Espectro IR del material extraído y recristalizado	57
7.1.3	Difracción de Rayos X.....	59
7.1.3.1	Difracción de Rayos X de muestras policristalinas.....	59
7.2	Caracterización del Derivado Cu-GABA2 azul	61
7.2.1	Temperatura de Fusión.....	61
7.2.2	Espectroscopía Infrarroja	61
7.2.3	Difracción de Rayos X.....	64
7.2.3.1	Difracción de Rayos X de muestras policristalina	62
7.3	Caracterización del Derivado Cu-GABA2 morado	66
7.3.1	Temperatura de Fusión.....	66
7.3.2	Espectroscopía Infrarroja	66
7.3.3	Difracción de Rayos X.....	68
7.3.3.1	Difracción de Rayos X de muestras policristalinas.....	68
7.3.3.2	Difracción de Rayos X de cristal único.....	70
Conclusión.....		88

Referencias	89
Apéndice 1. Estructuras relacionadas con el ácido γ -aminobutírico reportadas en el <i>Cambridge Structural Database (CSD)</i>	94
Apéndice 2. Síntesis de Derivados Metálicos del Ácido γ -aminobutírico	97
Apéndice 3. Titulación Potenciométrica del <i>GABA</i> y Optimización de las condiciones de reacción para la obtención de Cu-GABA2 Morado	101
Apéndice 4. Material Suplementario Cu-GABA2 morado (celda pequeña).....	108
Apéndice 5. Material Suplementario Cu-GABA2 morado (Supercelda).....	112
Apéndice 6. Poster presentado en el XVII Congreso Colombiano de Química. Bucaramanga, 26 de octubre de 2017	116
Agradecimientos.....	118

www.bdigital.ula.ve

Índice de Tablas

Tabla 1. Propiedades Físicas del <i>GABA</i>	14
Tabla 2. Resumen de Reportes de la Base de Datos <i>CSD</i> y <i>PDF-4/Organics</i>	17
Tabla 3. Reportes en el <i>CSD</i> para el Ácido γ -aminobutírico anhidro.....	18
Tabla 4. Reporte en el <i>CSD</i> para el Ácido γ -aminobutírico monohidratado	19
Tabla 5. Reportes en el <i>CSD</i> para el Ácido γ -aminobutírico·HCl	20
Tabla 6. Reporte en el <i>CSD</i> para el Ácido γ -aminobutírico HCl (2017)	20
Tabla 7. Reportes en el <i>CSD</i> de Derivados de Cobre del Ácido γ -aminobutírico	22
Tabla 8. Reportes en el <i>CSD</i> de Derivados de Cadmio del Ácido γ -aminobutírico	23
Tabla 9. Reporte en la Base de Datos <i>PDF-4/Organics</i>	24
Tabla 10. Señales características en el infrarrojo para los aminoácidos.....	31
Tabla 11. Solubilidad del ácido γ -aminobutírico en distintos solventes	41
Tabla 12. Reactivos utilizados en la síntesis de los derivados de ácido γ -aminobutírico	42
Tabla 13. Temperaturas de fusión del ácido γ -aminobutírico.....	54
Tabla 14. Análisis del espectro IR reportado para el ácido γ -aminobutírico	55
Tabla 15. Análisis del espectro IR del producto comercial (cápsulas de <i>GABA</i> 750 mg GNC) ...	56
Tabla 16. Análisis del espectro IR del material extraído y recristalizado de las cápsulas de <i>GABA</i> de 750 mg, GNC	58
Tabla 17. Análisis de los espectros infrarrojos del derivado Cu- <i>GABA2</i> azul	63
Tabla 18. Resultados del indexado del patrón de difracción para Cu- <i>GABA2</i> Azul.....	65
Tabla 19. Análisis de los espectros infrarrojos del derivado Cu- <i>GABA2</i> morado	67
Tabla 20. Resultados del indexado del patrón de difracción para Cu- <i>GABA2</i> morado.....	69
Tabla 21. Datos cristalinos, condiciones experimentales y resultados del refinamiento obtenidos en el estudio por difracción de rayos X en monocristal del Cu- <i>GABA2</i> morado (celda pequeña).....	72
Tabla 22. Datos cristalinos, condiciones experimentales y resultados del refinamiento obtenidos en el estudio por difracción de rayos X en monocristal para el derivado Cu- <i>GABA2</i> morado	75
Tabla 23. Distancias de enlace obtenidas para la esfera de coordinación de los átomos de Cu en el derivado Cu- <i>GABA2</i> morado.....	80
Tabla 24. Ángulos de enlace obtenidos para esfera de coordinación de los átomos de Cu en el derivado Cu- <i>GABA2</i> morado.....	81
Tabla 25. Enlaces de hidrógeno en la estructura del derivado Cu- <i>GABA2</i> morado.....	84
Tabla 26. Comparación entre los datos reportados y los datos obtenidos experimentalmente en este trabajo	86

Índice de Figuras

Figura 1. Diagrama molecular general para los aminoácidos	10
Figura 2. Diagramas moleculares de los aminoácidos proteicos	11
Figura 3. Ejemplos de aminoácidos no proteicos.....	12
Figura 4. Diagramas moleculares de a) acetilcolina, b) dopamina y c) serotonina.	12
Figura 5. Diagrama molecular del ácido γ -aminobutírico (<i>GABA</i>).....	13
Figura 6. Biosíntesis y metabolismo del <i>GABA</i>	13
Figura 7. Diagrama molecular de la Gabapentina.....	15
Figura 8. Diagrama molecular de la Pregabalina	15
Figura 9. Diagrama molecular del Baclofeno	15
Figura 10. Diagrama molecular de la Vigabatrina	16
Figura 11. Reacción mecanoquímica manual.....	26
Figura 12. Cristal de alumbre obtenido por enfriamiento lento	28
Figura 13. a) Introducción del cristal semilla para inducir la cristalización, b) cristalización completa	28
Figura 14. Vibraciones observadas en el infrarrojo	30
Figura 15. Espectro Infrarrojo reportado en SDBS para el ácido γ -aminobutírico	31
Figura 16. Reacciones observadas en un TGA	33
Figura 17. Efectos gravimétricos durante la fusión	33
Figura 18. Condición geométrica para el fenómeno de difracción	35
Figura 19. Diagrama del procedimiento de caracterización de un material por el método de muestras policristalinas	36
Figura 20. Superposición del patrón experimental para el ácido γ -aminobutírico y los patrones calculados a partir de los reportes en el <i>CSD</i> para las fases monoclinica (roja) y tetragonal (verde) del ácido γ -aminobutírico	37
Figura 21. a) Cristales de cloruro de <i>trans</i> -diclorobis(etilendiamino)cobalto (III), b) Cristales de acetanilida.....	38
Figura 22. Diagrama de la determinación estructural mediante el método de cristal único	39
Figura 23. Presentación comercial del ácido γ -aminobutírico utilizado en el presente estudio ...	41
Figura 24. Diagrama del procedimiento de extracción del <i>GABA</i>	43
Figura 25. Superposición de los espectros infrarrojos del Zn- <i>GABA</i> 2 (rojo) y el espectro infrarrojo del <i>GABA</i> extraído (negro).....	44
Figura 26. Superposición del patrón del Zn- <i>GABA</i> 2 (azul) y los patrones de difracción calculados para las fases monoclinica (rojo) y tetragonal (verde) del <i>GABA</i>	44
Figura 27. Superposición de los patrones de difracción experimentales para el producto <i>GABA</i> -Gabapentina (azul), <i>GABA</i> extraído (rojo) y Neurontin (verde)	45
Figura 28. Diagrama de la síntesis del derivado Cu- <i>GABA</i> 2 azul	46
Figura 29. Diagrama de la síntesis del derivado Cu- <i>GABA</i> 2 morado	47
Figura 30. Cristales del derivado Cu- <i>GABA</i> 2 morado observados con un Microscopio Nikon SMZ-U con luz polarizada	47

Figura 31. Fusiómetro <i>Engineering Electrothermal</i> 9100 del Laboratorio 2 de Química, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela	48
Figura 32. Espectrofotómetro <i>Perkin Elmer</i> RX1 del Laboratorio de Orgánica de la Universidad de los Andes (ULA).....	49
Figura 33. Espectrofotómetro ATR Bruker, Alpha del Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio) Universidad Industrial de Santander (UIS).....	49
Figura 34. Espectrofotómetro marca Perkin Elmer modelo Frontier del Laboratorio de Cinética y Catálisis.	50
Figura 35. Equipo de Termoanálisis Mettler modelo SDTQ600	50
Figura 36. Goniómetro del difractor de polvo <i>BRUKER D8 ADVANCE</i> con geometría Bragg-Brentano. Universidad Industrial de Santander (UIS), Bucaramanga, Colombia.	51
Figura 37. Goniómetro y Difractor de Polvo <i>Siemens D5005</i> del Laboratorio de Cristalografía-LNDRX (ULA).....	52
Figura 38. Difractor Bruker APEX2 del <i>Integrated Molecular Structure Education and Research Center (IMSERC)</i> de <i>Northwestern University</i> (Evanston, Illinois, EUA). 53	53
Figura 39. Espectro Infrarrojo reportado en la <i>SDBS</i> para el ácido γ -aminobutírico	54
Figura 40. Espectro infrarrojo del <i>GABA 750 mg GNC</i>	56
Figura 41. Espectro infrarrojo del material extraído y recristalizado de las cápsulas de <i>GABA 750 mg, GNC</i>	57
Figura 42. Superposición del espectro infrarrojo registrado para el contenido de la cápsula de <i>GABA 750 mg GNC</i> (rojo) y el registrado para material extraído y luego recristalizado (negro).....	58
Figura 43. Patrón de Difracción de polvo del material de las cápsulas de <i>GABA 750 mg GNC</i> . Registro realizado en el Laboratorio de Difracción de Rayos X UIS. Bucaramanga, Colombia	59
Figura 44. Patrón de Difracción de polvo de la materia prima extraída y recristalizada. Registro realizado en el Laboratorio de Cristalografía (ULA)	59
Figura 45. Superposición de los patrones de difracción experimentales obtenidos en la UIS (azul) y ULA (rojo), con los patrones de difracción calculados para la fase monoclinica (verde) y tetragonal (rosado) de los reportes del <i>CSD</i> para el ácido γ -aminobutírico.....	60
Figura 46. Superposición del patrón de difracción experimental para las cápsulas de <i>GABA 750 mg GNC</i> obtenido en la UIS (rojo) y los patrones calculados de las fases monoclinica (azul) y tetragonal (anaranjado) usando la base de datos <i>PDF-4/Organics</i> del <i>ICCD</i>	61
Figura 47a. Espectro <i>ATR-FTIR</i> del derivado <i>Cu-GABA2</i> azul	62
Figura 47b. Espectro <i>FTIR</i> del derivado <i>Cu-GABA2</i> azul	62
Figura 48. Superposición del espectro infrarrojo registrado para el <i>GABA</i> (negro) y del derivado (azul).....	64
Figura 49. Patrón de Difracción del derivado <i>Cu-GABA2</i> azul. Registro realizado en el Laboratorio de Cristalografía ULA	64

Figura 50. Superposición del patrón de difracción Cu-GABA2 azul (negro) y los patrones de difracción calculados para los reportes CSD para CUGABA (azul) y CUGABD (morado)	65
Figura 51a. Espectro <i>ATR-FTIR</i> del derivado Cu-GABA2 morado	66
Figura 51b. Espectro <i>FTIR</i> del derivado Cu-GABA2 morado.....	67
Figura 52. Superposición del espectro infrarrojo registrado para el GABA (negro) y del derivado (morado)	68
Figura 53. Patrón de Difracción del Cu-GABA2 morado. Registro realizado en el Laboratorio de Cristalografía ULA.	68
Figura 54. Superposición del patrón de difracción de Cu-GABA2 morado (negro) y los patrones de difracción calculados para los reportes CSD para CUGABA (azul) y CUGABD (morado)	69
Figura 55. Esfera de coordinación de los átomos de Cu en el complejo	71
Figura 56. Unidad asimétrica del derivado Cu-GABA2 morado (celda pequeña).	73
Figura 57. Imagen de precesión vista desde la dirección (0,k,l). En rojo se representa la celda pequeña y en azul se señala la celda empleada en la reducción de datos.....	73
Figura 58a. Esfera de coordinación de los átomos de Cu en el derivado Cu-GABA2 morado.	76
Figura 58b. Empaquetamiento en la estructura del Cu-GABA2 morado visto a lo largo del eje <i>a</i>	76
Figura 59. Coordinación para el ligando L _A	77
Figura 60. Coordinación para el ligando L _B	77
Figura 61. Coordinación para el ligando L _C	78
Figura 62. Esfera de coordinación alrededor del átomo Cu1.....	78
Figura 63. Esfera de coordinación alrededor del átomo Cu2.....	79
Figura 64. Interacción de los enlaces de H•••O (rojo) y N—H•••O (azul) visto a lo largo de la dirección <i>a</i>	83
Figura 65. Interacción de los enlaces de H•••O (rojo) y N—H•••O (azul) en las capas	83
Figura 66. Interacciones C—H•••O (negro) observados en la celda a lo largo de la dirección <i>a</i>	84
Figura 67. Interacciones C—H•••O (negro) que forman unión entre las capas.....	85

Introducción

La química farmacológica es una de las áreas que constantemente experimenta avances importantes que incluyen el diseño y síntesis de nuevos principios activos, el desarrollo de nuevas formulaciones y la modificación de las presentaciones comerciales ya existentes, entre otras. La optimización de las técnicas de síntesis puede conducir a rutas más cortas para la obtención del compuesto de interés, disminución de la formación de productos secundarios no deseados y de desechos contaminantes, menores costos de producción, etc. Esto se traduce en compuestos con mejor actividad farmacológica, mejor biodisponibilidad, menos efectos secundarios lo cual contribuye a mejorar la calidad de vida de la población.

Entre la gran variedad de principios activos farmacéuticos (*APIs*, por sus siglas en inglés) se encuentran diferentes aminoácidos. Un aminoácido se define como una molécula que contiene un grupo amino y un grupo ácido. Los aminoácidos y sus derivados tienen diversas funciones en el organismo, en procesos celulares como la transmisión nerviosa (neurotransmisores) y la biosíntesis de porfirinas, purinas, pirimidinas y urea, entre otros compuestos.

Los neurotransmisores son moléculas que se liberan por las terminaciones nerviosas y que son reconocidas por receptores específicos localizados en la membrana de la célula post-sináptica. Entre los neurotransmisores se tienen diferentes aminas como la acetilcolina, dopamina, serotonina, aminoácidos como el ácido glutámico, glicina y ácido γ -aminobutírico y los neuropéptidos entre los que se encuentran los opioides, la neurotensina y la oxitocina.

El ácido γ -aminobutírico (*GABA*) es el principal y más abundante neurotransmisor inhibitorio en el sistema nervioso central. Desempeña una importante función en la bioquímica neuronal y en los fenómenos de regulación post-sináptica, activa los fenómenos enzimáticos del ciclo de Krebs y es consumido por las células nerviosas.

La estructura cristalina del ácido γ -aminobutírico ha sido reportada en la literatura. Una búsqueda en el *Cambridge Structural Database (CSD)* utilizando como criterio de búsqueda la molécula de *GABA* arrojó como resultado cuarenta y dos (42) reportes estructurales, de los cuales treinta y tres (33) corresponden a los reportes del ácido γ -aminobutírico anhidro el cual existe en dos fases, una monoclinica con grupo espacial $P2_1/c$ (también reportado en la orientación no-estándar $P2_1/a$) y una tetragonal con grupo espacial $I4_1cd$. También existen reportes de monohidrato, hidrócloruro, diversos derivados metálicos y cristales multicomponentes

Capítulo 1. Revisión Bibliográfica

1.1. Aminoácidos.

Un aminoácido se puede definir como una molécula que contiene un grupo amino (-NH₂) y un grupo ácido (-COOH). Los aminoácidos y sus derivados tienen diversas funciones en los organismos vivos, en procesos celulares como la transmisión nerviosa (neurotransmisores) y la biosíntesis de porfirinas, purinas, pirimidinas, urea, entre otros compuestos. La forma general de representación de estos compuestos se muestra en la figura 1.

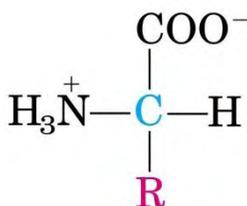
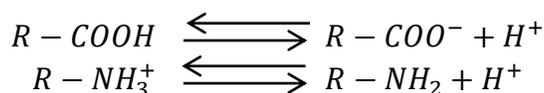


Figura 1. Diagrama molecular general para los aminoácidos.

Extraída de <http://www.bifi.es/~jsancho/estructuramacromoleculas/2aminoacidosyptidos/AA3.JPG>.

1.1.1 Propiedades Generales de los Aminoácidos.

Como se mencionó anteriormente, los aminoácidos contienen un grupo básico y un grupo ácido. La forma cargada y neutra de los grupos ionizables existen en equilibrio en disolución acuosa:



En condiciones determinadas de *pH* los grupos carboxilo existen como R-COO⁻ y los grupos aminos como R-NH₃⁺. Las moléculas que contienen igual número de cargas ionizables y no aportan carga neta, se denominan *zwitteriones* [Murray et al, 2010].

Los aminoácidos son anfóteros en solución acuosa, siendo menos ácidos que la mayoría de los ácidos carboxílicos y menos básicos que la mayoría de las aminas. Los *zwitteriones* presentan momentos dipolares grandes, son solubles en agua e insolubles en hidrocarburos. Los aminoácidos son sólidos cristalinos que presentan temperaturas de fusión relativamente altas, por lo general superiores a 200 °C.

La mayoría de los aminoácidos son incoloros ya que no absorben luz visible. Algunos de ellos, como la tirosina, la fenilalanina y en especial el triptófano absorben a longitudes de onda que oscilan entre 250 a 290 nm [Wade, 2005].

1.1.2. Clasificación de los Aminoácidos.

Los aminoácidos se pueden clasificar en dos grandes grupos:

- **Aminoácidos Proteicos:** Se denominan proteicos o aminoácidos estándar a aquellos que se encuentran contenidos en el código genético. Ellos son veinte (ver figura 2) y presentan configuración *L*. Se pueden clasificar de acuerdo a la estructura de la cadena lateral y su polaridad.

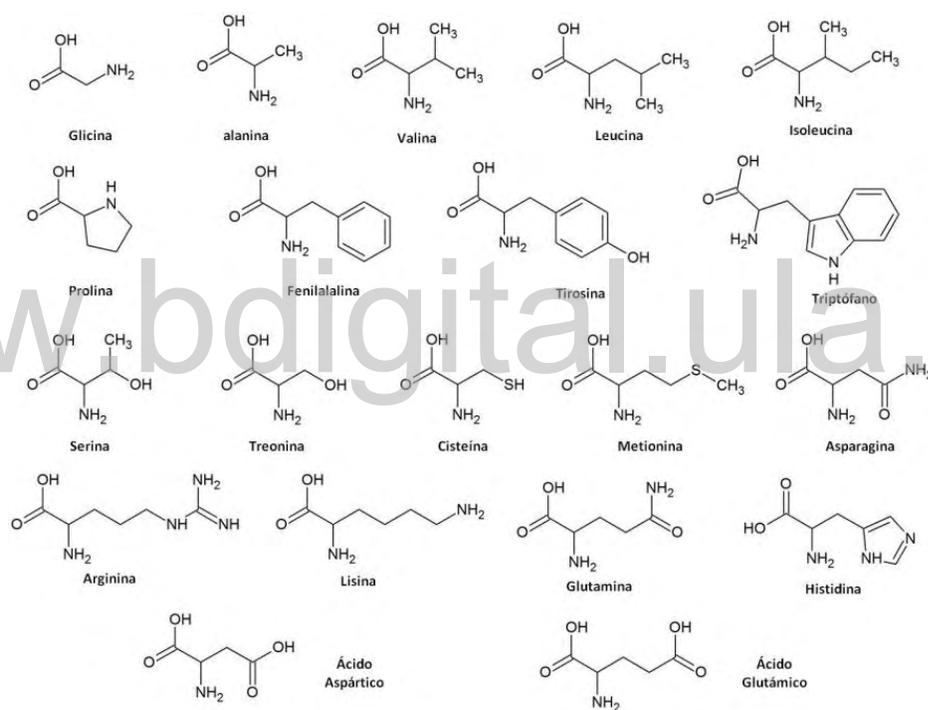


Figura 2. Diagramas moleculares de los aminoácidos proteicos.

- **Aminoácidos No Proteicos:** Son aquellos aminoácidos que no forman parte de las proteínas, como la citrulina y el ácido arginosuccínico que son los intermediarios en la síntesis de la urea y de la DOPA, la cual es fundamental en la síntesis de catecolaminas y las hormonas tiroideas. Otros aminoácidos no proteicos también son importantes, como la β -alanina que forma parte de la coenzima A y el ácido γ -aminobutírico, el cual es fundamental en los mecanismos de neurotransmisión [Koolman *et al.*, 2004]. Algunos de estos aminoácidos se muestran en la figura 3.

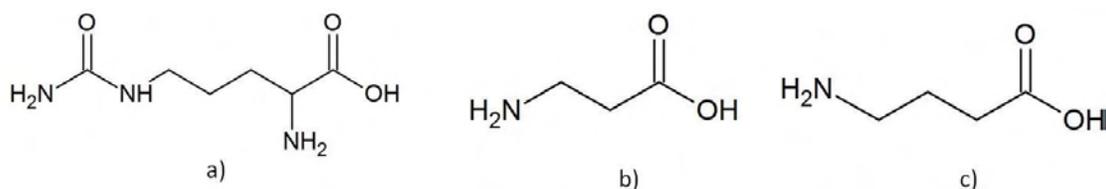


Figura 3. Ejemplos de aminoácidos no proteicos: a) Citrulina, b) β -alanina, c) ácido γ -aminobutírico.

1.2- Neurotransmisores.

Se puede definir como neurotransmisores a los compuestos químicos liberados por las terminaciones nerviosas que son reconocidos por receptores específicos localizados en la membrana de la célula post-sináptica. Como consecuencia de la interacción del neurotransmisor con el receptor se origina un estímulo particular, el cual puede responder de manera excitatoria o inhibitoria [Lorenzo *et al.*, 2008].

Entre los distintos neurotransmisores se tienen diferentes aminas como la acetilcolina, dopamina y serotonina, cuyos diagramas moleculares se presentan en la figura 4.

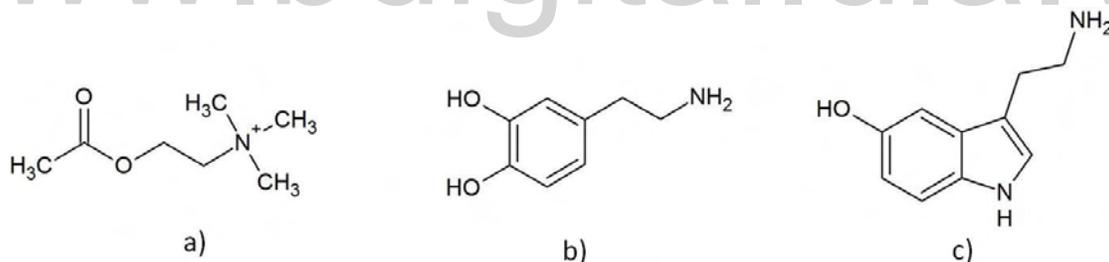


Figura 4. Diagramas moleculares de a) acetilcolina, b) dopamina y c) serotonina.

1.3- Ácido γ -Aminobutírico.

El ácido γ -Aminobutírico (ver figura 5), mejor conocido como *GABA* por sus siglas en inglés, es uno de los principales y abundantes neurotransmisores inhibitorios del sistema nervioso central. En el cerebro y en la médula espinal alcanza concentraciones en el orden de milimoles. Este compuesto desempeña una importante función en la bioquímica neuronal y en los fenómenos de regulación post-sináptica. Activa los fenómenos enzimáticos del ciclo de Krebs y es consumido por las células nerviosas como material energético del metabolismo cerebral.

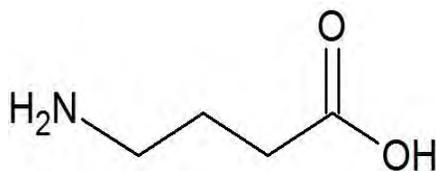


Figura 5. Diagrama molecular del ácido γ -aminobutírico (*GABA*).

El *GABA* se biosintetiza a partir de la descarboxilación del glutamato por la *L*-glutamato descarboxilasa. La transaminación del γ -aminobutirato produce el succinato semialdehído, el cual se reduce a γ -hidroxibutirato por medio de la enzima *L*-lactato deshidrogenasa, se oxida hacia succinato y desde allí, mediante el ciclo del ácido cítrico, se descompone en CO_2 y agua, tal como se muestra en la figura 6.

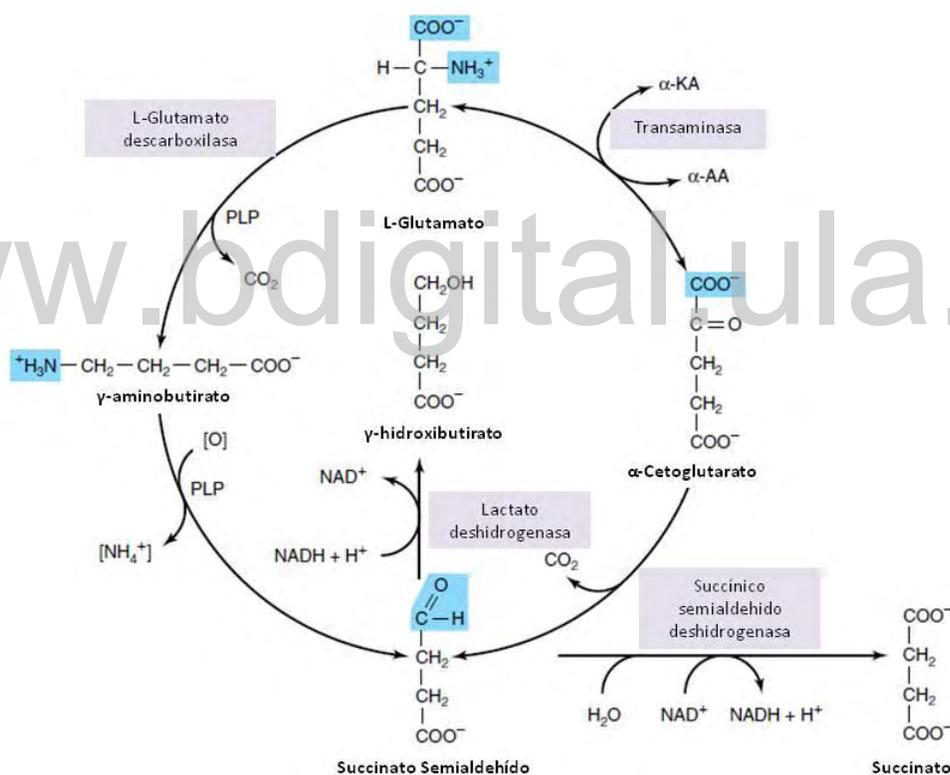


Figura 6. Biosíntesis y metabolismo del *GABA*. Figura tomada de Murray *et al.*, 2009.

La tabla 1 resume algunas propiedades físicas de interés del ácido γ -aminobutírico.

Tabla 1. Propiedades Físicas del GABA [Lide, 2008; Merck & Co, 2006].

Nombre	Ácido γ -aminobutírico.
Sinónimos	GABA, ácido 4-aminobutírico, ácido piperídico.
Apariencia	Polvo blanco o cristales en forma de prisma o aguja.
Peso Molecular (g/mol)	103,12
Temperatura de Fusión (°C)	203 (se descompone)
Temperatura de Ebullición (°C)	n/d
Densidad (g/mL)	n/d
Ka (T= 25°C)	$3,7 \times 10^{-11}$
Kb (T= 25 °C)	$1,7 \times 10^{-10}$
Solubilidad	Muy soluble en agua; ligeramente soluble en etanol y acetona; insoluble en éter y benceno.

n/d: información no disponible

El GABA es un neurotransmisor liberado por neuronas de trayecto corto. Existe una serie de receptores que son capaces de interactuar con el GABA liberado [Mendoza, 2008; Lorenzo *et al.*, 2008]. Se conocen tres clases de receptores, denominados GABA_A, GABA_B y GABA_C.

El GABA posee efectos relajantes, disminuye el estado de ansiedad y estimula el sistema inmunológico en situaciones de estrés (Abdou *et al.*, 2006). Además, se ha empleado asociado a fármacos como el fenobarbital y la difenilhidantoina en el tratamiento de trastornos epilépticos, provocando así un efecto sinérgico.

1.4. Fármacos Análogos al GABA.

Existen en el mercado una serie de medicamentos que estructuralmente son similares al GABA. Estos tienen propiedades analgésicas, antiepilépticas o antiespásticas. En esta sección se mencionarán y se describirán brevemente algunos de los principios farmacológicos más comercializados. Entre ellos se encuentran la gabapentina, la pregabalina, el baclofeno y la vigabatrina.

- **Gabapentina (2-[(1-aminoacetil)ciclohexil]acetato):** Es un fármaco ampliamente comercializado en Venezuela bajo los nombres Neurontin[®], Doneurin[®], Gabictal[®], entre otros. Es un análogo cíclico del GABA. Posee una estructura química similar (ver figura 7) pero no actúa directamente sobre los receptores GABAérgicos. Hasta los momentos se desconoce su mecanismo de acción. Posiblemente actúa sobre los canales de calcio. Se emplea en el tratamiento del dolor neuropático y en el tratamiento de la epilepsia. Además, es eficaz contra la migraña. Este fármaco es objeto de estudio en un Trabajo Especial de Grado que se desarrolla en el Laboratorio de Cristalografía, bajo la tutoría de la Profesora Graciela Díaz de Delgado.

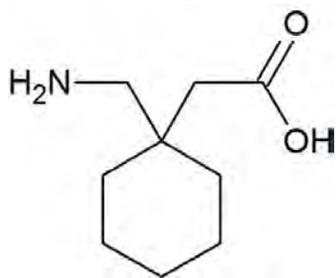


Figura 7. Diagrama molecular de la Gabapentina.

- **Pregabalina (Ácido 3-(aminometil)-5-metilhexanoico):** Este fármaco carece de actividad sobre los mecanismos *GABA*érgicos y los receptores de sodio. Posee propiedades ansiolíticas, anticonvulsivas y anestésicas y es considerado también como neuromodulador. Se comercializa con los nombres de Lyrica[®] y Pregobin[®] (Venezuela). Su estructura química se presenta en la figura 8.

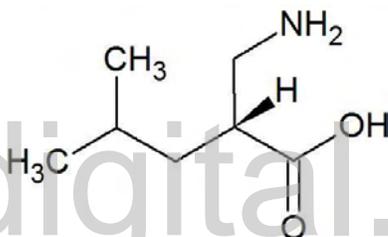


Figura 8. Diagrama Molecular de la Pregabalina.

- **Baclofeno (Ácido β -(4-clorofenil)- γ -aminobutírico):** Posee propiedades antiespásticas. Actúa sobre los receptores *GABA*érgicos de la médula espinal. En Venezuela se comercializa bajo el nombre de Liorestal[®] (ver figura 9).

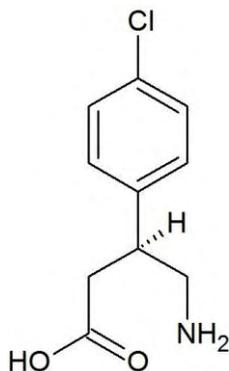


Figura 9. Diagrama molecular del Baclofeno.

- **Vigabatrina (Ácido-RS-4-aminohex-5-enoico):** Es un análogo estructural del *GABA* que influye en la actividad de la enzima *GABA* transaminasa. Este fármaco aumenta la concentración de *GABA*, trayendo como consecuencia el incremento del efecto inhibitorio de esta sustancia neurotransmisora. Su diagrama molecular se presenta en la figura 10.

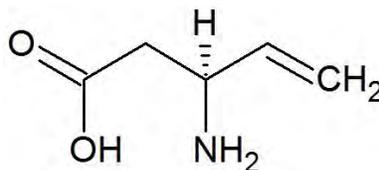


Figura 10. Diagrama molecular de la Vigabatrina.

www.bdigital.ula.ve

Capítulo 2. Revisión Bibliográfica. Búsqueda en las Bases de Datos CSD y PDF-4/Organics.

2.1. Estudios por Difracción de Rayos X en Monocristal y Polvo.

Al realizar una revisión en el *Cambridge Structural Database (CSD, Groom et al., 2016)* se empleó como criterio de búsqueda el esqueleto carbonado del compuesto. Dicho criterio arrojó como resultado cuarenta y dos (42) reportes estructurales, de los cuales treinta y tres (33) corresponden a los reportes del ácido γ -aminobutírico anhidro, monohidratado, hidrocloreto, diversos derivados metálicos y cristales multicomponentes (ver apéndice 1). A continuación, en la tabla 2, se presenta un resumen de los reportes más relevantes que incluye las referencias de los patrones de polvo simulados que se encuentran en la base de datos *PDF-4/ Organics*.

Tabla 2. Resumen de Reportes de la Base de Datos CSD y PDF-4/ Organics.

Compuesto	Referencia CSD	Referencia PDF-4 Organics	Grupo Espacial	Sistema Cristalino	%R
$C_4H_9NO_2$	GAMBUT01	02-062-9923 (s)	$P2_1/a$	Monoclínico	6,8
	GAMBUT02	02-062-9924 (s)			4,4
	GAMBUT03	No disponible	$P2_1/c$	Monoclínico	5,2
	GAMBUT10	02-062-9925 (i)			3,3
$C_4H_{10}NO_2Cl$	GAMBUT04	02-069-9236 (s)	$I4_1cd$	Tetragonal	9,3
	GAMBAC01	02-062-9921	$P2_1$	Monoclínico	10,5
	GAMBAC10	02-062-9922			25,01
GAMBAC11	No disponible	$P2_1/m$	Monoclínico	2,88	
$C_4H_{10}NO_3^+Cl^- \cdot H_2O$	HAMBUA	02-063-0317	$P2_1/c$	Monoclínico	3
$C_4H_{11}N_2O_2^+Cl^-$	DABUTA	02-061-6273	$P2_1$	Monoclínico	9,9
$C_4H_9NO_2$	HUWSOI	02-003-8323 (s)	$P2_1$	Monoclínico	5,78
	HUWSOI01	02-003-8324 (s)	$I2$	Monoclínico	4,4
$C_4H_9NO_2 \cdot H_2O$	ZIPWOM	No disponible	$C2/c$	Monoclínico	3,99
$(C_8H_{16}CuN_2O_4)_n$	CUGABA	02-061-5120 (i)	$P2_1/c$	Monoclínico	7,8
$(C_{16}H_{32}Cu_2N_4O_8)_n \cdot 4H_2O$	CUGABD	02-061-5121 (i)	$P2_1/c$	Monoclínico	7,7
$C_{16}H_{36}Cl_2Cu_2N_4H_8^{2+} \cdot 2(Cl^-) \cdot 3H_2O$	WEXHOW	02-083-3514 (b)	$P2_1$	Monoclínico	4,7
$C_{16}H_{38}Cu_2N_5H_{12}^+(NO_3^-) \cdot H_2O$	YOJBOO	No disponible	$P2_1/c$	Monoclínico	8,1
$(C_8H_{18}Cd_2C_4N_2O_4)_n$	REVFOO	No disponible	$C2/c$	Monoclínico	4,8
$2(C_4H_{10}NO_2)^{1+}(CdCl_4)^{2-}$	CAMRIU	No disponible	$P2_1$	Monoclínico	2,02

Legenda: (s): *star*, (i): patrón indexado, (b): *blank*.

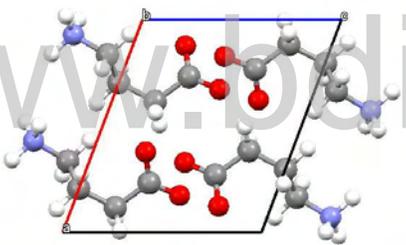
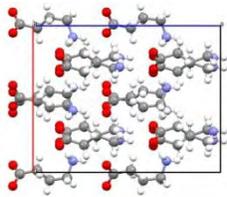
2.1.1. Ácido γ -aminobutírico anhidro.

Para el ácido γ -aminobutírico anhidro se encontraron 2 reportes que corresponden a las fases monoclinica, $P2_1/a$, y tetragonal, $I4_1cd$ (ver tabla 3).

La estructura del ácido γ -aminobutírico fue reportada por primera vez en 1973 por Steward y colaboradores [Steward *et al.*, 1973]. Los datos de difracción, registrados a temperatura de nitrógeno líquido, evidenciaron una fase monoclinica con grupo espacial $P2_1/a$. Estos estudios mostraron que este material se encuentra en forma de *zwitterión*.

Para el polimorfo tetragonal se encontró que los enlaces de hidrógeno del grupo amino y los oxígenos del grupo carboxilo vecino forman cadenas de *GABA* a lo largo del eje *c*. Existen interacciones C-H \cdots O entre el C2 y el oxígeno del grupo carboxilo, formando un túnel. La conformación del C2 y el C3 es tipo *gauche* (Dobson, A.; Gerkin, R., 1996).

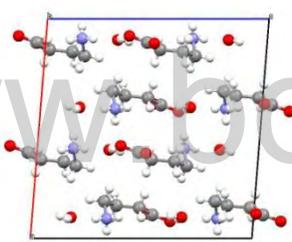
Tabla 3. Reportes en el CSD para el Ácido γ -aminobutírico anhidro.

	Código	GAMBUT01 (02-062-9923)
	Fórmula	C ₄ H ₉ NO ₂
	Nombre	ácido γ -aminobutírico
	Grupo Espacial	$P2_1/a$ (monoclinico)
	R-Factor (%)	6,80
	a (Å)	8,228(5)
	b (Å)	10,036(9)
	c (Å)	7,210(4)
	β (°)	110,63
	T (K)	138
	Código	GAMBUT04 (02-069-9236)
	Fórmula	C ₄ H ₉ NO ₂
	Nombre	ácido γ -aminobutírico
	Grupo Espacial	$I4_1cd$ (tetragonal)
	R-Factor (%)	3,3
	a (Å)	11,963(1)
	c (Å)	15,282(2)
	$\alpha=\beta=\gamma$ (°)	90

2.1.2. Ácido γ -aminobutírico monohidratado.

La forma monohidratada de este compuesto cristalizó en condiciones hidrotérmicas. La estructura cristalina determinada muestra una conformación similar a la observada en el polimorfo tetragonal del ácido γ -aminobutírico. Esta es una estructura centrosimétrica, en donde los enlaces de hidrógeno forman dímeros que se disponen de modo antiparalelo. Las cadenas carbonadas se encuentran a lo largo del eje **b**, participando en dos enlaces de hidrógeno con la molécula de agua (Fabbiani *et al.*, 2014). Para complementar este estudio se compararon algunos valores termodinámicos experimentales con valores termodinámicos calculados. Se concluyó que el GABA hidratado es una forma más estable que la fase anhidra del mismo compuesto en condiciones de alta presión. En la tabla 4 se presenta un breve resumen de los datos cristalográficos encontrados en la base de datos *CSD* para el ácido γ -aminobutírico monohidratado.

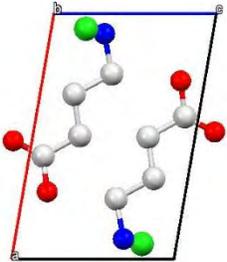
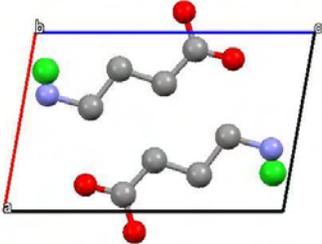
Tabla 4. Reporte en el *CSD* para el Ácido γ -aminobutírico monohidratado.

	Código	ZIPWOM01
	Fórmula	C ₄ H ₉ NO ₂ ·H ₂ O
	Nombre	ácido γ -aminobutírico monohidratado
	Grupo Espacial	C2/c (monoclínico)
	R-Factor (%)	3,79
	a (Å)	14,380(0)
	b (Å)	5,565(0)
	c (Å)	14,420(0)
	β (°)	94,50(0)
	T (K)	150

2.1.3. Ácido γ -aminobutírico·HCl.

En la estructura cristalina del ácido γ -aminobutírico·HCl se observa que la molécula tiene una conformación *trans* [Tomita, 1965]. En la re-determinación estructural de dicho compuesto se reveló la bifurcación existente entre los hidrógenos del grupo amino y los hidrógenos unidos a los átomos de cloro, debido a la distancia existente entre los enlaces de dichos átomos. El compuesto cristaliza en el sistema monoclinico con grupo espacial $P2_1$ (Steward *et al.*, 1973), como se muestra en la tabla 5.

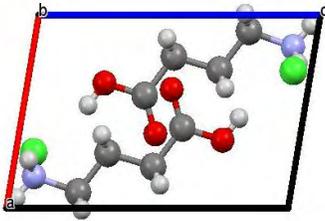
Tabla 5. Reportes en el CSD para ácido γ -aminobutírico-HCl.

	Código	GAMBAC10 (02-062-9922)
	Fórmula	C ₄ H ₁₀ NO ₂ Cl
	Nombre	ácido γ -aminobutírico-HCl
	Grupo Espacial	<i>P</i> 2 ₁ (monoclínico)
	R-Factor (%)	25,01
	a (Å)	5,930
	b (Å)	6,540
	c (Å)	9,090
β (°)	100	
	Código	GAMBAC01 (02-062-9921)
	Fórmula	C ₄ H ₁₀ NO ₂ Cl
	Nombre	ácido γ -aminobutírico-HCl
	Grupo Espacial	<i>P</i> 2 ₁ (monoclínico)
	R-Factor (%)	10,5
	a (Å)	9,040(3)
	b (Å)	6,528(2)
	c (Å)	5,900(3)
β (°)	99,82(2)	

En un estudio reciente, realizado por Radenmeyer y van der Westhuizen, se reportó una nueva caracterización estructural de este compuesto. Se observó un elemento de simetría adicional (ver tabla 5). El nuevo grupo espacial es el *P*2₁/*m*, en lugar del *P*2₁ reportado anteriormente. Ahora el catión se encuentra sobre un plano especular. La cadena carbonada mantiene la configuración *trans*, con ángulos de torsión de 180° [Radenmeyer y van der Westhuizen 2017].

La información de este nuevo reporte se resume en la tabla 6.

Tabla 6. Reporte en el CSD para ácido γ -aminobutírico-HCl (2017).

	Código	GAMBAC11
	Fórmula	C ₄ H ₁₀ NO ₂ Cl
	Nombre	ácido γ -aminobutírico-HCl
	Grupo Espacial	<i>P</i> 2 ₁ / <i>m</i> (monoclínico)
	R-Factor (%)	2,88
	a (Å)	5,9059(3)
	b (Å)	6,3964(3)
	c (Å)	8,9893(4)
β (°)	100,064(2)	

2.1.4. Algunos Derivados Metálicos.

2.1.4.1. Derivados de Cobre del Ácido γ -aminobutírico.

En la base de datos *CSD* se encuentran cuatro reportes de derivados de cobre. Estos compuestos cristalizan en el sistema monoclinico con grupos espaciales $P2_1/c$ y $P2_1$.

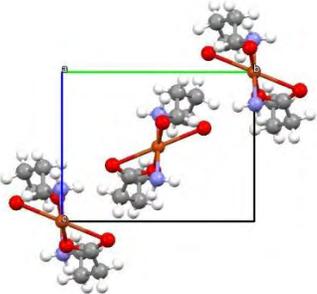
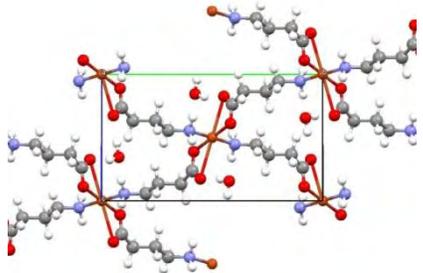
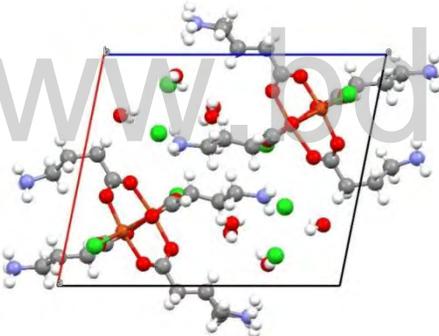
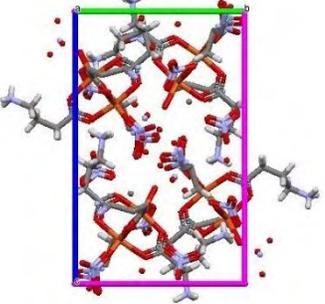
Las estructuras reportadas bajo los códigos CUGABA y CUGABD corresponden al γ -diaminobutirato de cobre (II) y su forma dihidratada, respectivamente. La determinación estructural de estos compuestos se realizó con datos de difracción de Rayos X de monocristal y con estimación visual del material fotográfico obtenido. La estructura del γ -diaminobutirato de cobre (II) se describe como un polímero de coordinación de una sola dimensión mientras que la estructura de la forma dihidratada está conformada por un polímero de coordinación bidimensional. Las moléculas de agua no coordinan directamente al átomo de cobre. La coordinación del cobre es similar en ambas estructuras [Takenaka, *et al.*, 1973].

Para la estructura reportada bajo el código WEXHOW se puede apreciar el enlace δ metal-metal entre dos átomos de cobre (II). Una de las cadenas de *GABA* presenta un ligero desorden. Dos átomos de cloro forman parte de la esfera de coordinación mientras que los dos cloros que se encuentran fuera de la esfera actúan como contra-ión. Esta estructura presenta tres moléculas de agua y los hidrógenos de dichas moléculas forman enlaces de hidrógeno con los cloros. El nitrógeno del grupo amino del *GABA* interactúa formando enlace de hidrógeno con una molécula de agua y los átomos de cloro. Cabe destacar la presencia de enlaces de hidrógenos entre las moléculas de agua. Los oxígenos del grupo carboxilo del *GABA* coordinan de forma bidentada, de modo *syn-syn*, a los átomos de cobre [Sabirov *et al.*, 1994].

En la estructura reportada bajo el código YOJBOO del *CSD* se puede apreciar que los nitratos que se encuentran fuera de la esfera de coordinación presentan desorden. Un nitrato que forma parte de la esfera de coordinación también presenta desorden en los oxígenos. Cabe destacar que esa tendencia al desorden existe en los carbonos de dos cadenas carbonadas de *GABA* y en uno de los nitrógenos del grupo amino [Sabirov *et al.*, 1994].

En la Tabla 7 se presenta la información resumida de estos reportes.

Tabla 7. Reportes en el CSD de Derivados de Cobre del Ácido γ -aminobutírico.

	Código	CUGABA
	Fórmula	(C ₈ H ₁₆ CuN ₂ O ₄) _n
	Nombre	catena-(bis(g-Aminobutyrate-N,O)-copper(II))
	Grupo Espacial	<i>P2₁/c</i> (monoclínico)
	R-Factor (%)	7,8
	a (Å)	7,097(2)
	b (Å)	9,693(1)
	c (Å)	7,919(4)
β (°)	110,56(4)	
	Código	CUGABD
	Fórmula	(C ₁₆ H ₃₂ Cu ₂ N ₄ O ₈) _n ·4n(H ₂ O)
	Nombre	catena-(bis(γ -Aminobutyrate-N,O)-copper(II)) dihydrate
	Grupo Espacial	<i>P2₁/c</i> (monoclínico)
	R-Factor (%)	7,7
	a (Å)	5,206(1)
	b (Å)	14,406(3)
	c (Å)	8,740(2)
β (°)	109,20(2)	
	Código	WEXHOW
	Fórmula	C ₁₆ H ₃₆ Cl ₂ Cu ₂ N ₄ H ₈ ²⁺ ·2(Cl ⁻)·3H ₂ O
	Nombre	tetrakis(μ 2- γ -Ammoniobutyrato-O,O')-dichloro-di-copper(ii) dichloride trihydrate
	Grupo Espacial	<i>P2₁</i> (monoclínico)
	R-Factor (%)	4,7
	a (Å)	11,935(4)
	b (Å)	9,069(3)
	c (Å)	14,276(3)
	α (°)	90
	β (°)	101,37(2)
	γ (°)	90
	Código	YOJBOO
	Fórmula	C ₁₆ H ₃₈ Cu ₂ N ₅ H ₁₂ (NO ₃)·H ₂ O
	Nombre	Aqua-tetrakis(μ 2-4-aminobutyrate-O,O')-(nitrate-O)-di-copper(II) trinitrate monohydrate
	Grupo Espacial	<i>P2₁/c</i> (monoclínico)
	R-Factor (%)	8,1
	a (Å)	15,246(8)
	b (Å)	11,402(6)
	c (Å)	18,906(8)
	β (°)	102,99(4)
	T (K)	143

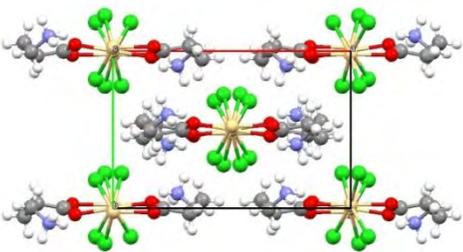
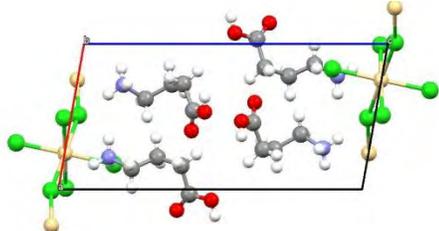
2.1.4.2. Derivados de Cadmio del Ácido γ -aminobutírico.

En la base de datos *CSD* se encuentran dos reportes de derivados de cadmio. Estos compuestos cristalizan en el sistema monoclinico con grupos espaciales $C2/c$ y $P2_1$ (ver tabla 8)

En la estructura reportada en el *CSD*, con el código REVFOO, se puede observar que ésta forma un polímero de una sola dimensión que se repite paralelo al eje c . Cuatro átomos de cloro coordinan al metal formando un plano cuadrado, mientras que los oxígenos del grupo carboxílico lo coordinan apicalmente. Se forma una disposición octaédrica distorsionada alrededor del centro metálico. En este estudio se observó la misma tendencia con complejos preparados a partir de la β -alanina y el ácido 6-aminohexanoico [Kuriyama *et al.*, 2006].

En el reporte correspondiente al código CAMRIU, el *GABA* está en forma protonada actuando como contraión. El complejo aniónico de cadmio presenta geometría octaédrica. La esfera de coordinación está conformada por seis átomos de cloro, con moléculas de *GABA* sirviendo de puentes que le dan cierto carácter laminar a la estructura. El cadmio se encuentra en posición especial, relacionándose entre sí por simetría. Los carboxilos de las moléculas de *GABA* interactúan entre sí mediante enlaces de hidrógenos [Kaiba, 2016].

Tabla 8. Reportes en el *CSD* de Derivados de Cadmio del Ácido γ -aminobutírico.

	Código	REVFOO
	Fórmula	$(C_8H_{18}Cd_2Cl_4N_2O_4)_n$
	Nombre	catena-(tetrakis(μ 2-Chloro)-bis(μ 2-4-ammoniobutanoato)-di-cadmium(II))
	Grupo Espacial	$C2/c$ (monoclinico)
	R-Factor (%)	4,8
	a (Å)	13,803(3)
	b (Å)	8,766(3)
	c (Å)	14,088(3)
	β (°)	106,22(2)
	Código	CAMRIU
	Fórmula	$2(C_4H_{10}NO_2)^{1+}(CdCl_4)$
	Nombre	catena-[bis(3-carboxypropan-1-aminium) bis(μ -chloro)-dichlorocadmium(II)]
	Grupo Espacial	$P2_1$ (monoclinico)
	R-Factor (%)	2,02
	a (Å)	7,409(2)
	b (Å)	7,490(2)
	c (Å)	15,298(3)
	β (°)	100,08(0)

2.2. Estudios de Difracción de Rayos X de Muestras Policristalinas.

La búsqueda de datos difractométricos se realizó en la Base de Datos de Polvo *PDF-4/Organics* (Kabekkodu, 2017) usando como criterio de búsqueda la raíz *4-aminobutyric*. Dicha búsqueda arrojó como resultado cincuenta y tres (53) entradas. Entre los resultados se encontraron reportes de patrones de polvo simulados a partir de los parámetros estructurales de los compuestos que se encuentran registrados en la base de datos *CSD* (ver tabla 2). Además, se encontraron dos reportes de patrones experimentales para el ácido γ -aminobutírico. Algunos de estos reportes se resumen en la tabla 9.

Tabla 9. Reportes en la Base de datos *PDF-4/Organics*.

Fórmula	Código <i>PDF-4/Organics</i>
C₄H₉NO₂	00-026-1556 (o)
	00-030-1509 (i)
C₄H₉NO₂·MnCl₂·3H₂O	00-048-2105 (o)
C₈H₁₈N₂O₄·CuCl₂·2H₂O	00-048-2105 (o)
C₈H₁₈N₂O₄·ZnCl₂	00-048-2103 (o)
C₈H₁₈N₂O₄·MnCl₂·3H₂O	00-048-2104 (o)

Leyenda: (o): Sin indexar, (i): Indexado

Capítulo 3. Métodos de Síntesis y Cristalización.

3.1. Métodos de Síntesis.

Existe una gran variedad de métodos de síntesis de derivados metálicos de aminoácidos. Al momento de elegir el método adecuado se debe tomar en cuenta las propiedades físicas y químicas de los compuestos de partida que se desean utilizar. Entre las técnicas más sencillas se encuentran la reacción de sustitución en disolución acuosa, la reacción mecanoquímica y la síntesis solvotérmica.

3.1.1. Reacción de Sustitución en Disolución Acuosa.

Es una de las técnicas de síntesis más utilizadas para la preparación de diversos complejos. Esta técnica consiste en hacer reaccionar en una solución acuosa cantidades determinadas de una sal metálica y de un ligando o agente complejante. Este tipo de reacción se puede llevar a cabo en otros solventes, en el caso que uno de los reactantes sea insoluble en agua (Bottani y Odetti, 2006). Un clásico ejemplo de este tipo de reacción es la síntesis de sulfato de tetraaminocobre (II), el cual se obtiene a partir de una solución de sulfato de cobre (II) y una solución saturada de amoníaco. El cambio de color de la solución de color azul celeste a azul oscuro es evidencia de la formación del complejo, siguiendo la reacción que se muestra a continuación.



3.1.2. Reacción Mecanoquímica.

Esta técnica se basa en reacciones en estado sólido provocadas por procesos de difusión durante la molienda de los reactantes que puede ser manual o automatizada. En la figura 11 se presenta un ejemplo de una síntesis mecanoquímica manual.



Figura 11. Reacción mecanoquímica manual (AGMC 2015)

En este proceso se disminuye el tamaño de las partículas de los posibles reactantes y se incrementa la energía superficial. Cuando las superficies de los reactantes entran en estrecho contacto, se espera que se produzca la reacción.

3.1.3. Síntesis Solvotérmica.

Esta técnica consiste en llevar a cabo la reacción en un líquido que se encuentra contenido en un recipiente cerrado, que se calienta a una temperatura que supera la temperatura de ebullición del líquido. En estas condiciones se genera una presión que es superior a la presión atmosférica. Por lo general, para llevar a cabo esta síntesis se emplea agua, pero se pueden utilizar otros líquidos como por ejemplo solventes orgánicos, amoníaco, entre otros [Bazan *et al.*, 2012].

La síntesis hidrotermal es una reacción heterogénea. Ocurre en medio acuoso a temperaturas superiores a los 100 °C y presiones mayores a una atmósfera. Se emplea cuando los reactivos son poco solubles en agua. Con esta técnica se obtiene condiciones que pueden facilitar la reacción en los casos que no se logre en las condiciones habituales de trabajo, a temperatura y presión ambiente.

3.2. Métodos de Cristalización.

La cristalización es un proceso en el que se realiza un cambio de fase. El sistema pasa de un estado metaestable, cerca del punto de saturación, a un estado de equilibrio estable al formarse un cristal. Durante este proceso el sistema incrementa el orden debido a que cambia de un estado desordenado a uno de mayor orden [Grases *et al.*, 2000].

El proceso de cristalización de un dado material suele ocurrir en dos pasos: la nucleación y el crecimiento cristalino propiamente dicho. La nucleación se define como la formación de pequeños agregados de átomos o moléculas constituyentes de la nueva fase en pequeñas zonas

separadas. La adecuada racionalización de este proceso presenta dificultades tanto teóricas como experimentales (McPherson y Gavira, 2014). Se suele esquematizar representándolo como un estado de transición por el cual las moléculas pasan de un estado desordenado a uno ordenado.

La nucleación y el crecimiento de cristales son procesos que compiten entre sí, en los que la cinética juega un rol importante. En una solución sobresaturada, ambos procesos ocurren a una mayor velocidad por lo que se pueden formar muchos núcleos que crecen rápidamente formándose un material policristalino. En contraposición, en una solución que presenta menor sobresaturación, la nucleación no ocurre con rapidez por lo que se tiende a favorecer el crecimiento de los cristales.

Para reducir la sobresaturación y favorecer el crecimiento se deben controlar condiciones tales como la temperatura, concentración de los reactantes, *pH*, entre otros factores. Aprovechando y controlando estas condiciones se han desarrollado diversas técnicas, relativamente sencillas, que se usan en el laboratorio para crecer cristales de un dado material, con calidad y tamaño adecuado para realizar la determinación estructural de dicho material por técnicas de difracción de Rayos X de cristal único.

3.2.1. Evaporación Lenta de Solvente.

Esta técnica, muy sencilla, consiste en disolver los reactivos en uno o varios solventes bajo agitación constante y, eventualmente, bajo calentamiento durante un cierto tiempo. La solución resultante se filtra y el recipiente con el filtrado se cubre parcialmente con la finalidad de controlar la evaporación del solvente. De esta manera se controla la sobresaturación de la solución. Dependiendo del solvente se pueden obtener cristales del material de interés en minutos, días, semanas o meses [Bazan *et al.*, 2012].

3.2.2. Enfriamiento Lento.

Esta técnica se utiliza cuando el sólido es poco soluble o insoluble en un determinado solvente a temperatura ambiente. Se inicia con la preparación una solución saturada del compuesto, que se calienta hasta una temperatura menor que la temperatura de ebullición del solvente de elección. Se transfiere la solución a un recipiente y se cubre. Se deja enfriar lentamente dicha solución. Un enfriamiento rápido conduce a la formación de un precipitado con cristales muy pequeños. Se debe controlar bien la velocidad de enfriamiento de la solución. Un ejemplo de obtención de cristales por este método se presenta en la figura 12, con el crecimiento de cristales de alumbre.



Figura 12. Cristal de alumbre obtenido por enfriamiento lento. (AGMC, 2015).

3.2.3. Siembra.

Se usa este método con soluciones que no están suficientemente saturadas, induciendo el proceso de crecimiento sobre un cristal “semilla” (ver figura 13). El proceso de nucleación también se puede inducir mediante raspado de las paredes o mediante alguna irregularidad introducida externamente, por ejemplo, una pequeña fibra de algodón.

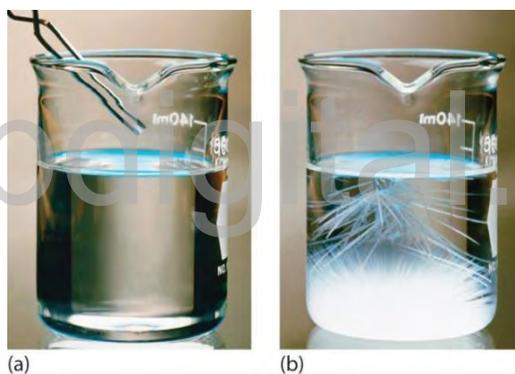


Figura 13. a) Introducción del cristal semilla para inducir la cristalización, b) cristalización completa.
Extraída de https://images.flatworldknowledge.com/averill/averill-fig01_009.jpg

Las superficies introducidas expresamente sirven de centros de nucleación sobre las cuales ocurre el crecimiento de cristales [Grases, *et al.*, 2000].

Capítulo 4. Técnicas de Caracterización.

Cuando se realiza la síntesis de un nuevo compuesto es importante elucidar y determinar su estructura. En muchos casos un compuesto se puede caracterizar por métodos químicos, realizando análisis elemental, analizando las propiedades físicas (temperatura de fusión, temperatura de ebullición, entre otros) y compararlas con valores reportados, si ellos existen. También se pueden realizar diversos análisis, usando modernas técnicas espectroscópicas, térmicas y de resonancia, para identificar los grupos funcionales que posiblemente puedan existir en el material sintetizado. Con esta información, si se tiene éxito, se puede elucidar la composición y el diagrama molecular que representa la disposición atómica del material [Wade, 2005]. La determinación de la estructura del material requiere, específicamente, de técnicas difractométricas ya que son las técnicas que proveen la más precisa información sobre la disposición, en el espacio tridimensional, de los átomos o moléculas que forman un material cristalino.

En el presente trabajo se utilizan técnicas espectroscópicas (espectroscopía infrarroja), térmicas (*TGA/DSC*) y difractométricas (difracción de rayos X) en la caracterización de algunos de los materiales utilizados en las síntesis y de los materiales que se prepararon.

4.1. Espectroscopía Infrarroja.

La región infrarroja comprende a las frecuencias del espectro electromagnético que se encuentran por debajo del visible y por encima de las microondas, con longitudes de ondas comprendidas entre 8×10^{-5} y 1×10^{-2} cm. La radiación comprendida en esta región tiene energía que se asocia con los modos vibracionales y rotacionales de las especies moleculares.

La espectroscopía infrarroja se basa en que una molécula orgánica absorbe radiación infrarroja en determinadas frecuencias dependiendo de la naturaleza de los átomos, la fuerza de los enlaces en los que participan y el entorno en que se encuentren al rotar y vibrar en resonancia con la frecuencia de la radiación incidente. Los espectros registrados generalmente se presentan como bandas, en lugar de líneas, debido a los cambios vibracionales que son producidos por alteraciones en la energía traslacional. Las bandas del espectro infrarrojo se representan en términos de número de onda ($\tilde{\nu}$), que corresponde al número de ciclos contenidos en 1 cm. La unidad es el cm^{-1} [Silverstein *et al.*, 2005]

Para que una molécula absorba radiación infrarroja ésta debe sufrir un cambio neto en el momento dipolar cuando rota o gira. El campo eléctrico alternante interacciona con la molécula y altera la amplitud de alguno de sus movimientos, haciéndola activa en el infrarrojo. Si la molécula es simétrica (por ejemplo, en el Cl_2 , O_2 o el acetileno), su momento dipolar es cero, por lo que el campo eléctrico no interacciona con dicha molécula, no hay absorción de energía y se

dice que es inactiva en el infrarrojo. Debe mencionarse que si un enlace está simétricamente sustituido pueden producirse pequeñas absorciones debido a cambios que hacen que los enlaces sean asimétricos por una parte del tiempo [Wade, 2005].

Al estudiar moléculas sencillas, bien sea lineales, diatómicas o poliatómicas, se puede conocer el número de vibraciones y si algunas de ellas producen absorción. Las vibraciones se suelen dividir en dos grupos, los cuales se representan en la figura 14.

- **Vibraciones de Tensión:** Estas vibraciones también se pueden denominar vibraciones de valencia. Producen modificaciones en la longitud de enlace. Pueden ser simétricas y asimétricas.
- **Vibraciones de Flexión:** Estas vibraciones producen cambios en los ángulos de enlace en las moléculas. Tienen una variedad de movimientos dentro y fuera del plano. Estos pueden ser en forma de tijera, aleteo y torsión. Un ejemplo típico de estas vibraciones son las observadas en los grupos metileno (CH_2) y metilo (CH_3).

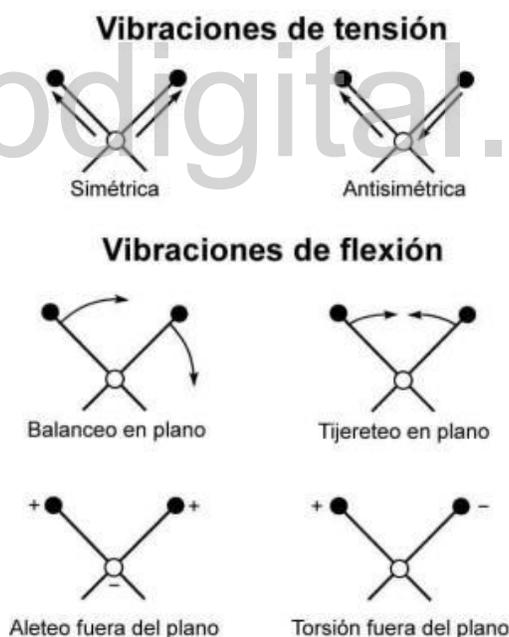


Figura 14. Vibraciones observadas en el infrarrojo.
Extraída de [http://www.ehu.es/imacris/PIE06/web/images/IR\[2\].jpg](http://www.ehu.es/imacris/PIE06/web/images/IR[2].jpg)

En el espectro infrarrojo existen tres grandes regiones espectrales. De ellas, la región infrarroja media es la que se usa más ampliamente. Se extiende desde 670 hasta 4000 cm^{-1} . Los espectros de absorción obtenidos en esta región se emplean tanto para los análisis cualitativos como los

cuantitativos. En el análisis cualitativo el objetivo principal es precisar los grupos funcionales que están presentes en el compuesto bajo estudio [Skoog *et al.*, 2009].

En general, para los aminoácidos, debido a los grupos funcionales amino y carboxilo que poseen, en sus espectros infrarrojos se deben observar las absorciones características de dichos grupos. Estas absorciones se resumen en la tabla 10.

Tabla 10. Señales características en el infrarrojo para los aminoácidos.

Interacción	Intensidad	Número de Onda (cm^{-1})
Tensión Asimétrica NH_3^+ y Tensión C-H grupo metileno	Media	3100-2600
Tensión Simétrica NH_3^+	Media	3100-2100
Deformación asimétrica NH_3^+	Fuerte	1700-1600
Tensión Asimétrica Carboxilato	Fuerte	1600-1500
Tensión C-N	Media	1450-1200
Tensión simétrica Carboxilato	Media	1400-1230

En este apartado se toma como ejemplo ilustrativo el espectro infrarrojo para el compuesto de partida del presente estudio que se presenta en la figura 15. En este espectro, que se encuentra reportado en *Spectral Database for Organic Compounds (SDBS)*, se pueden observar las bandas características para los aminoácidos. Estas corresponden a la tensión asimétrica NH_3^+ solapada con tensión C-H del grupo metileno en $2956\text{-}2616\text{ cm}^{-1}$ (1), tensión simétrica NH_3^+ en 2187 cm^{-1} (2), que evidencia que el compuesto está presente en la forma de *zwitterión*. También se observa la tensión asimétrica correspondiente al grupo carboxilato en $1641\text{-}1510\text{ cm}^{-1}$ (3), tensión C-N en 1402 cm^{-1} (4) y tensión simétrica del carboxilato en 1386 cm^{-1} (5)

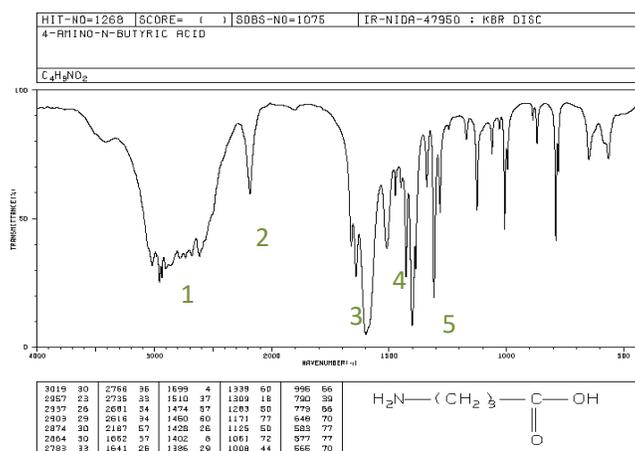


Figura 15. Espectro Infrarrojo reportado en *SDBS* para el ácido γ -aminobutírico.
sdb.s.db.aist.go.jp/sdbs/cgi_bin/direc_frame_top.cgi

Cuando se trata de obtener derivados metálicos con un aminoácido se debe tener en cuenta que existe la posibilidad que el centro metálico coordine por el nitrógeno del grupo amino o por los oxígenos del grupo carboxilo. Si el centro metálico coordina por el nitrógeno, en el espectro infrarrojo se podrá observar que la banda de tensión NH_3^+ disminuye en intensidad hasta el punto de desaparecer. Si el centro metálico coordina por el oxígeno, la banda de tensión OH desaparece y la banda de tensión $\text{C}=\text{O}$ se desplaza y se desdobra, obteniéndose el comportamiento de un carboxilato metálico. La diferencia del número de onda de las bandas se calcula mediante la ecuación:

$$\Delta\nu = [\nu_A (\text{CO}_2^-) - \nu_s (\text{CO}_2^-)]$$

Donde ν_A es el número de onda para la tensión asimétrica y ν_s es el número de onda para la tensión simétrica del grupo CO_2 . El valor calculado, $\Delta\nu$, puede sugerir la forma de cómo el centro metálico coordina con el grupo carboxilo. Los carboxilatos metálicos pueden tener tres modos de coordinación:

Si el valor calculado de $\Delta\nu$ es mayor al valor de $\Delta\nu$ comúnmente observado para un carboxilato iónico se dice que la coordinación es monodentada. Cuando la diferencia calculada es menor al valor correspondiente a un compuesto iónico indica que el ligando coordina con el metal de forma bidentada, formando un quelato. Pero si el valor de $\Delta\nu$ es igual o mayor al del complejo bidentado, es evidencia que el carboxilato coordina en forma de puente [Nakamoto, 2009].

Los espectros infrarrojos de los derivados metálicos sintetizados se han registrado en pastillas de KBr, utilizando el espectrofotómetro *FT-IR*, marca *PERKIN ELMER (PE)*, perteneciente al Laboratorio de Docencia de Química Orgánica, Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes.

4.2. Métodos Térmicos.

Los métodos térmicos son un conjunto de técnicas que estudian las propiedades físicas de una sustancia o reacción en función de la temperatura y su comportamiento cuando ésta se somete a calentamiento en condiciones controladas. Estos métodos comúnmente se emplean tanto en control de calidad como en investigación de diversos materiales como polímeros, cerámicas, minerales, entre otros. En esta sección se desarrollan los fundamentos del Análisis Termogravimétrico (*TGA*) y la Calorimetría de Barrido Diferencial (*DSC*).

4.2.1. Análisis Termogravimétrico (*TGA*).

La termogravimetría es una técnica que estudia las variaciones de la masa de una dada muestra, colocada en una atmósfera controlada, en función de la temperatura o el tiempo de calentamiento. La representación gráfica de la masa o porcentaje de masa con respecto al tiempo o a la temperatura se denomina termograma. La instrumentación básica del equipo que se utiliza para

llevar a cabo esta técnica consta de una termobalanza, un horno, un sistema de gas de purga el cual proporciona una atmósfera inerte o reactiva y un sistema computarizado para el registro de los datos obtenidos. En este tipo de análisis, por lo general, se generan pérdidas de masa y se originan reacciones químicas como descomposición y separación de agua de cristalización, combustión, reducción de óxidos metálicos, entre otras. Hay ocasiones en las cuales una sustancia explosiva se descompone con mucha rapidez y la señal del TGA sufre “retroceso” (ver figura 16).

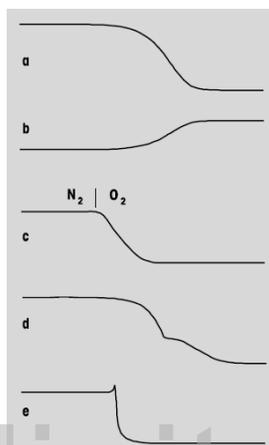


Figura 16. Reacciones observadas en un TGA: a) descomposición, b) oxidación, c) combustión, d) descomposición en escalones y e) descomposición explosiva. Extraída de

https://www.mt.com/mt_ext_files/Editorial/Generic/3/TA_UserCom13_0240929710242401_files/tausc13s.pdf.

También ocurren transformaciones físicas como la evaporación, sublimación y desorción. Cabe destacar que la fusión no produce efectos gravimétricos (ver figura 17).

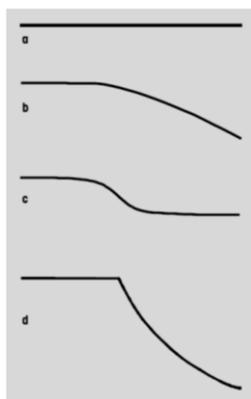


Figura 17. Efectos Gravimétricos durante la fusión: a) presión de vapor baja (sin efecto TGA), b) evaporación, c) desprendimiento de humedad y d) descomposición. Extraída de

https://www.mt.com/mt_ext_files/Editorial/Generic/3/TA_UserCom13_0240929710242401_files/tausc13s.pdf.

Un fenómeno poco común es la ganancia de masa que puede deberse a reacciones con los componentes del gas de purga que se emplee. Este hecho favorece la formación de compuestos poco volátiles o volátiles y la adsorción de productos gaseosos en las muestras. Generalmente este es un problema que suele producirse en el análisis de muestras de carbón [Widmann, 2001].

La termogravimetría tiene múltiples aplicaciones. Con esta técnica se pueden estudiar diversas reacciones químicas. La información que proporcionan los cambios de masa permite el cálculo de la estequiometría de una reacción. Se puede cuantificar la cantidad de humedad de una muestra y estudiar la estabilidad térmica de polímeros y muchos materiales.

La información proporcionada es limitada y no identifica con exactitud la naturaleza de la muestra bajo estudio. Por ello se requiere información proporcionada por otras técnicas para la caracterización completa de la muestra.

4.2.2. Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC).

Es un método instrumental muy utilizado en el laboratorio, debido a su rapidez y sencillez. Un calorímetro de barrido diferencial mide la energía transferida como calor hacia o desde una muestra a presión constante durante un cambio físico ó químico. Cuando se emplea el término diferencial se hace referencia al comportamiento de la muestra al ser comparado con un material de referencia que no sufre cambio alguno cuando se somete al análisis. Tanto la temperatura de la muestra como la temperatura de la referencia son registradas durante el análisis. La información proporcionada por esta técnica es cuantitativa [Skoog *et al.*, 2008]

El equipo consta de dos compartimentos, uno de los cuales está destinado para la muestra y el otro para la referencia. Al ser calentados eléctricamente ambos a una velocidad constante, se controla la cantidad de energía eléctrica consumida con la finalidad de mantener la temperatura constante a lo largo de todo el análisis.

La calorimetría de barrido diferencial se emplea en la caracterización de materiales. Entre las aplicaciones más importantes se encuentran la determinación de la temperatura y el calor asociado con diversas transiciones de fases, entre ellas la fusión.

Esta técnica también permite determinar el grado de cristalinidad de un material. Este parámetro se obtiene a partir de la entalpía de fusión de la muestra y su comparación con la entalpía de fusión del material cristalino, según la siguiente ecuación:

$$\text{Cristalización Fraccionaria} = \frac{\Delta H_F \text{Muestra}}{\Delta H_F \text{Cristal}}$$

Esta metodología es de gran utilidad para el estudio y caracterización de polimorfos por lo que se utiliza comúnmente en la industria farmacéutica. Permite determinar la estabilidad termodinámica, resolver mezclas de polimorfos de manera sencilla. Un polimorfo puede ser termodinámicamente estable a cualquier temperatura, pero las formas metaestables pueden ser lo suficientemente estables como para encontrarse mezclados con su forma estable y coexistir ambas fases entre sí.

También se emplea en el estudio de solvatos. Se debe recordar que un solvato es un compuesto sólido en el cual un solvente se incorpora a la red cristalina de la sustancia. Si el solvente es agua, se trata de un hidrato. El estudio de estos fenómenos por este método no siempre es simple y directo. Generalmente, se puede diferenciar el agua de hidratación del agua de cristalización. Para precisar estas diferencias se recomienda almacenar la muestra a diferentes grados de humedad y comparar los resultados que se obtengan [Craig y Reading, 2007].

Igualmente, la calorimetría de barrido diferencial permite estudiar la capacidad que tiene un material amorfo para cambiar a un estado vítreo a una temperatura determinada. En esta transición el material cambia de volumen y se expande, por lo que esta técnica es útil debido a que mide el flujo de calor y la capacidad de expansión de los materiales con mucha facilidad.

4.3. Difracción de Rayos X

En general, el fenómeno de difracción se origina por interferencia constructiva cuando un haz de Rayos X incide sobre un material cristalino, produciendo un máximo de intensidad que depende del tipo de átomos que forma el material y de cómo estos están dispuestos en el espacio tridimensional. Geométricamente, este fenómeno se puede describir por la Ley de Bragg, la cual define la condición para que ocurra la interferencia constructiva, responsable del patrón de difracción del material. En la figura 18 se presenta la disposición geométrica de la difracción regida por la Ley de Bragg.

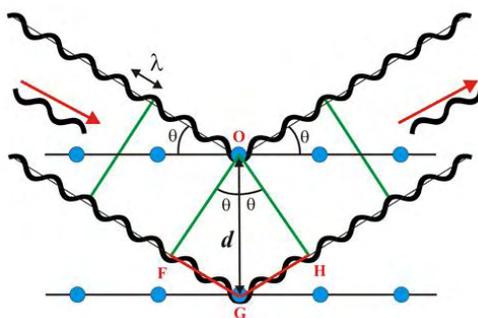


Figura 18. Condición geométrica para el fenómeno de difracción.
Extraída de http://www.xtal.iqfr.csic.es/Cristalografia/archivos_05/bragg-1.jpg.

Se puede demostrar que para que ocurra la difracción se debe cumplir la siguiente relación:

$$n\lambda = 2d \operatorname{sen} \theta$$

Donde λ es la longitud de onda de la radiación, d es el espacio reticular y θ es el ángulo de difracción.

Esta técnica permite determinar con precisión la estructura molecular de los materiales al poder definirse los denominados parámetros de celda unidad, el grupo espacial y las posiciones de cada uno de los átomos que conforma el material, además de los factores que definen la movilidad de los átomos alrededor de su posición de equilibrio.

La naturaleza de los datos que se registran y la metodología que se utiliza para procesar dichos datos dependen de la forma como se presenta la muestra que se desea estudiar. La muestra puede ser un agregado policristalino (ó polvo) o un cristal único. En consecuencia, se tienen los llamados métodos de muestras policristalinas (ó de polvos) y los métodos de cristal único [Delgado y Díaz de Delgado, 2016].

4.3.1- Métodos para Muestras Policristalinas (Polvo).

Esta técnica se emplea cuando para el material que se desea estudiar no se pueda obtener un cristal de suficiente calidad y tamaño (de una fracción de milímetro) y se obtiene un agregado policristalino ó polvo. En este caso, se hace incidir el haz de rayos X al agregado formado por cristales muy pequeños dispuestos al azar. Los datos (comúnmente llamado patrón de difracción) se registran por medio de un difractómetro para muestras policristalinas. El empleo de esta técnica se resume en el diagrama que se muestra en la figura 19.

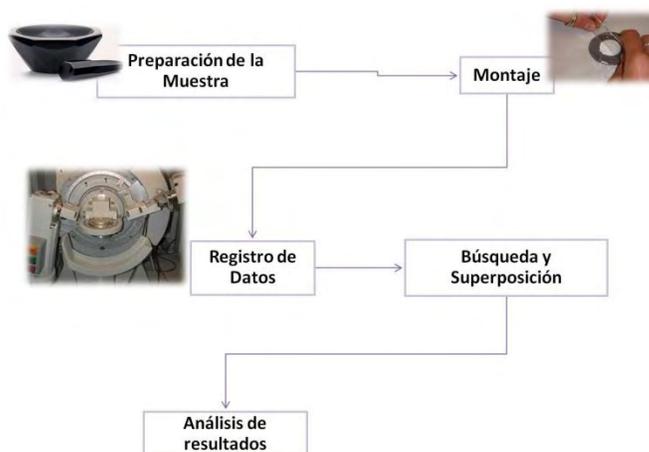


Figura 19. Diagrama del procedimiento de caracterización de un material por el método de muestras policristalinas

Como la muestra puede estar formada por varios compuestos y cada uno de ellos tiene un patrón de difracción característico, a través del patrón de difracción de la muestra se pueden identificar los compuestos que la forman (análisis cualitativo). De igual manera, se puede determinar cuánto de cada uno de ellos está presente en la muestra (análisis cuantitativo).

Se debe mencionar que la muestra puede ser de distinta naturaleza química. Puede ser un mineral (o mezcla de minerales), materiales semiconductores, materiales cerámicos, catalizadores, fármacos, cálculos renales y cualquier otro material cristalino.

La identificación de los materiales se realiza por comparación del patrón de difracción registrado (también llamado difractograma) con los patrones reportados en la base de datos de *ICDD* (*International Centre for Diffraction Data*). Esta comparación se efectúa mediante programas de computación por superposición de los patrones. Cuando se conoce la naturaleza del material que se está estudiando, se puede comparar el patrón de difracción registrado con el patrón calculado a partir de la información cristalográfica reportada para el material. Un ejemplo de esto último es la comparación del difractograma registrado para el ácido γ -aminobutírico y los patrones calculados a partir de los datos reportados en el *CSD* para las fases monoclinica y tetragonal del mismo compuesto (ver figura 20). En la figura se puede apreciar la coincidencia de los picos del patrón experimental (azul) y el patrón simulado para la fase monoclinica del compuesto (rojo). Ello indica que el material estudiado se corresponde con la fase monoclinica del ácido γ -aminobutírico.

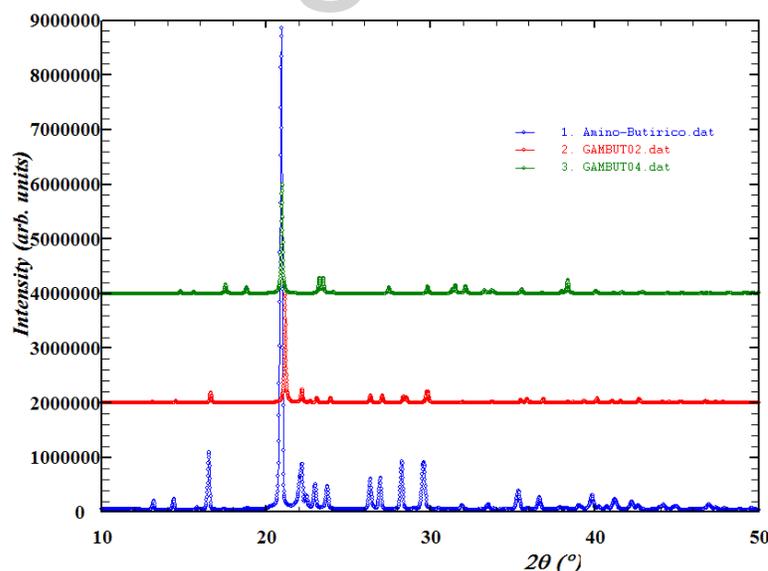


Figura 20. Superposición del patrón experimental para el ácido γ -aminobutírico (azul) y los patrones calculados a partir de los reportes en el *CSD* para las fases monoclinica (roja) y tetragonal (verde) del ácido γ -aminobutírico.

4.3.2- Método de Cristal Único.

En este método se emplea un cristal de buena calidad. Esto es, no debe tener fisuras, oclusiones, entre otros defectos. Al observarse los cristales bajo el microscopio de luz polarizada deben observarse zonas de completa extinción e iluminación por cada giro de 90° , evidenciando la homogeneidad característica de los monocristales. El cristal debe tener un tamaño del orden de fracciones de milímetros (de unos 0,2 mm).

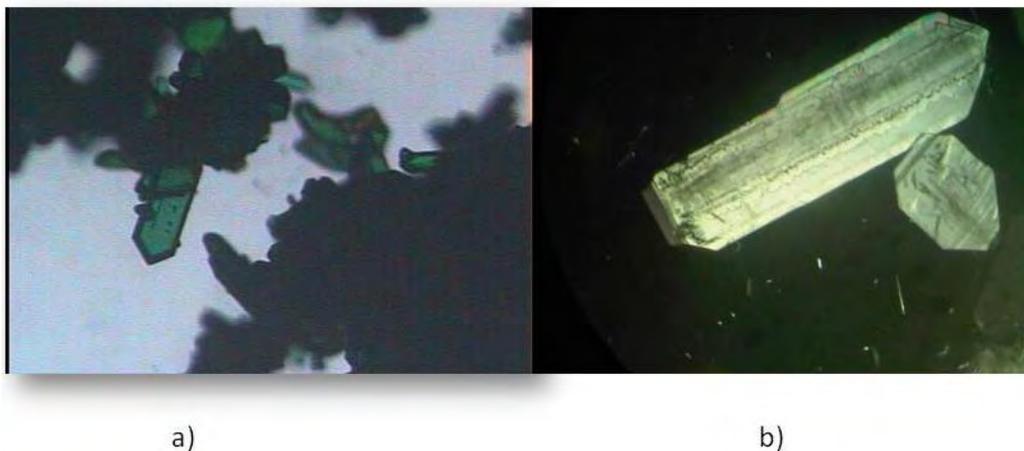


Figura 21. a) Cristales de cloruro de *trans*-diclorobis(etilendiamino)cobalto (III), b) Cristales de acetanilida. Microscopio Nikon SMZ-U con luz polarizada (AGMC, 2015).

En el ejemplo mostrado en la figura 21 se puede observar en la gráfica a) que un pequeño fragmento cristalino cumple con las condiciones requeridas para la selección del material que se mencionó anteriormente, mientras que en la gráfica b) los cristales de acetanilida presentan fisuras y defectos, por lo tanto, no son aptos para el estudio por monocristal.

Luego de seleccionar la muestra a estudiar, siguiendo los criterios anteriormente expuestos, se deben seguir diferentes pasos que se resumen en la figura 22.

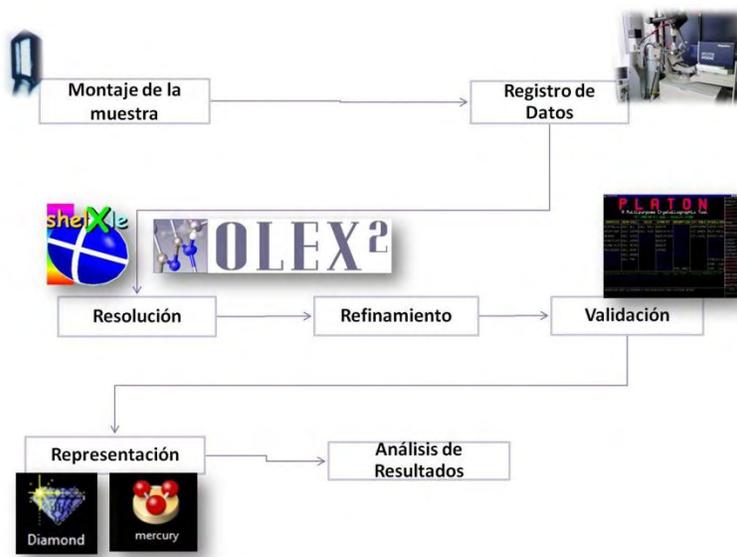


Figura 22. Diagrama de la determinación estructural mediante el método de cristal único.

www.bdigital.ula.ve

Capítulo 5. Planteamiento del Problema, Objetivos e Hipótesis.

5.1. Hipótesis.

El ácido γ -aminobutírico, por poseer los grupos funcionales amino ($-\text{NH}_2$) y carboxílico ($-\text{COOH}$), puede formar complejos con el cobre (II).

5.2. Objetivos.

5.2.1. Objetivo General.

- Sintetizar derivados metálicos del ácido γ -aminobutírico (*GABA*) con diferentes sales de cobre en su estado de oxidación +2.

5.2.2. Objetivos Específicos.

- Sintetizar derivados metálicos del *GABA* mediante reacciones mecanoquímicas, sustitución en disolución acuosa a partir de carbonatos, hidróxidos, óxidos, cloruros y acetatos de cobre (II).
- Caracterizar los reactantes y los productos de reacción por espectroscopía infrarroja (*IR-FT*) y análisis térmico (*TGA/DSC*).
- Caracterizar mediante técnicas de difracción de rayos X en polvo y monocristal los productos de reacción obtenidos.

Capítulo 6. Método Experimental

6.1. Reactivos Utilizados.

Para la síntesis de los derivados metálicos se empleó ácido γ -aminobutírico extraído previamente a partir de cápsulas *GABA* GNC de 750 mg (ver figura 23).



Figura 23. Presentación comercial del ácido γ -aminobutírico utilizado en el presente estudio.

El ácido γ -aminobutírico es soluble en agua, ligeramente soluble en etanol y acetona [Lide, 2008; Merck & Co, 2006]. Se verificó la solubilidad de dicho compuesto en distintos solventes. Los resultados obtenidos de estas pruebas corroboran lo reportado en la literatura. Esto se resume en la tabla 11.

Tabla 11. Solubilidad del ácido γ -aminobutírico en distintos solventes.

Solvente	Solubilidad
Ácido clorhídrico (37%)	soluble
Ácido nítrico (65%)	Soluble
Ácido Sulfúrico (96%)	Soluble
Agua	Soluble
Etanol	Ligeramente soluble
Metanol	Ligeramente soluble
Acetona	Ligeramente soluble

Para la síntesis de los derivados de cobre (II) se emplearon acetato cúprico monohidratado, sulfato cúprico pentahidratado e hidróxido de potasio disponibles en el Laboratorio de Cristalografía. En los procesos de cristalización por evaporación lenta de solvente se utilizaron como solventes etanol y agua desionizada. La información correspondiente sobre los reactivos utilizados se presenta en la tabla 12.

Tabla 12. Reactivos utilizados en la síntesis de los derivados de ácido γ -aminobutírico.

Reactivo	Fórmula	Pureza (%)	Marca
Sulfato cúprico pentahidratado	$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	99,5	ANALA-R
Acetato cúprico monohidratado	$\text{Cu}(\text{COOH})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	99,0	GENERAL CHEMICAL COMPANY
Hidróxido de potasio	KOH	99,0	LOBA CHEMIE
Etanol	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$	99,8	SIGMA-ALDRICH
Agua desionizada	H_2O	----	----

6.2. Síntesis y Cristalización.

6.2.1. Extracción y Cristalización del Ácido γ -aminobutírico.

Para la separación del ácido γ -aminobutírico del fármaco comercial se disolvió el contenido de 5 cápsulas de ácido γ -aminobutírico (GABA) GNC de 750 mg, en 10 mL de agua desionizada, bajo agitación constante por 20 minutos. Se separó el material insoluble (excipiente) mediante filtración por gravedad. La solución recolectada se dejó evaporar en una estufa a 70 °C por una semana.

Transcurrido el tiempo de evaporación se observó la formación de cristales en forma de placas incoloras. El sólido obtenido se reservó para la síntesis de los derivados. Este procedimiento se puede observar en el diagrama presentado en la figura 24.

Figura 24. Diagrama del procedimiento de extracción del *GABA*.

6.2.2. Síntesis de Derivados del Ácido γ -aminobutírico.

Durante el desarrollo de la fase experimental de este Trabajo Especial de Grado se realizaron diversos ensayos para la obtención de diversos derivados metálicos. Entre estos se encuentran las reacciones de sustitución acuosa del *GABA* con los distintos carbonatos e hidróxidos de metales alcalinos, alcalinotérreos y transición. En esta sección sólo se mencionan dos ejemplos, los intentos de preparación de derivados de potasio (*K-GABA*) y zinc (*Zn-GABA₂*).

En el ensayo correspondiente a *K-GABA* se utilizó 0,2703 g de KOH y 0,5111 g de *GABA*. Se obtuvo poco material. Se intentó aislar varios fragmentos cristalinos con la intención de realizar estudios de difracción de rayos X de cristal único. Lamentablemente los cristales no difractaron adecuadamente y la cantidad obtenida no fue suficiente para la caracterización por espectroscopía infrarroja.

Se trató de sintetizar un derivado de zinc (*Zn-GABA₂*) partiendo 0,3222 g de carbonato básico de zinc y 0,5043 g de *GABA*. Esta reacción produjo unos pocos cristales incoloros los cuales se caracterizaron por espectroscopía infrarroja y difracción de rayos X en muestras policristalinas.

La comparación del espectro registrado con el espectro del *GABA* recristalizado mostró una completa superposición evidenciando que no ocurrió la reacción deseada. La figura 25 muestra esta superposición.

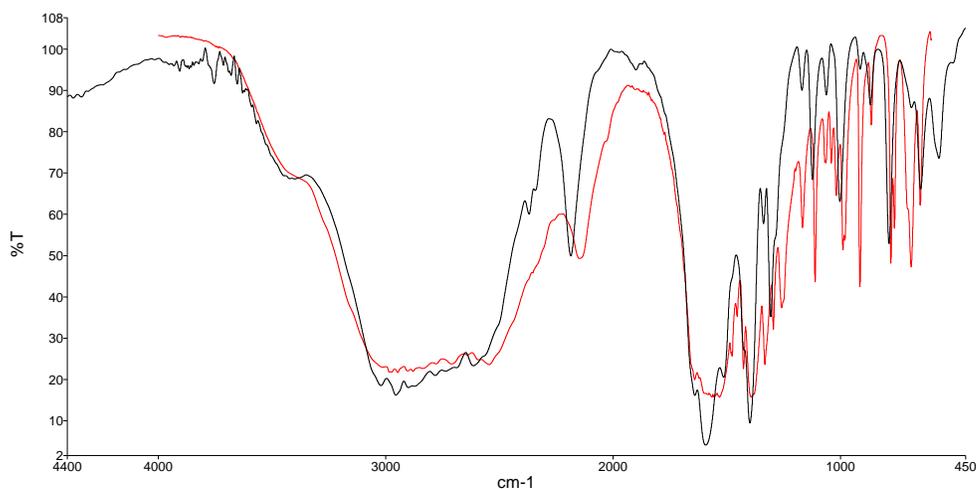


Figura 25. Superposición de los espectros infrarrojos del Zn-GABA2 (rojo) y el espectro infrarrojo del GABA extraído (negro)

De igual manera, la superposición del patrón de difracción del posible derivado Zn-GABA2 con los patrones calculados del GABA corroboró el resultado del estudio espectroscópico. Además, se pudo precisar que se obtuvo la fase monoclinica del ácido γ -aminobutírico (ver figura 26).

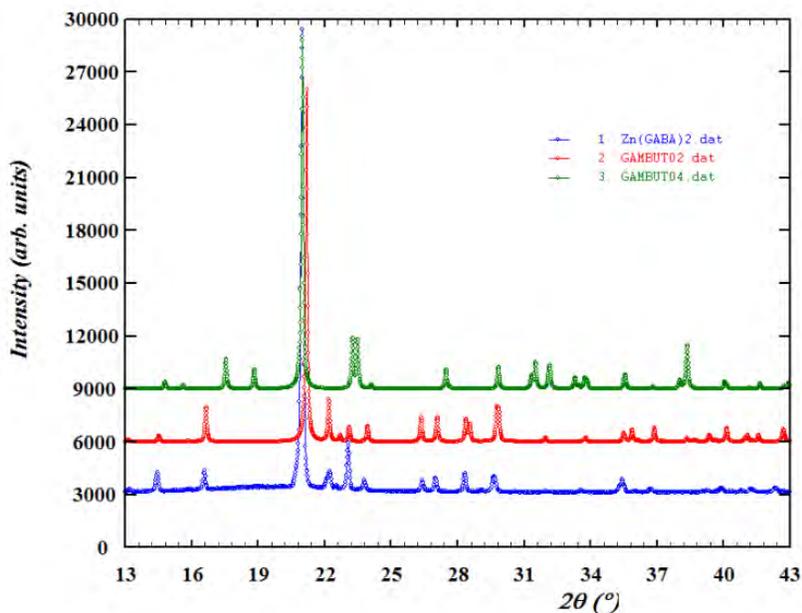


Figura 26. Superposición del patrón del Zn-GABA2 (azul) y los patrones de difracción calculados para las fases monoclinica (rojo) y tetragonal (verde) del GABA.

También se realizaron pruebas de reacciones mecanoquímicas de este compuesto con diferentes sales de metales de transición como acetato de cobalto (II), cloruro de cobalto (II), acetato de níquel (II), cloruro de hierro (III), cloruro de manganeso (II). De igual manera, se intentó obtener cristales multicomponentes con ácido crotonico, pregabalina y gabapentina. Los resultados obtenidos no fueron satisfactorios.

La superposición del patrón experimental obtenido para el posible producto, con el patrón del GABA extraído y la Gabapentina (Neurontin), que se puede ver en la figura 27, mostró el posible producto es una mezcla de los dos componentes sin reaccionar.

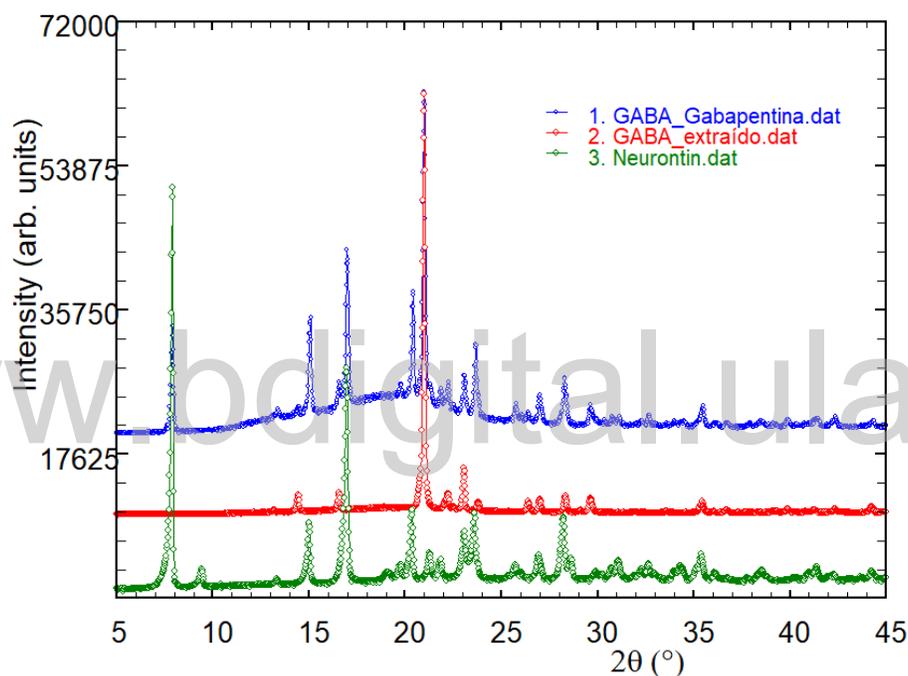


Figura 27. Superposición de los patrones de difracción experimentales para el producto GABA-Gabapentina (azul), GABA extraído (rojo) y Neurontin (verde),

Los demás ensayos realizados se encuentran en el Apéndice 2 de este trabajo.

6.2.2.1- Síntesis de Derivados de Cobre (II) del Ácido γ -aminobutírico.

Para la síntesis de los derivados de cobre (II) se emplearon dos sales metálicas distintas, sulfato cúprico pentahidratado y acetato cúprico monohidratado. Los derivados obtenidos se denominarán Cu-GABA2 azul y Cu-GABA2 morado, respectivamente. A continuación, se detallará la síntesis de estos derivados.

6.2.2.1.1- Síntesis del Cu-GABA2 azul.

Para la síntesis del Cu-GABA2 azul se tomaron 0,5032 g (4,8798 mmol) de GABA recristalizada y 0,6161 g (2,4676 mmol) de sulfato cúprico pentahidratado. Estos sólidos fueron transferidos a un mortero donde se aplicó molienda manual por 30 minutos, siguiendo el procedimiento que se muestra en la figura 28. Se obtuvo un sólido de color azul turquesa, que se caracterizó posteriormente.



Figura 28. Diagrama de la síntesis del derivado Cu-GABA2 azul.

6.2.2.1.2- Síntesis del Cu-GABA2 morado.

Para la síntesis de este compuesto se tomó 0,5023 g (4,8710 mmol) de GABA recristalizada y 0,1238 g (0,6815 mmol) de acetato cúprico monohidratado. Estos compuestos se transfirieron a un mortero donde fueron sometidos a molienda manual por 30 minutos. Se obtuvo un sólido de aspecto pastoso de color azul verdoso intenso con pequeñas manchas moradas.

El material obtenido se disolvió en una mezcla previamente preparada de 10 mL de Etanol y 3 mL de KOH (solución preparada a partir de 0,5740 g de KOH disueltos en 25 mL de agua, C=2,29% m/v. El procedimiento de optimización de las condiciones de reacción se explica de forma detallada en el apéndice 3 de este trabajo). Se mantuvo bajo agitación constante por 30 min. Durante los primeros 10 min se sometió a calentamiento moderado. El procedimiento utilizado para la síntesis se resume en el diagrama mostrado en la figura 29.

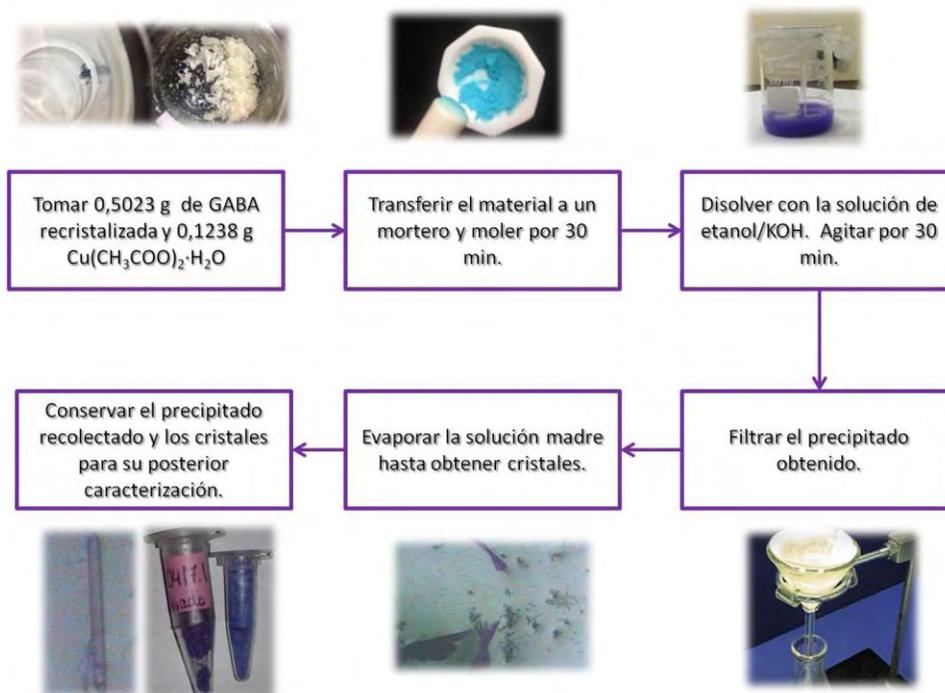


Figura 29. Diagrama de la síntesis del derivado Cu-GABA2 morado.

Se obtuvo un precipitado de color morado, que se separó mediante filtración por gravedad. Este sólido se reservó para la caracterización por espectroscopía infrarroja, análisis térmico y difracción de rayos X para muestras policristalinas. La solución madre se transfirió a un envase que se selló parcialmente para controlar la evaporación del solvente, a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo se observó la formación de cristales morados en forma de agujas (ver figura 30). Estos se extrajeron para la realización de estudios de difracción de rayos X en monocristal.



Figura 30. Cristales del derivado Cu-GABA2 morado observados con un Microscopio Nikon SMZ-U con luz polarizada (AGMC 2017)

6.3. Técnicas de Caracterización Empleadas.

6.3.1. Determinación de la Temperatura de Fusión.

La temperatura de fusión de los materiales obtenidos se registró con un fusiómetro *Engineering Electrothermal* 9100 del Laboratorio 2 de Química del Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela (ver figura 31).



Figura 31. Fusiómetro *Engineering Electrothermal* 9100 del Laboratorio 2 de Química, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

6.3.2- Espectroscopía Infrarroja.

El espectro infrarrojo del ácido γ -aminobutírico extraído del producto farmacéutico y luego recristalizado se registró en pastillas de KBr, en el espectrofotómetro Perkin-Elmer RX1, que se muestra en la figura 32. Este equipo pertenece al Laboratorio de Docencia de Química Orgánica del Departamento de Química, Facultad de Ciencias de la Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.



Figura 32. Espectrofotómetro *Perkin Elmer* RX1 del Laboratorio de Orgánica de la Universidad de los Andes (ULA).

Los espectros infrarrojos de los derivados preparados se registraron usando un espectrofotómetro de ATR (*Attenuated Total Reflectance*) Marca Bruker, modelo Alpha, equipado con un accesorio de ZnSe. El registro se realizó entre 4000 y 500 cm^{-1} , programado con 24 barridos y una resolución de 4 cm^{-1} . Este equipo pertenece al Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular de la Universidad Industrial de Santander (UIS), Piedecuesta, Colombia (Ver figura 33).



Figura 33. Espectrofotómetro *ATR* Bruker Alpha del Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio) Universidad Industrial de Santander (UIS).

Adicionalmente, se empleó un espectrofotómetro infrarrojo convencional, marca Perkin Elmer modelo Frontier del Laboratorio de Cinética y Catálisis, Facultad de Ciencias de la Universidad de Los Andes, el cual se puede apreciar en la figura 34.



Figura 34. Espectrofotómetro marca Perkin Elmer modelo Frountier del Laboratorio de Cinética y Catálisis.

6.3.3. Análisis Térmico (TGA/DSC).

El registro de los termogramas se llevó a cabo en un equipo Mettler *TGA/DSC* modelo SDTQ600, con software STARe SW 9.20, que se muestra en la figura 35. Este equipo pertenece al Laboratorio de Síntesis y Caracterización de Nuevos Materiales del Instituto de Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC). Dicho registro se realizó en atmósfera dinámica de nitrógeno, con flujo de 20 mL/min y rampa de calentamiento de 15 °C/min.



Figura 35. Equipo de Termoanálisis Mettler modelo SDTQ600.

6.3.4. Difracción de Rayos X.

6.3.4.1. Difracción de Rayos X en muestras policristalinas.

El primer conjunto de datos se registró en un equipo de difracción de rayos X para muestras policristalinas *BRUKER D8 ADVANCE*, con geometría Bragg-Brentano, del Laboratorio de Rayos X de la Universidad Industrial de Santander (UIS), Piedecuesta, Colombia. Los patrones se midieron usando radiación $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$) con el equipo operando a 40 kV y a 30 mA, con un barrido a pasos de $0,01526^\circ$ (2θ), en un rango de 2θ de 5 a 70° y $1,5 \text{ seg /paso}$. El difractómetro está equipado con rendijas Soller primaria y secundaria de $2,5^\circ$, una rendija de divergencia de $0,2 \text{ mm}$, filtro de Ni de $0,02 \text{ mm}$ y un detector LynxEye. En la figura 36 se muestra el goniómetro del equipo.



Figura 36. Goniómetro del difractómetro de polvo *BRUKER D8 ADVANCE* con geometría Bragg-Brentano. Universidad Industrial de Santander (UIS), Bucaramanga, Colombia.

Para el registro de los patrones de difracción también se utilizó el difractómetro Siemens D5005 Laboratorio de Cristalografía-LNDRX del Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes. Este equipo opera con geometría Bragg-Brentano y una fuente de radiación $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,54184 \text{ \AA}$) (ver figura 37).



Figura 37. Goniómetro y Difractómetro de Polvo *Siemens D5005* del Laboratorio de Cristalografía-LNDRX (ULA).

www.bdigital.ula.ve

6.3.4.2. Difracción de Rayos X de cristal único.

Los datos de difracción de cristal único (o de monocristal) se registraron en el difractómetro Bruker APEX II CCD (Figura 38) del *Integrated Molecular Structure Education and Research Center* (IMSERC) de *Northwestern University* (Evanston, Illinois, EUA). El equipo posee geometría Kappa, radiación de MoKa de una microfuelle $I\mu S$ con Óptica MX. La temperatura del cristal se mantuvo a 100(2) K utilizando un sistema de enfriamiento de N_2 Cryostream 80-400K (Oxford Cryosystems).



Figura 38. Difractómetro Bruker APEX2 del *Integrated Molecular Structure Education and Research Center* (IMSERC) de *Northwestern University* (Evanston, Illinois, EUA).

Capítulo 7. Resultados.

7.1. Caracterización del Ácido γ -aminobutírico.

7.1.1. Temperatura de Fusión.

El ácido γ -aminobutírico es un sólido cristalino e incoloro que funde a 203 °C. En la Tabla 13 se resumen las temperaturas de fusión del contenido de una cápsula de *GABA* de 750 mg y del material obtenido por extracción y posteriormente recristalizado. Los valores de la tabla indican que hay buena concordancia entre los valores experimentales y los reportados.

Tabla 13. Temperaturas de fusión del ácido γ -aminobutírico.

Material	Temperatura de Fusión (°C)
Cápsula de <i>GABA</i> 750 mg	201,3-201,8
Materia prima recristalizada	202,3-203,3
Valor reportado*	203

*[Lide, 2008; Merck & Co, 2006]

7.1.2. Espectroscopía Infrarroja.

7.1.2.1. Análisis del espectro reportado para el ácido γ -aminobutírico.

En la figura 39 se presenta el espectro infrarrojo del ácido γ -aminobutírico reportado en la base de datos *SDBS* (*Spectral Database for Organics Compounds*).

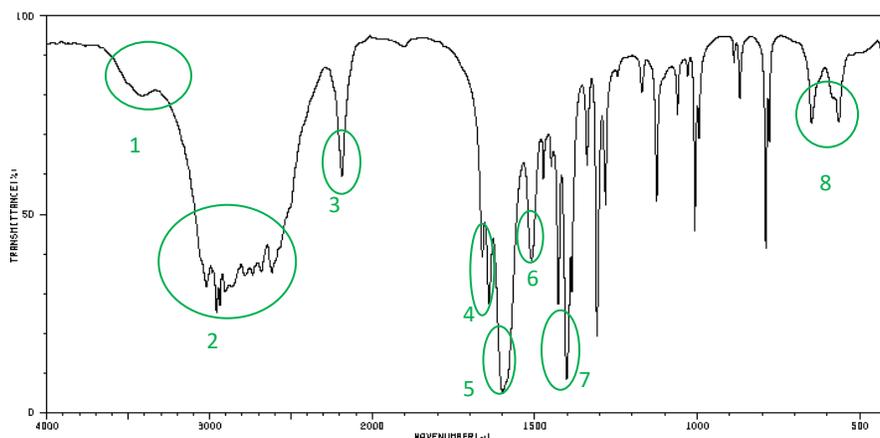


Figura 39. Espectro Infrarrojo reportado en la *SDBS* para el ácido γ -aminobutírico.
sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/cgi_bin/direc_frame_top.cgi

La señal etiquetada como 1 en la figura 38, a 3400 cm^{-1} , corresponde a la tensión O-H asociada al agua que interacciona a través de enlaces de hidrógeno intermoleculares. La vibración de tensión asimétrica NH_3^+ se solapa con la tensión $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ del grupo metileno de la cadena carbonada en la zona desde 3019 hasta 2616 cm^{-1} (2). También se puede observar, en 2187 cm^{-1} , la banda correspondiente a la tensión simétrica del grupo NH_3^+ (3). La presencia de estas dos absorciones evidencia que este compuesto se encuentra en forma de *zwitterión*.

La banda marcada con el número 4, entre 1662 y 1641 cm^{-1} , corresponde a la deformación asimétrica del grupo NH_3^+ . En 5, se puede observar la tensión asimétrica característica del grupo carboxilato a 1510 cm^{-1} . En 1402 cm^{-1} se aprecia la tensión C-N (6) y en 1386 cm^{-1} la tensión simétrica del grupo carboxilato (7). Entre 577 y 555 cm^{-1} se ubica la torsión fuera del plano del grupo NH_3^+ (8). En la tabla 14 se presentan estas asignaciones.

Tabla 14. Análisis del espectro IR reportado para el ácido γ -aminobutírico

#	Número de Onda (cm^{-1})	Intensidad	Asignación
1	3400	Mediana	Tensión O-H
2	3019-2616	Fuerte	Tensión Asimétrica NH_3^+ y tensión $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ (grupo metileno)
3	2187	Mediana	Tensión asimétrica NH_3^+
4	1662-1641	Débil	Deformación asimétrica NH_3^+
5	1510	Muy fuerte	Tensión Asimétrica C-O (Carboxilato)
6	1402	Mediana	Tensión C-N
7	1386	Fuerte	Tensión Simétrica C-O (Carboxilato)
8	577-555	Débil	Torsión fuera del plano NH_3^+

7.1.2.2. Espectro IR del producto comercial (cápsulas de GABA 750 mg GNC).

En la figura 40 se puede observar el espectro infrarrojo obtenido para el contenido de la cápsula de GABA 750 mg GNC, la presentación comercial de este compuesto.

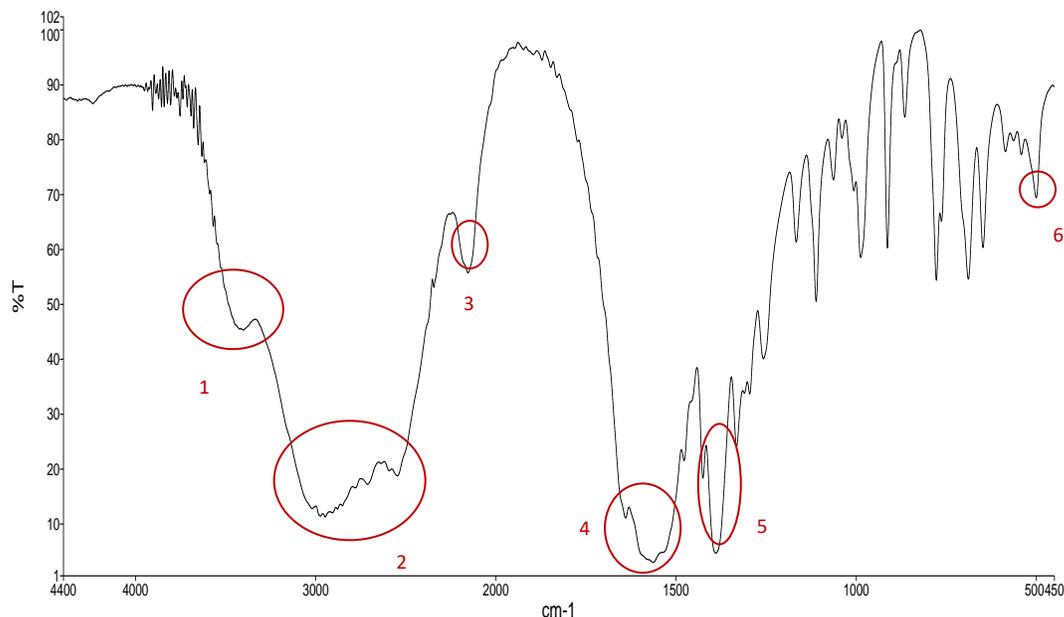


Figura 40. Espectro infrarrojo del GABA 750 mg GNC.

En 3400 cm^{-1} (1) se encuentra la absorción correspondiente a la tensión O-H, la cual sugiere la presencia de agua participando en enlaces de hidrógeno intermoleculares. La banda de tensión asimétrica NH_3^+ se asigna a la señal entre 2974 y 2548 cm^{-1} , solapando la tensión $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ de los grupos metilenos presentes en la cadena carbonada del GABA (2). La señal 3, en 2154 cm^{-1} , se asocia a la tensión simétrica del grupo NH_3^+ . La señal ubicada entre 1640 cm^{-1} y 1564 cm^{-1} (3) corresponde a la tensión asimétrica del grupo carboxilo solapando la deformación del grupo NH_3^+ .

En 1428 cm^{-1} y en 1390 cm^{-1} (4) se ubican las señales asociadas a la tensión simétrica del grupo carboxilo solapando la tensión C-N y la vibración de torsión fuera del plano del grupo NH_3^+ señaladas con los números 6 y 7, respectivamente. Esta información se resume en la tabla 15.

Tabla 15. Análisis del espectro IR del producto comercial (cápsulas de GABA 750 mg GNC).

#	Número de Onda (cm^{-1})	Intensidad	Asignación
1	3400	Fuerte	Tensión O-H (agua)
2	2974-2548	Fuerte	Tensión asimétrica NH_3^+ y tensión $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ (grupo metileno)
3	2154	Mediana	Tensión simétrica NH_3
4	1640- 1564	Muy fuerte	Tensión simétrica (Carboxilato) y deformación asimétrica NH_3^+
5	1428- 1390	Fuerte	Tensión simétrica (Carboxilato) y Tensión C-N
6	542-500	Débil	Torsión fuera del plano NH_3^+

7.1.2.3. Espectro IR del material extraído y recristalizado.

Luego de extraer de las cápsulas la materia prima de interés y recristaliza el material extraído se registró el espectro infrarrojo, que se presenta en la figura 41.

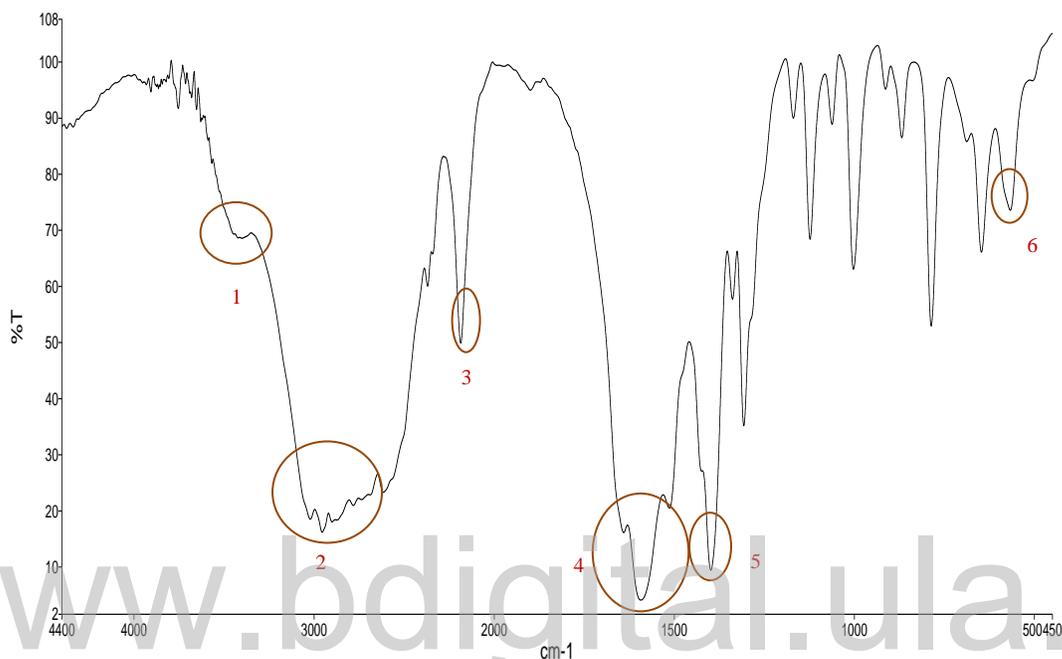


Figura 41. Espectro infrarrojo del material extraído y recristalizado de las cápsulas de GABA de 750 mg, GNC.

La señal etiquetada con el número 1, a 3400 cm^{-1} , corresponde a la tensión O-H asociada al agua que participa en enlaces de hidrógeno intermoleculares. En la zona entre 3590 y 2370 cm^{-1} se solapan las tensiones del NH_3^+ y de los $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ (grupo metileno) (2). En 2186 cm^{-1} se encuentra la señal asociada a la tensión asimétrica del grupo NH_3^+ (3). La banda asignada con el número 4, ubicada entre 1640 y 1514 cm^{-1} , se observa la deformación asimétrica del grupo NH_3^+ , solapada con la tensión simétrica del carboxilato.

En 1383 cm^{-1} se observa la tensión simétrica del carboxilato mientras que en 566 cm^{-1} se encuentra la vibración de torsión fuera del plano del NH_3^+ . Estas señales corresponden a los números 5 y 6, respectivamente. Estas asignaciones se presentan en la tabla 16.

Tabla 16. Análisis del espectro IR del material extraído y recristalizado de las cápsulas de GABA de 750 mg, GNC.

#	Número de Onda (cm ⁻¹)	Intensidad	Asignación
1	3400	Fuerte	Tensión O-H (agua)
2	3590-2370	Fuerte	Tensión asimétrica NH ₃ ⁺ y tensión C _{sp} ³ -H (grupo metileno)
3	2186	Mediana	Tensión asimétrica NH ₃ ⁺
4	1640-1514	Muy Fuerte	Tensión simétrica (Carboxilato) y deformación asimétrica NH ₃ ⁺
6	1383	Fuerte	Tensión simétrica (Carboxilato)
7	566	Débil	Torsión fuera del plano NH ₃ ⁺

La comparación de los espectros registrados, mostrados en la figura 42, con el espectro reportado en la base de datos *SDBS* permite concluir que tanto el material contenido en las cápsulas GABA 750 mg GNC como el material extraído y recristalizado corresponden al GABA.

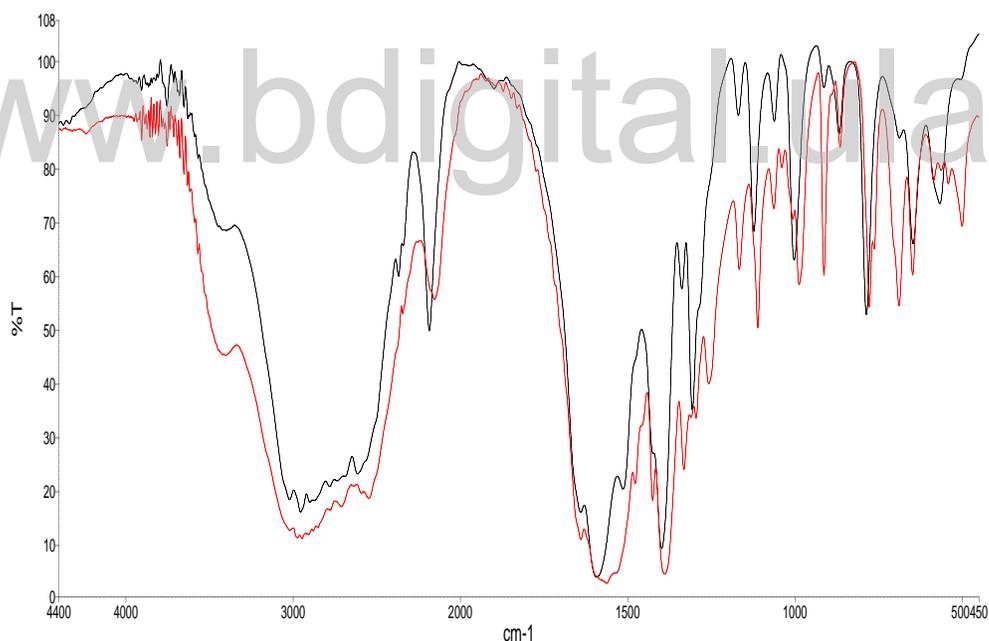


Figura 42. Superposición del espectro infrarrojo registrado para el contenido de la cápsula de GABA 750 mg GNC (rojo) y el registrado para material extraído y luego recristalizado (negro).

7.1.3. Difracción de Rayos X.

7.1.3.1. Difracción de Rayos X para muestras policristalinas.

Los patrones de polvo registrados para el contenido de las cápsulas y la materia prima extraída se presentan en las figuras 43 y 44, respectivamente. En ellos se pueden observar máximos agudos, bien definidos y poca contribución de material amorfo.

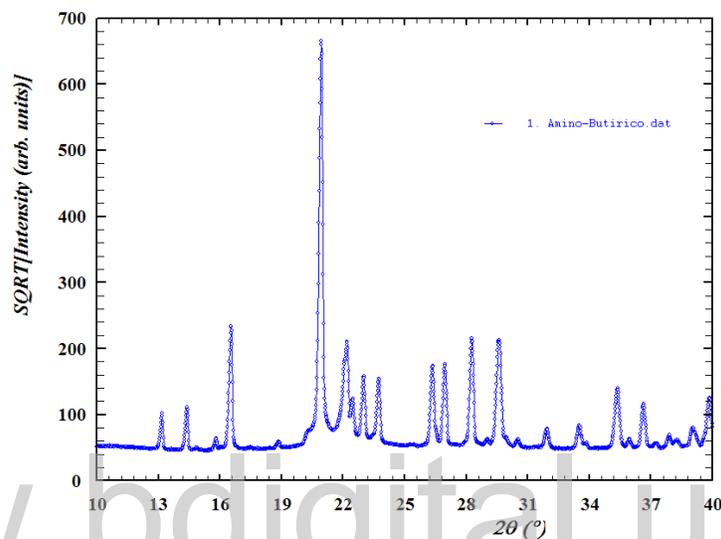


Figura 43. Patrón de Difracción de polvo del material de las cápsulas de GABA 750 mg GNC. Registro realizado en el Laboratorio de Difracción de Rayos X UIS. Bucaramanga, Colombia.

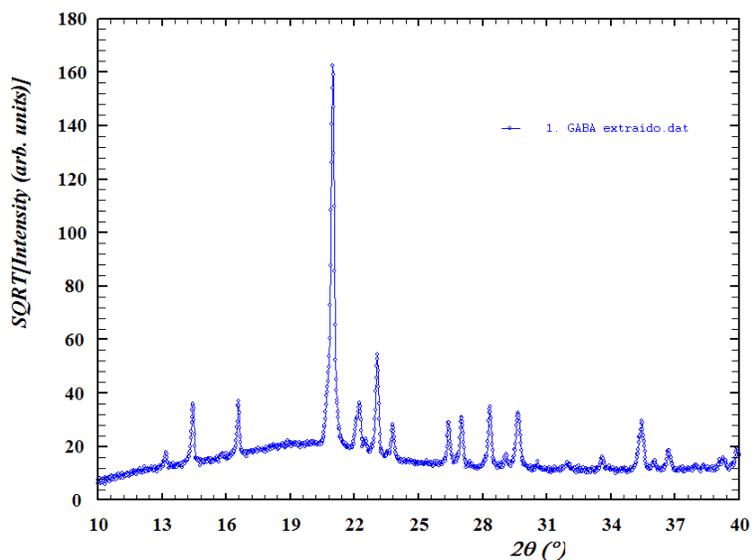


Figura 44. Patrón de Difracción de polvo de la materia prima extraída y recrystalizada. Registro realizado en el Laboratorio de Cristalografía, ULA.

La comparación de los patrones de difracción experimentales (cápsula y materia prima extraída) con los patrones de difracción calculados a partir de los datos cristalográficos reportados en el *CSD* para la fase monoclinica (GAMBUT02) y la fase tetragonal (GAMBUT04) del ácido γ -aminobutírico (figura 45), indica que en las muestras anteriormente descritas se encuentra presente la fase monoclinica de este compuesto.

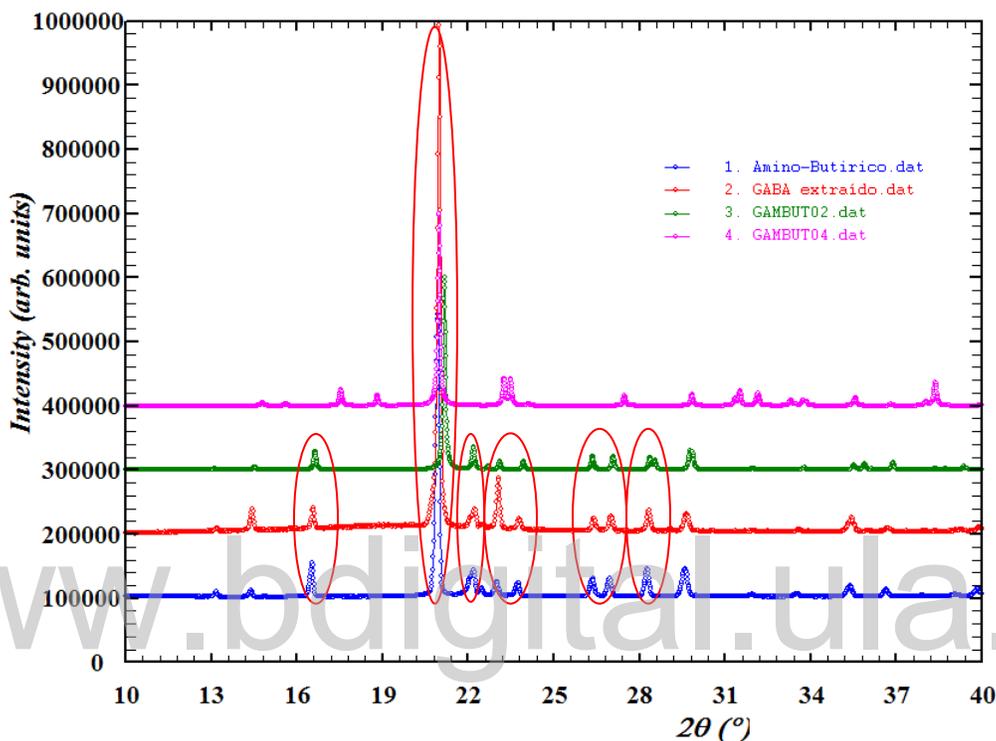


Figura 45. Superposición de los patrones de difracción experimentales obtenidos en la UIS (azul) y ULA (rojo) con los patrones de difracción calculados para la fase monoclinica (verde) y tetragonal (rosado) de los reportes del *CSD* para el ácido γ -aminobutírico.

Utilizando uno de los patrones de difracción experimentales se realizó una búsqueda superposición en la base de datos *PDF-4/Organics* para corroborar la información presentada anteriormente, que se muestra en la figura 46. Como se puede ver, el patrón de difracción del material de la formulación comercial GNC (rojo) concuerda con la entrada 02-062-9924 del *PDF-4/Organics* correspondiendo a la fase monoclinica del GABA.

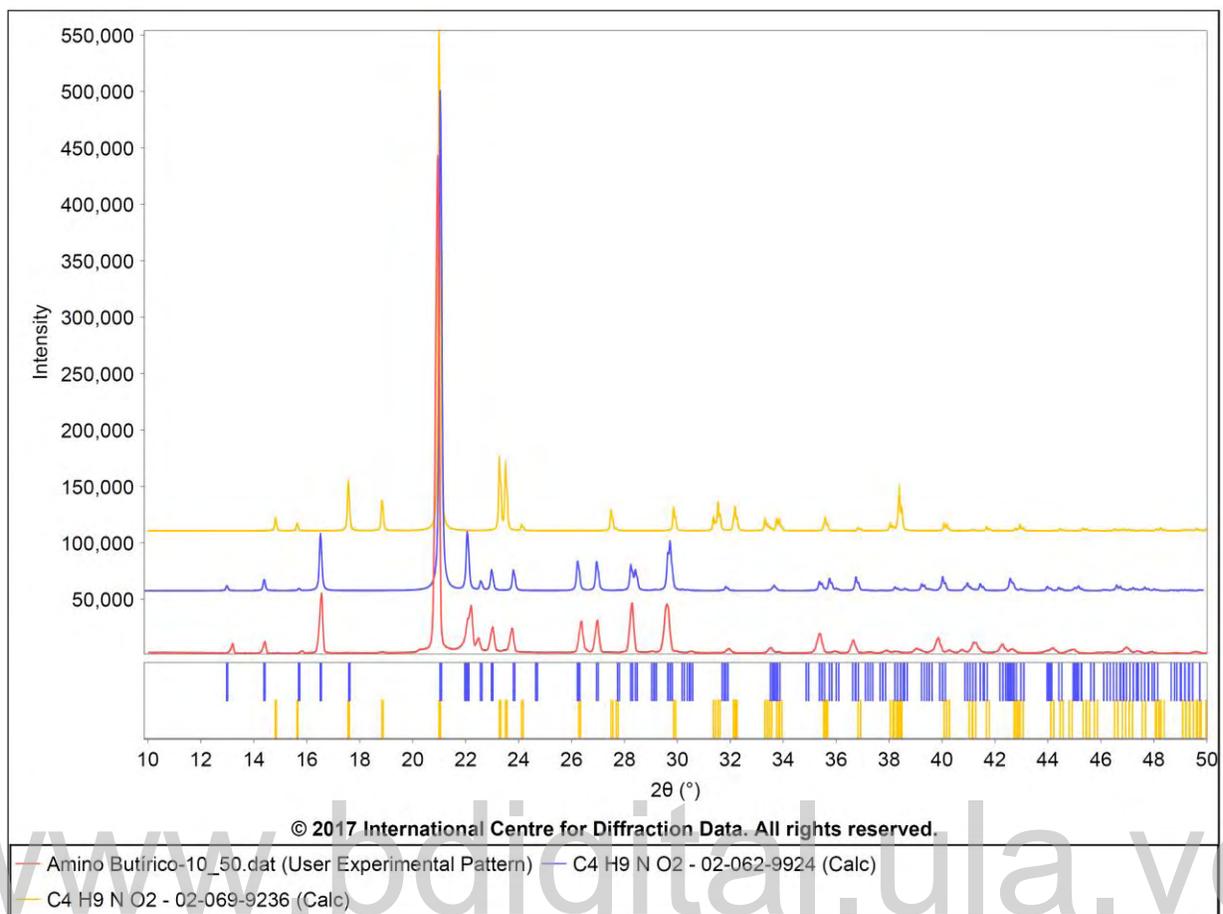


Figura 46. Superposición del patrón de difracción experimental para las cápsulas de GABA 750 mg GNC obtenido en la UIS (rojo) y los patrones calculados de las fases monoclinica (azul) y tetragonal (anaranjado) usando la base de datos PDF-4/Organics del ICDD.

7.2. Caracterización del derivado Cu-GABA2 azul.

7.2.1- Temperatura de Fusión.

La determinación de la temperatura de fusión del complejo Cu-GABA2 azul evidenció que éste funde a 128,0 °C. Esta información se comparará luego con la información suministrada por el análisis TGA/DSC.

7.2.2. Espectroscopía Infrarroja.

El derivado Cu-GABA azul se analizó por espectroscopía infrarroja de Reflectancia Total Atenuada (ATR) y espectroscopía infrarroja de transmisión. Los espectros obtenidos se presentan en las figuras 47a y 47b.

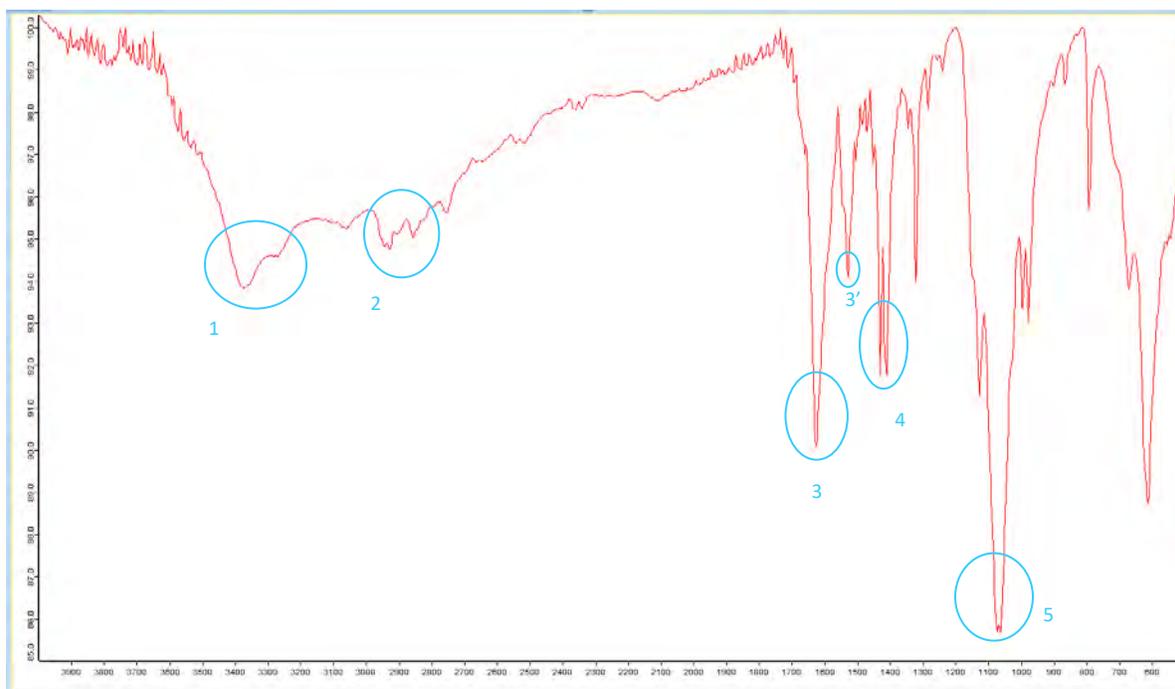


Figura 47a. Espectro *ATR-FTIR* del derivado Cu-GABA2 azul.

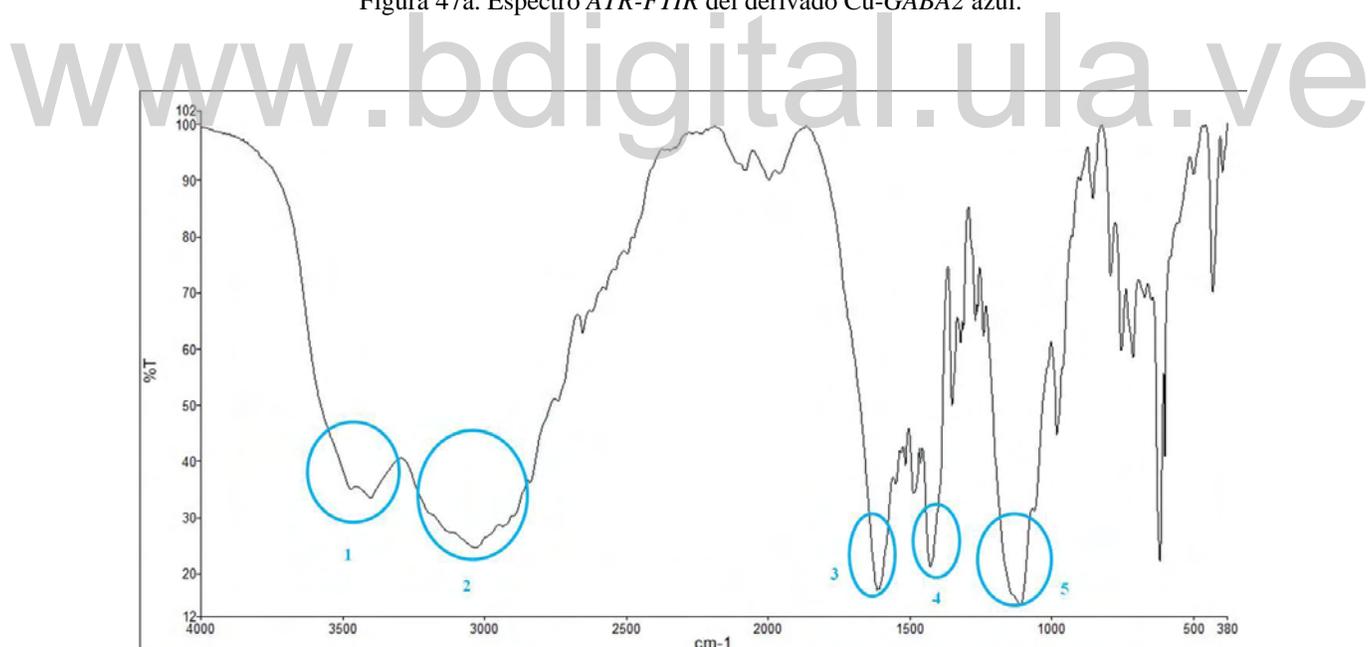


Figura 47b. Espectro *FTIR* del derivado Cu-GABA2 azul.

En el espectro de la figura 47a se observa la banda de tensión OH a 3374 cm^{-1} (1), señal que se asocia a la presencia de moléculas de agua involucradas en enlaces de hidrógeno. La banda 2, entre 2943 y 2855 cm^{-1} , corresponde a las vibraciones de tensión $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ del grupo metileno.

En 1623 y 1527 cm^{-1} (señales 3 y 3') se observan absorciones que pudieran corresponder a tensiones asimétricas de dos carboxilatos diferentes, mientras que la señal doble en 1450 cm^{-1} (4) debe corresponder a las tensiones simétricas de los carboxilatos. A partir de estos valores, se puede estimar el modo de coordinación entre el centro metálico y uno de los carboxilatos. De acuerdo con ecuación 1:

$$\Delta\tilde{\nu} = \tilde{\nu}_{\text{asimétrico}} - \tilde{\nu}_{\text{simétrico}} \quad (\text{Ecuación 1})$$

Al sustituir los valores y resolviendo.

$$\begin{aligned} \Delta\tilde{\nu} &= 1623 \text{ cm}^{-1} - 1450 \text{ cm}^{-1} \\ \Delta\tilde{\nu} &= 173 \text{ cm}^{-1} \end{aligned}$$

La diferencia de estos valores es de 173 cm^{-1} , por lo que el centro metálico puede coordinar con el ligando en forma de quelato y/o puente [Deacon y Phillips, 1980].

La absorción observada a 1070 cm^{-1} (5) debe corresponder a la tensión SO_4^{2-} , lo que podría indicar la presencia de sulfato cúprico sin reaccionar o la formación de un complejo con el ión SO_4^{2-} como contraión.

En el espectro *FTIR* de transmisión (figura 47b), posee las mismas bandas, pero difiere con respecto al espectro anterior (figura 46a) por el desplazamiento de las mismas. El valor de $\Delta\tilde{\nu}$ calculado para este espectro es de 188 cm^{-1} . Esto se resume en la tabla 17.

Tabla 17. Análisis de los espectros infrarrojos del derivado Cu-GABA2 azul.

#	Número de Onda (cm^{-1}) ATR-FTIR	Número de Onda (cm^{-1}) FTIR de transmisión	Intensidad	Asignación
1	3374	3401	Mediana	Tensión OH (agua)
2	2943-2855	3030	Débil	Tensión $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ (grupo metileno)
3	1623	1615	Fuerte	Tensión asimétrica (carboxilato)
3'	1527	-		
4	1450	1427	Fuerte	Tensión simétrica (carboxilato)
5	1070	1108	Fuerte	Tensión SO_4^{2-}

Al superponer los espectros infrarrojos registrados para el GABA y el derivado obtenido, el cual se muestra en la figura 48, se puede apreciar el desplazamiento de las bandas y no se observa coincidencia. Esto es evidencia que la reacción resultó exitosa.

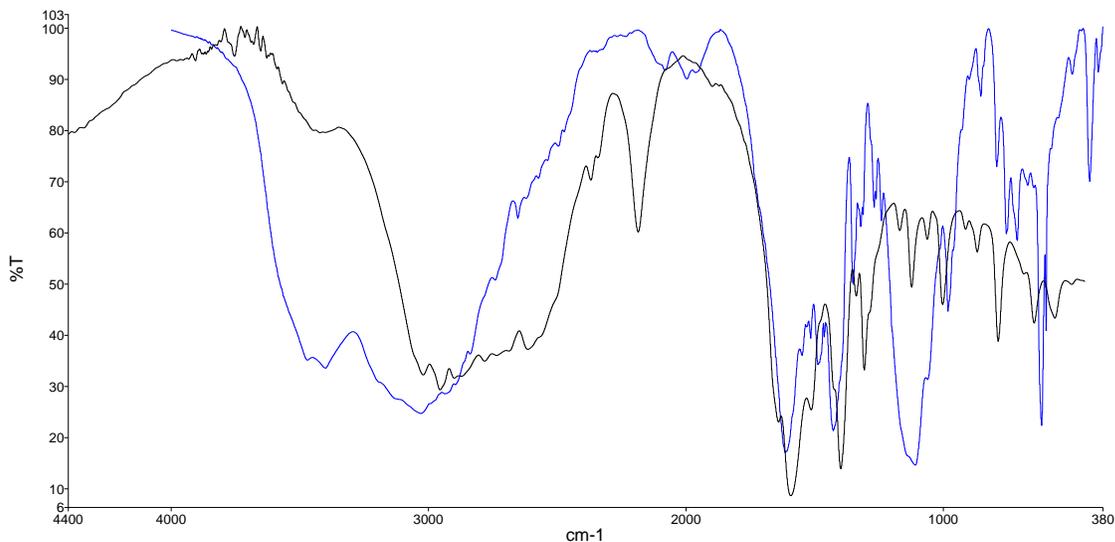


Figura 48. Superposición del espectro infrarrojo registrado para el GABA (negro) y del derivado (azul).

7.2.3. Difracción de Rayos X.

7.2.3.1. Difracción de Rayos X en muestras policristalinas.

El patrón de difracción del complejo Cu-GABA2 azul se muestra en la figura 49. Este difractograma presenta máximos bien definidos y poco aporte de material amorfo.

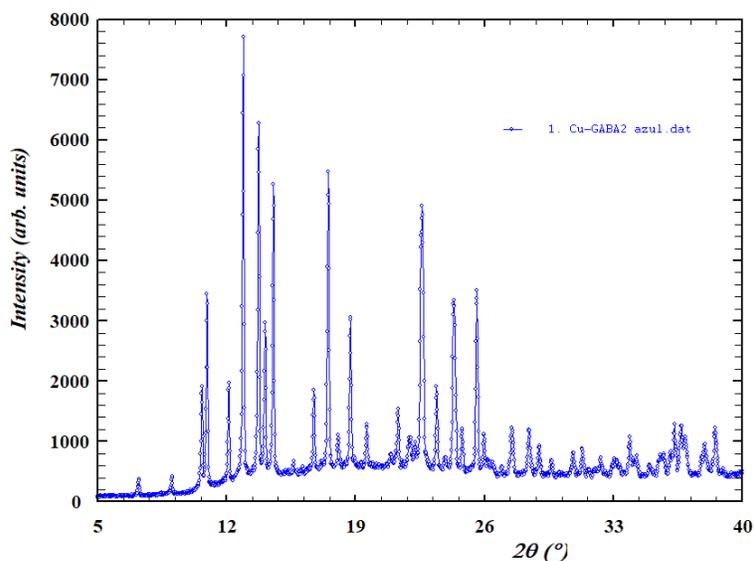


Figura 49. Patrón de Difracción del Cu-GABA2 azul.
Registro realizado en el Laboratorio de Cristalografía, ULA.

El patrón de difracción obtenido, se indexó empleando el programa DICVOL04, el cual se encuentra incluido en el programa FullProf (Rodríguez-Carvajal, 2001), a raíz de este proceso, condujo dos soluciones para una celda triclínica, cuyos datos se resumen en la tabla 18.

Tabla 18. Resultados del indexado del patrón de difracción para Cu-GABA2 Azul.

Sistema Cristalino	a (Å)	b (Å)	c (Å)	α (°)	β (°)	γ (°)	V (Å ³)	M_{20}	F_{20}	F_{37}
Triclínico	13.7007	10.6488	8.3422	51.080	117.415	106.763	840.59	35.8	86.0 (0.0055,42)	-----
Triclínico	13.6982	10.6478	8.3394	51.090	117.442	106.761	839.98	39.0	94.1 (0.0051,42)	22.9 (0.0062,262)

En la superposición del patrón de difracción obtenido experimentalmente para este derivado, con los patrones de difracción calculados de los reportes del CSD correspondiente a las referencias CUGABA y CUGABD (figura 50) no se observa coincidencia con los máximos de difracción de las fases reportadas.

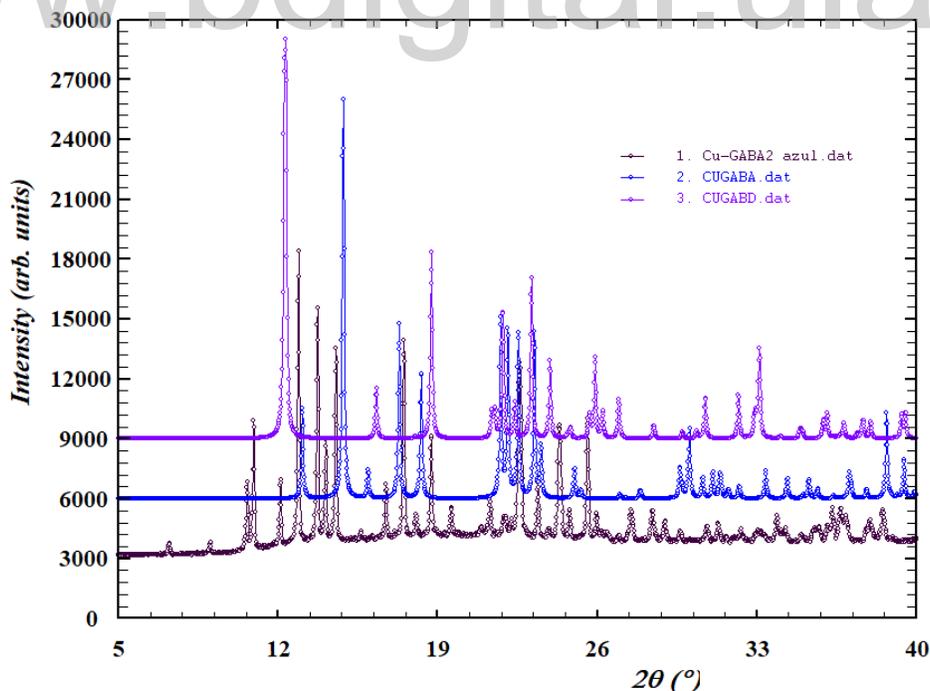


Figura 50. Superposición del patrón de difracción Cu-GABA2 azul (vino tinto) y los patrones de difracción calculados para los reportes CSD para CUGABA (azul) y CUGABD (morado).

7.3. Caracterización del derivado Cu-GABA2 morado.

7.3.1. Temperatura de Fusión.

Este material funde entre 205,8 y 206,7 °C. Cabe destacar que al alcanzar los 210 °C se puede apreciar la formación de un sólido negro dentro del tubo capilar. Esto pudiera indicar que el material se descompone.

7.3.2. Espectroscopía Infrarroja.

En las figura 51a y 51b se presentan los espectros infrarrojos de Reflectancia Total Atenuada (ATR) y transmisión del complejo Cu-GABA2 morado.

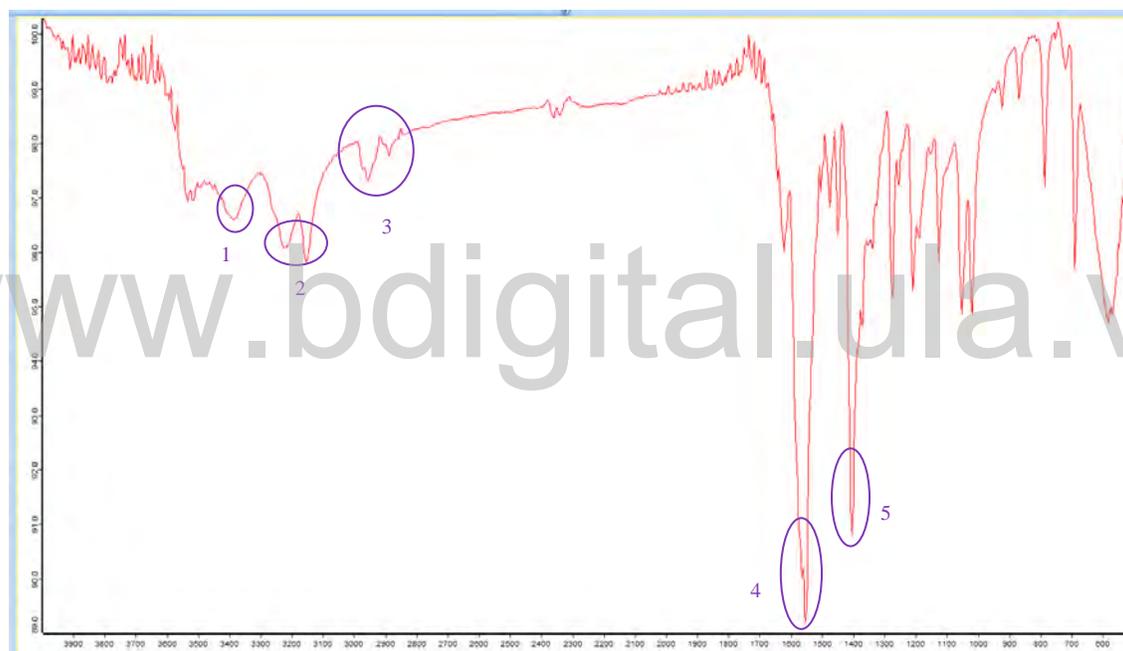


Figura 51a. Espectro ATR-FTIR del derivado Cu-GABA2 morado.

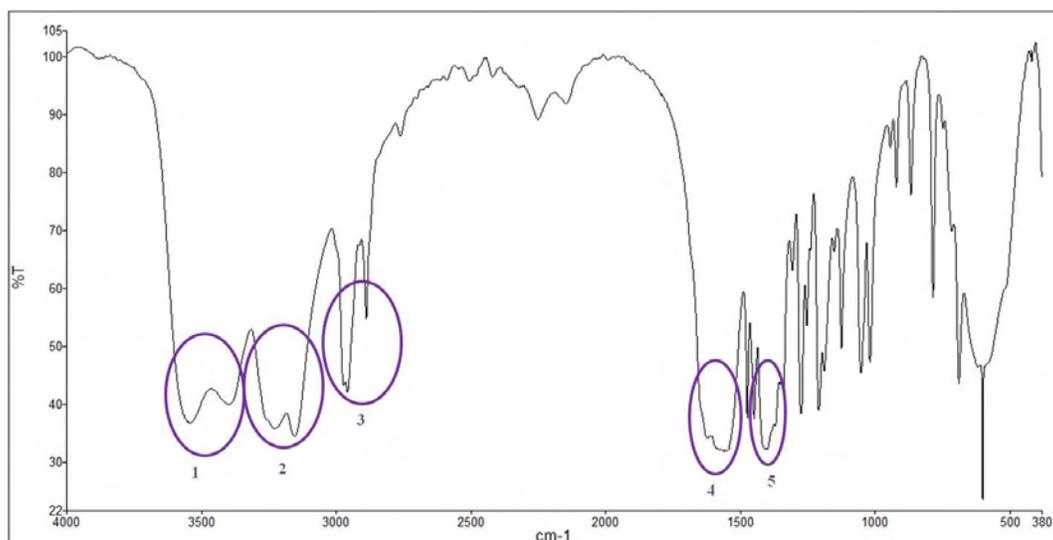


Figura 51b. Espectro *FTIR* del derivado Cu-GABA2 morado.

La señal correspondiente a la tensión O-H de una molécula de agua que participa en enlaces de hidrógeno se observa en 3386 cm^{-1} (1). La señal 2 se asocia a la tensión N-H del grupo amino y se observa a valores de número de onda comprendidos entre 3215 y 3153 cm^{-1} . Las tensiones $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ del grupo metileno se observan entre 2971 y 2887 cm^{-1} .

Las absorciones en 1522 y 1402 cm^{-1} corresponden a las tensiones asimétrica y simétrica, respectivamente, del grupo carboxilato (4 y 5). El valor de $\Delta\tilde{\nu}$ entre estas señales es de 120 cm^{-1} . Si se toma en cuenta las señales correspondientes en el espectro FT-IR de transmisión (1559 y 1399 cm^{-1}) se tiene un $\Delta\tilde{\nu} = 160\text{ cm}^{-1}$. La información suministrada por el espectro infrarrojo se encuentra resumida en la tabla 19.

Tabla 19. Análisis de los espectros infrarrojos del derivado Cu-GABA2 morado.

#	Número de Onda (cm^{-1}) ATR-FTIR	Número de Onda (cm^{-1}) FTIR de transmisión	Intensidad	Asignación
1	3386	3398	Débil	Tensión O-H (agua)
2	3215-3153	3328-3155	Débil	Tensión N-H (grupo amino)
3	2971-2887	2957-2887	Débil	Tensión $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ (grupo metileno)
4	1522	1559	Fuerte	Tensión asimétrica (carboxilato)
5	1402	1399	Fuerte	Tensión simétrica (carboxilato)

En la figura 52 se representa la superposición de los espectros infrarrojos de transmisión obtenidos tanto para el GABA como para el derivado Cu-GABA2 morado. No se observa coincidencia entre ambos espectros, por lo tanto, se produjo la reacción deseada.

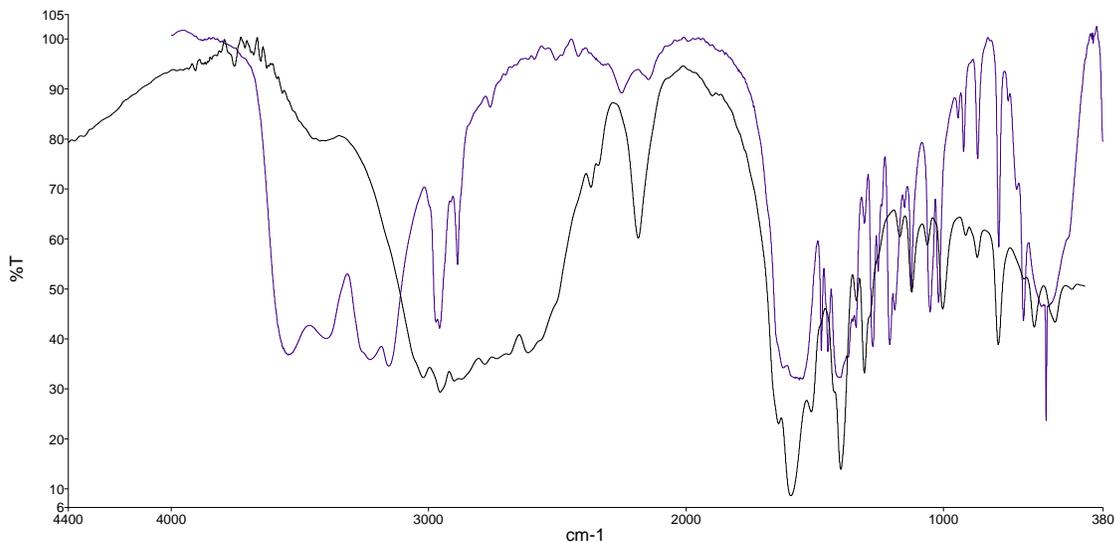


Figura 52. Superposición del espectro infrarrojo registrado para el GABA (negro) y del derivado (morado).

7.3.3. Difracción de Rayos X

7.3.3.1. Difracción de Rayos X en muestras policristalinas.

En el patrón de difracción obtenido para la muestra Cu-GABA2 morado se pueden observar máximos agudos, bien definidos y con poco aporte de material amorfo (ver figura 53).

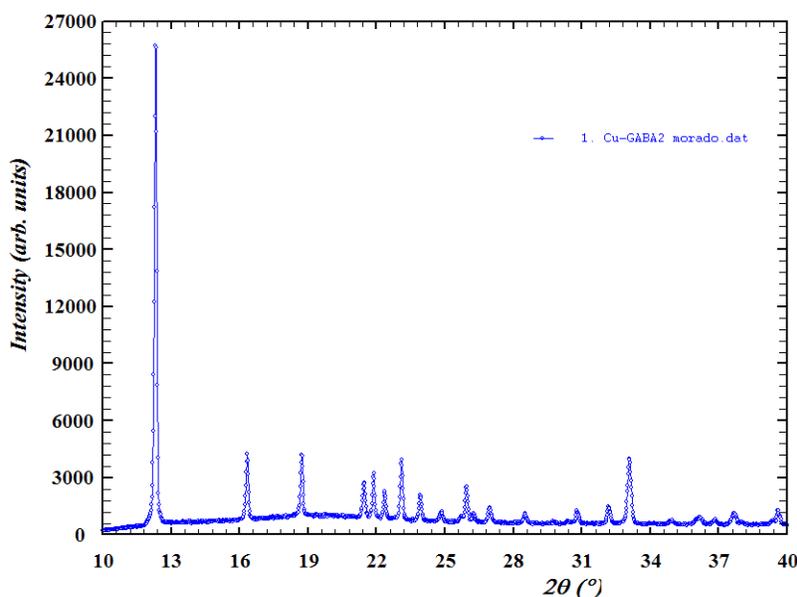


Figura 53. Patrón de Difracción del Cu-GABA2 morado.
Registro realizado en el Laboratorio de Cristalografía ULA.

El patrón de difracción se indexó utilizando el programa DICVOL04, una herramienta incorporada al programa FullProf (Rodríguez-Carvajal, 2001). El resultado de este proceso condujo a dos soluciones correspondientes a una misma celda monoclinica, las cuales se resumen en la tabla 20.

Tabla 20. Resultados del indexado del patrón de difracción para Cu-GABA2 Morado.

Sistema Cristalino	a (Å)	b (Å)	c (Å)	β (°)	V (Å ³)	M_{20}	F_{20}	F_{30}
Monoclínico	8.5812	14.3435	5.2057	105.782	616.59	44.3	66.8 (0.0061,49)	-----
Monoclínico	8.5852	14.3546	5.2070	105.764	617.56	34.6	53.9 (0.0076,49)	34.6 (0.0085,102)

La superposición de los patrones de difracción calculados para los reportes en el CSD para CUGABA y CUGABD y el patrón de difracción experimental obtenido para el derivado Cu-GABA2 morado indicó coincidencia con la fase CUGABD reportada por Takenaka *et al.* [Takenaka *et al.*, 1973], tal como se presenta en la figura 54.

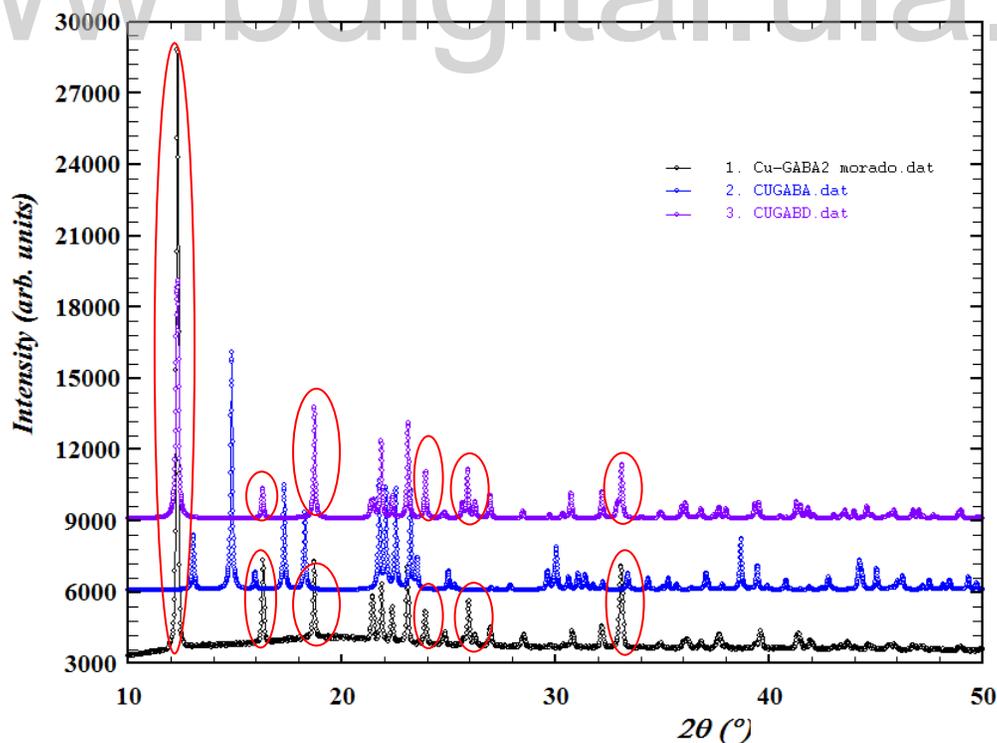


Figura 54. Superposición del patrón de difracción de Cu-GABA2 morado (negro) y los patrones de difracción calculados para los reportes en el CSD para CUGABA (azul) y CUGABD (morado).

7.3.3.2. Difracción de Rayos X de cristal único.

El registro de datos de intensidad se realizó en un cristal de aproximadamente 0,22 x 0,25 x 0,34 mm³ utilizando radiación MoK α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$). En este proceso se registraron 78222 reflexiones en 3033 “frames” en el rango $3,28^\circ \leq 2\theta \leq 76,78^\circ$ en 6 conjuntos de barridos ω y ϕ cada $0,50^\circ$ en ϕ , con un tiempo de conteo de 5 s por *frame*. La distancia del cristal al detector fue 40,00 mm.

El registro de datos, refinamiento de los parámetros de la celda unidad y la reducción de datos se llevó a cabo con los programas APEX2 y SAINT V8.34A, ambos propiedad de Bruker. Para explorar la posibilidad de maclado, presencia de más de una fase cristalina (multi-cristal) y/o modulación se procesaron de nuevo los datos con el programa CrysAlisPro 1.171.39.28e (Rigaku OD, 2015).

Para la resolución de la estructura se empleó SHELXT (Sheldrick, 2015a) incorporado en el programa OLEX2 (Dolomanov *et al.*, 2009). El refinamiento de los datos obtenidos se llevó a cabo con el programa SHELXL (Sheldrick, 2015b) y para la validación se utilizó PLATON (Spek, 2009). La representación gráfica del modelo estructural se realizó con los programas DIAMOND 3.0 (Brandenburg, 2004) y Mercury 3.10 (Macrae *et al.*, 2008).

El proceso de reducción de los datos registrados, usando el programa CrysAlis Pro, produjo como resultado una celda con parámetros $a = 5,1772 \text{ \AA}$, $b = 14,2253 \text{ \AA}$ y $c = 8,5740 \text{ \AA}$, $V = 607,00 \text{ \AA}^3$, en el grupo espacial $P2_1/n$. Estos parámetros concuerdan con el reporte CUGABD del CSD.

En el modelo estructural obtenido a partir de SHELXT (Figura 55) se tiene un átomo de Cu independiente en posición especial $\frac{1}{2}, \frac{1}{2}, 0$ y una unidad GABA en la unidad asimétrica. La esfera de coordinación alrededor del átomo de cobre es octaédrica distorsionada. Los ligandos GABA se enlazan al centro metálico tanto por el nitrógeno del grupo amino (NH₂) como por los oxígenos del grupo carboxilo. La coordinación del carboxilo es del tipo quelato asimétrico.

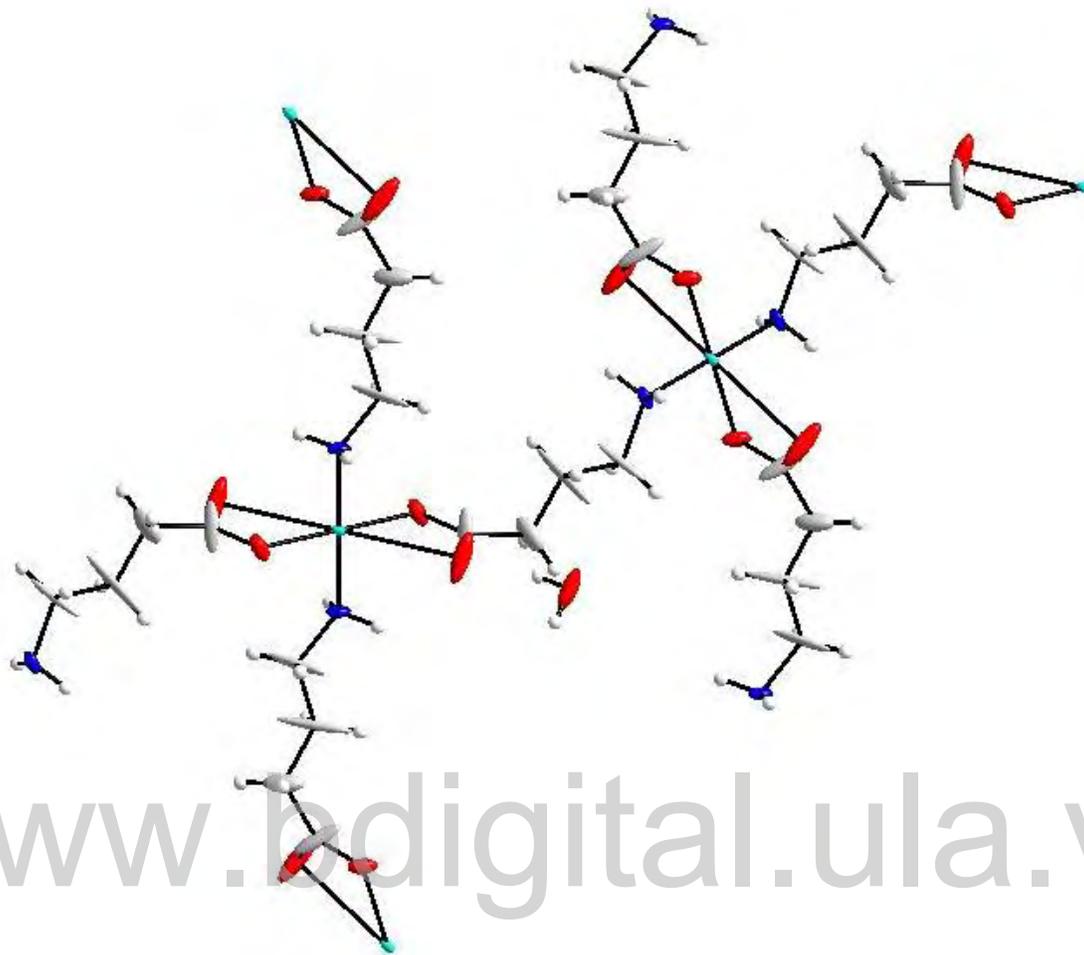


Figura 55. Esfera de coordinación de los átomos de Cu en el complejo Cu-GABA2 Morado.

El refinamiento de la estructura utilizando los parámetros resumidos en la Tabla 21, convergió a valores de los factores R_1 y $wR2$ de 0,1137 y 0,2669, respectivamente. Estos valores se consideran altos y son inconsistentes con la buena calidad de los datos de intensidad.

Tabla 21. Datos cristalinicos, condiciones experimentales y resultados del refinamiento obtenidos en el estudio por difracción de rayos X en monocristal para el derivado CuGABA2 morado (celda pequeña).

	Presente trabajo	CUGABD
Fórmula	$C_{16}H_{32}Cu_2N_4O_8 \cdot 2H_2O$	$(C_{16}H_{32}Cu_2N_4O_8)_n \cdot 4n(H_2O)$
Peso Fórmula	367,34	303,8
Temperatura (K)	100(2)	295
Sistema Cristalino	Monoclínico	Monoclínico
Grupo Espacial	$P2_1/n$ (No. 14)	$P2_1/c$ (No. 14)
<i>a</i> (Å)	5,1772(2)	5,206(1)
<i>b</i> (Å)	14,2253(4)	14,406(3)
<i>c</i> (Å)	8,5740(3)	8,740(2)
β (°)	105,998(3)	109,2(2)
Volumen (Å³)	607,00(4)	619,10(9)
Z	2	2
ρ_{calc} (g/cm³)	1,662	1,630
Radiación	MoK α ($\lambda = 0,71073$ Å)	CuK α ($\lambda = 1,54184$ Å)
μ (MoKα, mm⁻¹)	1,821	2,87
Forma y Tamaño del cristal (mm)	Agujas / 0,22 x 0,25 x 0,34	Agujas / 0,1x0,1 (sección transversal)
Min-Max θ	2,9 – 38,9	-
Rango de índices <i>h, k, l</i>	$-8 \leq h \leq 8 / -24 \leq k \leq 24 / -14 \leq l \leq 15$	$-6 \leq h \leq 6 / 0 \leq k \leq 17 / 0 \leq l \leq 9$
Datos Tot / Únicos / R_{int}	28.603 / 3.265 / 0,047	- / 1275 / -
Nref / Npar	3265 / 82	1275 / 79
<i>R</i>1 / <i>wR</i>2 / <i>S</i>	0,1137 / 0,2671 / 1,05	0,077 / 0,091 / -
Esquema de pesos	$w = (F_o^2) + (0.0948P)^2 + 9.6530P$ $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$	-
Despl / Error Max. y Prom.	0,00 / 0,00	-

Adicionalmente, se observa densidad electrónica residual alrededor de los átomos de carbono de la cadena (C1, C2, C3 y C4), el átomo de oxígeno (O2) del grupo carboxilato y el oxígeno de la molécula de agua. Esto trae como consecuencia el alargamiento de los elipsoides que representan la ubicación de los átomos alrededor de su posición de equilibrio. Esto podría indicar la presencia de desorden, maclado o modulación. Esta observación se representa en la figura 56.

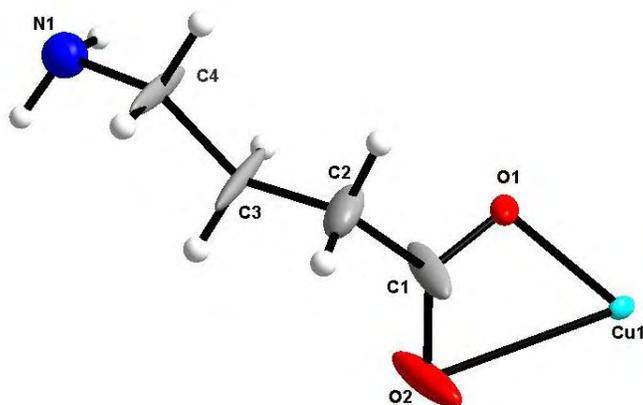


Figura 56. Unidad asimétrica del derivado Cu-GABA2 morado.

Es de hacer notar que en el proceso de reducción de datos sólo se logró indexar el 67,54% de las reflexiones. La reconstrucción de las imágenes de precesión (Figura 57) muestra un arreglo de reflexiones de mucha intensidad y reflexiones más débiles que indican que la celda seleccionada, coincidente con la reportada, no es la correcta. Las reflexiones débiles dividen en tres el espaciamiento recíproco a lo largo del eje c lo cual hace que el espaciamiento directo sea tres veces mayor.

Un nuevo procesamiento de los datos resultó en una celda con iguales parámetros a y b , pero con el eje c tres veces el valor anterior. En este caso, se indexó el 96,87% de las reflexiones (incluyendo las reflexiones más débiles). Esto deriva en una celda de menor tamaño en el espacio recíproco la cual se muestra en azul en la figura 57.

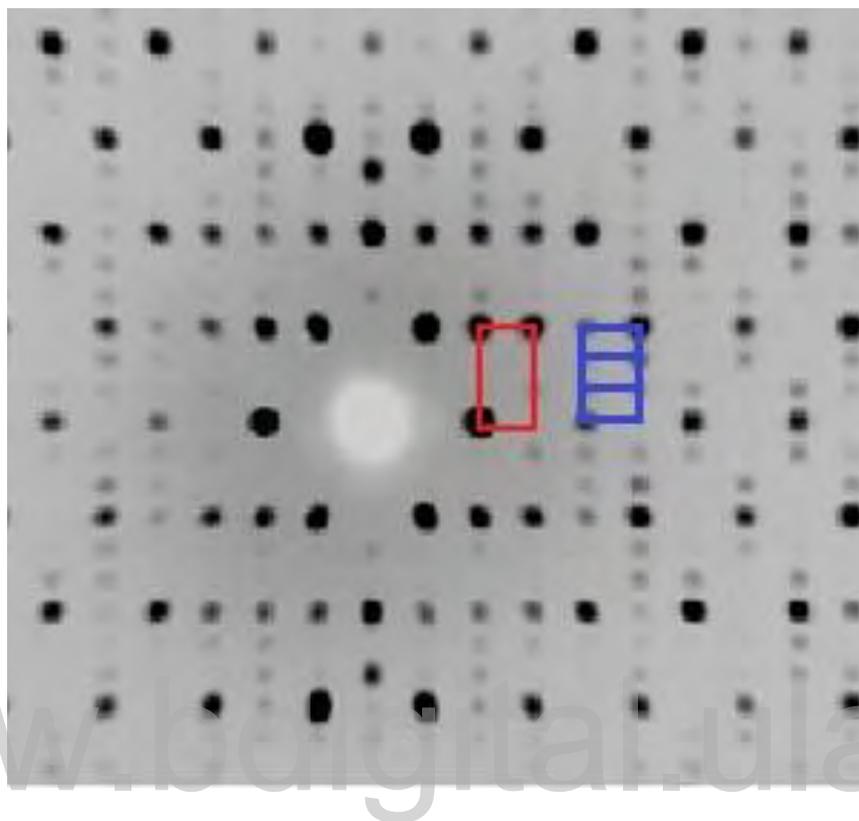


Figura 57. Imagen de precesión (simulada) del plano $0kl$. En rojo se representa la celda pequeña reportada previamente y en azul se señala la celda empleada en la reducción de datos.

Como se mencionó anteriormente, la superposición del patrón de difracción del Cu-*GABA2* morado con los patrones de polvo reportados para complejos de Cu con ácido γ -aminobutírico indica coincidencia con la fase CUGABD. Sin embargo, el análisis detallado de los datos de intensidad de cristal único indica que la estructura se debe representar en una celda con iguales parámetros a y b , pero con $c = 3c_{\text{CUGABD}}$. Luego, el volumen de la celda unidad del Cu-*GABA2* Morado es tres veces el volumen de la celda unidad reportada en la entrada CUGABD. Este hecho evidencia que la estructura del Cu-*GABA2* Morado puede ser considerada como una *Estructura Modulada Conmensurable*.

Con el desarrollo de detectores de rayos X bidimensionales cada vez más sensibles y fuentes de rayos X más intensas se está identificando un número cada vez mayor de materiales para los cuales la celda unidad derivada de las reflexiones intensas, que se podían registrar convencionalmente, no representa adecuadamente la estructura del material. Las reflexiones débiles (comúnmente llamadas *reflexiones satélites*) que ahora se pueden registrar, por el avance

tecnológico antes señalado, suele incrementar el volumen de la celda unidad que representa la estructura del material.

Cuando la relación entre el volumen de la celda que describe todas las reflexiones observadas y el volumen de la celda que sólo describe a las reflexiones más intensas es un número entero, se señala que la estructura es una *Estructura Modulada Commensurable*. Cuando no es posible definir una celda que describa correctamente las posiciones de las reflexiones observadas el cristal pudiera estar maclado o la estructura pudiera ser una *Estructura Modulada Incommensurable*. Una vez descartada fehacientemente la existencia de macla en el cristal se puede sospechar que la estructura del material pudiera ser modulada inconmensurable.

Las reflexiones intensas del patrón de difracción de una estructura modulada inconmensurable se pueden indexar con los índices clásicos *hkl* convencionales. Sin embargo, para el indexado de las reflexiones satélites se requieren índices adicionales (*m, n, ...*). En este tipo de materiales se pierde la periodicidad tridimensional de la celda unidad tradicional y su patrón de difracción se puede racionalizar como la proyección de la red recíproca definida en un espacio de mayor dimensionalidad. Las reflexiones intensas contienen información sobre la estructura básica convencional en 3D mientras que las reflexiones satélites contienen información sobre la denominada “modulación” presente en la estructura.

La estructura de estos materiales se racionaliza sobre la base de la estructura básica ordenada en 3D que se perturba periódicamente (“modula”). Cuando el período de la modulación guarda una relación entera “es commensurable” con la periodicidad tridimensional de la estructura básica. La estructura sigue siendo periódica en tres dimensiones. Cuando el período de la modulación no guarda una relación entera “es inconmensurable” con la periodicidad tridimensional de la estructura básica. Se afirma que la estructura es “aperiódica” en tres dimensiones, pero periódica en dimensiones superiores. Esta dimensionalidad está determinada por el número de parámetros (*h, k, l, m, n, ...*) que se necesita para indexar correctamente el patrón de difracción.

La tabla 22 contiene los datos cristalinos, condiciones experimentales del registro de datos en monocristal y resultados del refinamiento estructural del complejo Cu-GABA *Morado* estudiado. Estos datos se depositarán en el *Cambridge Structural Database (CSD)*.

Tabla 22. Datos cristalinos, condiciones experimentales y resultados del refinamiento en el estudio por difracción de rayos X en monocristal del Cu-GABA2 morado.

Fórmula	C ₂₄ H ₄₈ Cu ₃ N ₆ O ₁₂ · 6(H ₂ O)
Peso Fórmula	911,43
Temperatura (K)	100(2)
Sistema Cristalino	Monoclínico
Grupo Espacial	P2 ₁ /c (No. 14)
a (Å)	5,1746(3)
b (Å)	14,2178(9)
c (Å)	24,7873(16)
β (°)	94,435(2)
Volumen (Å³)	1818,2(2)
Z	2
ρ_{calc} (g/cm³)	1,665
Radiación	MoKα (λ = 0,71073 Å)
μ (MoKα, mm⁻¹)	1,821
Tamaño del cristal (mm)	0,22 x 0,25 x 0,34
Min-Max θ	1,6 – 39,0
Rango de índices h, k, l	-8 ≤ h ≤ 8 / -24 ≤ k ≤ 24 / -43 ≤ l ≤ 42
Datos Tot / Únicos / Obs / R_{int} / R_σ	85.921 / 9.784 / 6.847 / 0,067 /
Nref / Npar	9784 / 241
RI / wR2 / S	0,0490 / 0,1054 / 1,089
Esquema de pesos	w = (F _o ²) + (0.0190P) ² + 3.6730P P = (F _o ² + 2F _c ²)/3
Despl / Error Max. y Prom.	0,00 / 0,00
Dens. Res. Min. / Max. [e Å⁻³]	-0.61 / 1.24

Análisis de la estructura.

En la unidad asimétrica obtenida para el Catena-[μ-4-amino-κ-N-butirato-κ-O,O' cobre (II)-μ-4-amino-κ-N-butirato-κ-O cobre (II)] hexahidratado, existen dos átomos de cobre cristalográficamente independientes. El átomo Cu1 presenta geometría planar cuadrada, mientras que el Cu2 posee geometría octaédrica. También se puede observar tres moléculas de agua, las cuales forman enlaces de hidrógeno con los oxígenos de los grupos carboxilatos, como se puede muestra en la figura 58a.

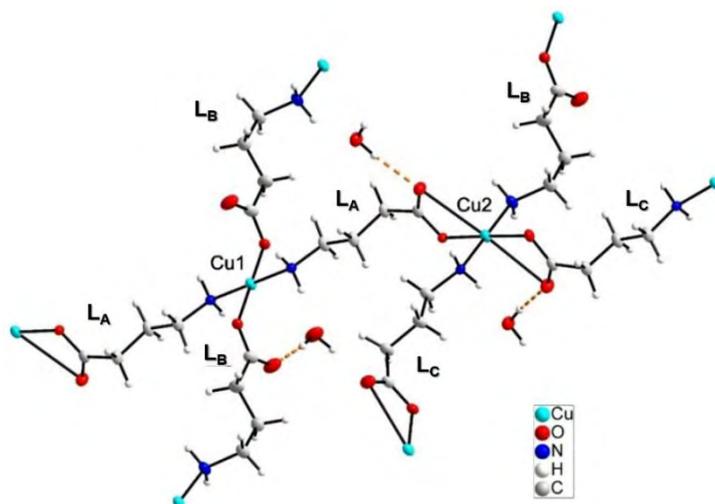


Figura 58a. Esfera de coordinación de los átomos de Cu en el derivado Cu-GABA2 morado.

La Figura 58b muestra una vista de la estructura en el plano bc . El átomo Cu1 se encuentra en posición especial ($-\frac{1}{2}, \frac{1}{2}, -\frac{1}{2}$) y el átomo Cu2 está ubicado en posición general. Estos centros metálicos están unidos a tres ligandos *GABA* diferentes, identificados como L_A , L_B y L_C , y forman capas perpendiculares al eje a . Los átomos de Cu se distribuyen en la secuencia Cu1-Cu2-Cu1 a lo largo de c . Esta secuencia se repite a $b = \frac{1}{2}$, desplazada $\frac{1}{2}$ en c . Las capas se apilan en forma perpendicular a la dirección $[1\ 0\ -1]$ como se muestra en la figura 58c.

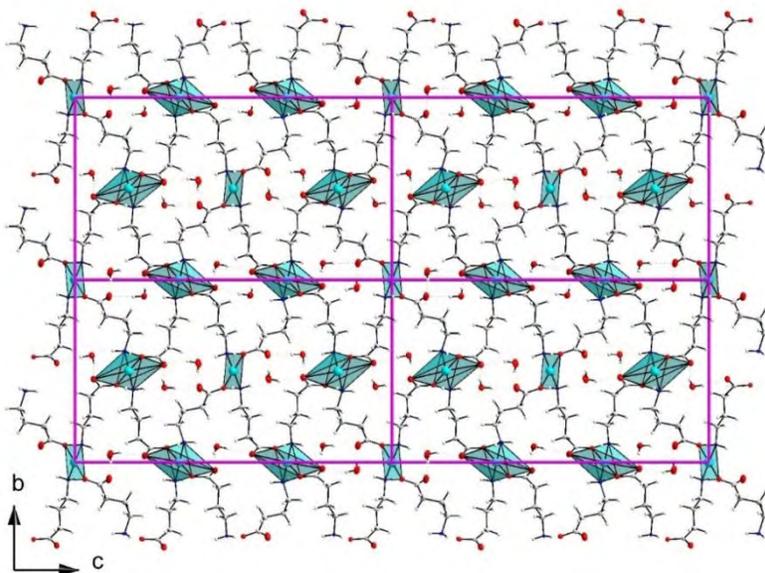


Figura 58b. Empaquetamiento en la estructura del Cu-GABA2 morado visto a lo largo del eje a .

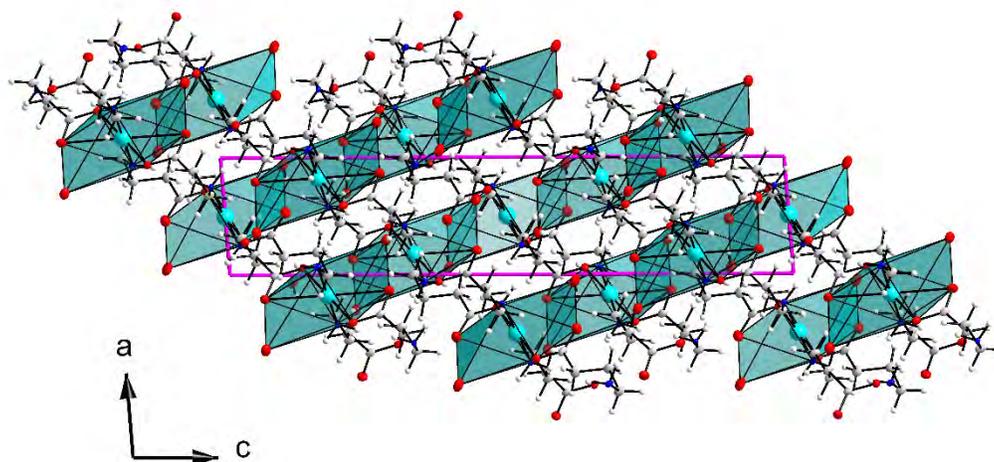


Figura 58c. Empaquetamiento en la estructura del Cu-GABA2 morado visto a lo largo del eje *b*.

Coordinación de los ligandos γ -aminobutirato.

Los oxígenos del grupo carboxilo presentes en el ligando L_A , forman quelato asimétrico con el átomo de Cu2, además de coordinar a Cu1 por el nitrógeno del grupo amino, actuando como puente, uniendo a dos centros metálicos, como se muestra en la figura 59.

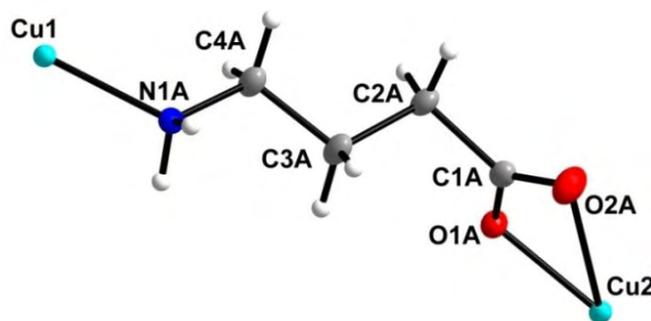
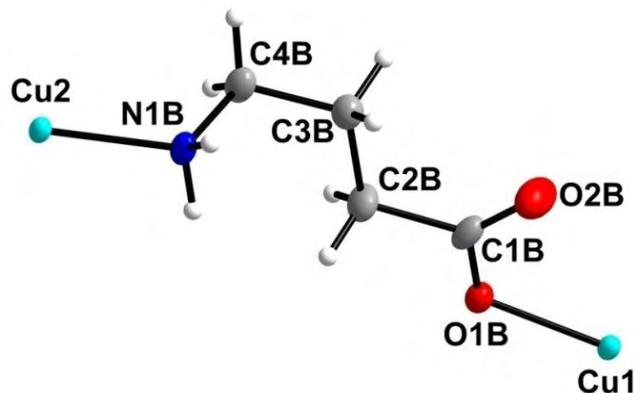
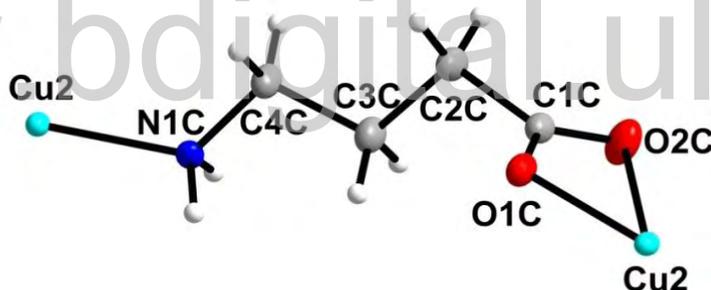


Figura 59. Coordinación para el ligando L_A .

El ligando L_B coordina de forma monodentada a Cu1 con el oxígeno del grupo carboxilato y, a la vez, se enlaza al átomo Cu2 de la siguiente unidad asimétrica por el nitrógeno del grupo amino (ver figura 60).

Figura 60. Coordinación para el ligando L_B.

Para el ligando L_C se puede observar que coordina a través del nitrógeno del grupo amino con un átomo Cu2. Además, coordina con el Cu2 de la siguiente unidad asimétrica en forma de quelato asimétrico a través de los oxígenos del grupo carboxilo (figura 61).

Figura 61. Coordinación para el ligando L_C.

Esfera de Coordinación alrededor de los átomos de Cu.

La esfera de coordinación del átomo Cu1 consiste en dos oxígenos de dos grupos carboxilato tipo L_B, relacionados por un centro de inversión, que coordinan de forma monodentada. La coordinación planar cuadrada se completa con dos nitrógenos de ligandos L_A (N1A) relacionados también por inversión. Esto se puede apreciar en la figura 62.

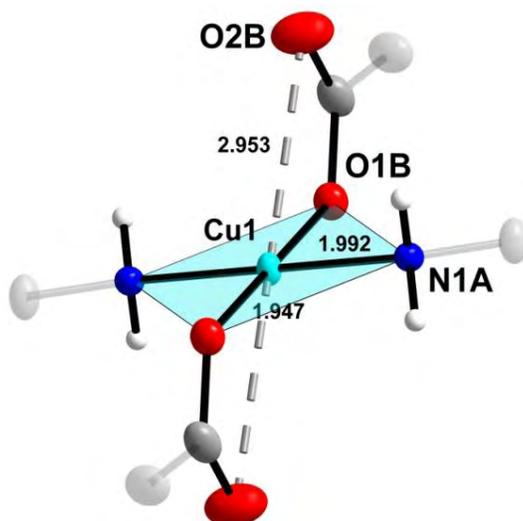


Figura 62. Esfera de coordinación alrededor del átomo Cu1.

La esfera de coordinación alrededor del átomo Cu2 está constituida por los ligandos *GABA* L_C, L_B y L_A. Los átomos de oxígeno del grupo carboxilo presentes en un L_C y un L_A, coordinan con el átomo central en forma de quelato asimétrico. Los nitrógenos del grupo amino de un L_B y un L_C, coordinan también con el átomo metálico (ver Figura 63).

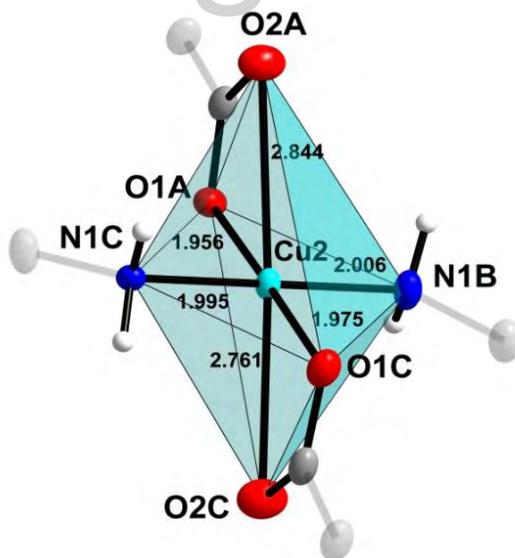
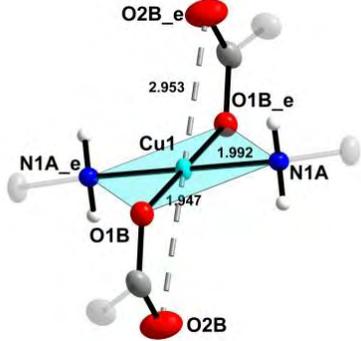
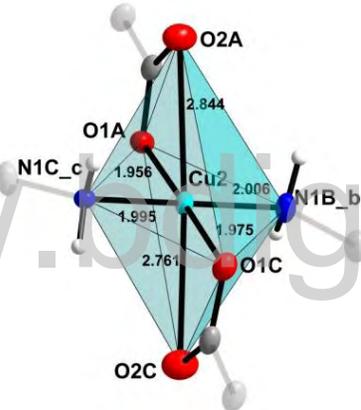


Figura 63. Esfera de coordinación alrededor del átomo Cu2.

Las distancias y los ángulos de enlace obtenidos para los átomos involucrados en la esfera de coordinación de cada átomo metálico se encuentran resumidos en las tablas 23 y 24.

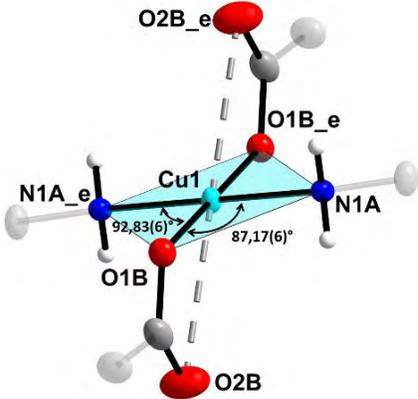
Tabla 23. Distancias de enlace obtenidas para la esfera de coordinación de los átomos de Cu en el derivado Cu-GABA2 morado.

	Enlace	Longitud (Å)
	Cu1- O1B	1,9473(14)
	Cu1- N1A	1,9919(15)
	Cu1- O1B_e	1,9473(14)
	Cu1- N1A_e	1,9919(15)
	Cu1·· O2B	2,953
	Cu2- O1A	1,9558(12)
	Cu2- O1C	1,9753(14)
	Cu2- O2A	2,8437(14)
	Cu2- O2C	2,7608(16)
	Cu2- N1B_b	2,0058(15)
	Cu2- N1C_c	1,9948(15)

Operaciones de Simetría:

- b: $x, 1+y, z$
 c: $-1-x, -1/2+y, 1/2-z$
 e: $[1-x, -y, -z]$

Tabla 24. Ángulos de enlace obtenidos para la esfera de coordinación de los átomos de Cu en el derivado Cu-GABA2 morado.

	Enlaces	Ángulo (°)
	O1B - Cu1- N1A	87,16(6)
	O1B - Cu1- O1B_e	180
	O1B - Cu1- N1A_e	92,83(6)
	N1A - Cu1- N1A_e	180
	-	-
	O1A - Cu2- O1C	178,80(6)
	O1A - Cu2- O2A	51,27(5)
	O1A - Cu2- O2C	126,22(5)
	O1A - Cu2- N1B_b	83,93(6)
	O1A - Cu2- N1C_c	94,10(6)
	O1C - Cu2- O2A	129,58(5)
	O1C - Cu2- O2C	52,89(5)
	O1C - Cu2- N1B_b	93,86(6)
	O1C - Cu2- N1C_c	85,12(6)
	O2A - Cu2- O2C	176,71(4)
	O2A - Cu2- N1B_b	90,23(5)
	O2A - Cu2- N1C_c	89,84(5)
	O2C - Cu2- N1B_b	91,74(6)
	O2C - Cu2- N1C_c	88,26(6)
	N1Bb - Cu2- N1C_c	178,73(6)

Operaciones de Simetría:

b: $x, 1+y, z$
 c: $-1-x, -1/2+y, 1/2-z$
 e: $[1-x, -y, -z]$

Elongación cuadrática.

De la información suministrada en las tablas 23 y 24, cabe resaltar que el átomo Cu2, muestra geometría octaédrica distorsionada. Las longitudes y ángulos de enlace difieren de las esperadas para un octaedro ideal debido al efecto Jahn-Teller. Este efecto se observa en sistemas de configuración d^4 (alto espín), d^7 (bajo espín) y d^9 con geometría octaédrica O_h . Este efecto se manifiesta en diferencias en las longitudes de enlaces en posición *trans* lo cual resulta en un cambio a simetría D_{4h} (Cotton y Wilkinson, 1969; Purcell y Kotz, 1977). Los complejos de cobre (II) presentan con facilidad este efecto debido a su configuración electrónica $3d^9$.

Una manera cuantitativa de estudiar la distorsión en complejos octaédricos y tetraédricos, la proporciona el valor de la elongación cuadrática (Robinson *et al*, 1971). Este cálculo se encuentra implementado en el programa PLATON.

La ecuación utilizada para estudiar la elongación cuadrática de un octaedro es:

$$\lambda_{octaedro} = \sum_{i=1}^6 \frac{\left(\frac{l_i}{l_0}\right)^2}{6}$$

donde l_0 es la distancia centro-a-vértice para un octaedro con simetría O_h cuyo volumen es igual al de un octaedro distorsionado con longitudes de enlace l_i . Cuando el valor calculado es igual a 1, se considera un octaedro ideal. Un valor distinto a 1 indica un octaedro distorsionado. Mientras mayor sea dicho valor, mayor será la distorsión. El valor calculado para $\lambda_{octaedro}$ utilizando el programa PLATON, para la estructura que se presenta en este trabajo, es de 1,243.

Coordinación de las moléculas de agua y enlaces de hidrógeno

Las moléculas de agua presentes en la unidad asimétrica participan en diferentes enlaces de hidrógeno. Las moléculas de agua 1 y 2 forman enlaces de hidrógeno con los oxígenos del grupo carboxilo que coordinan al átomo Cu2, mientras que uno de los hidrógenos de la molécula de agua 3 forman enlace de hidrógeno con el oxígeno del grupo carboxilo de la esfera de coordinación del átomo Cu1. Al observar el empaquetamiento de la estructura, vista a lo largo del eje *a*, se puede apreciar la formación de una capa. También se pueden observar interacciones intermoleculares de los hidrógenos del grupo amino con los oxígenos de la molécula de agua y los oxígenos del grupo carboxilato. Esto se puede apreciar con detalle en la figura 64.

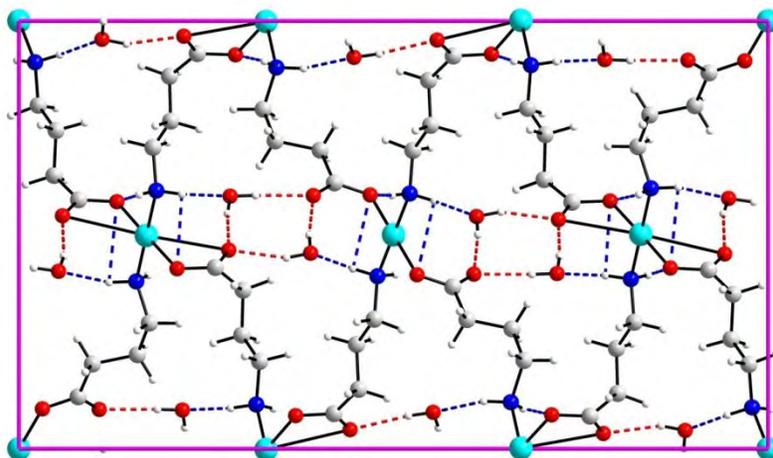


Figura 64. Enlaces de hidrógeno O—H...O (rojo) y N—H...O (azul) vistos a lo largo de la dirección *a*.

Si se observa detenidamente, las capas formadas interactúan entre sí mediante enlaces de hidrógeno. Las moléculas de agua participan de tal manera que interconectan las capas a lo largo de la dirección *b* (ver figura 65). En la tabla 25 se presentan las distancias y los ángulos de dichas interacciones.

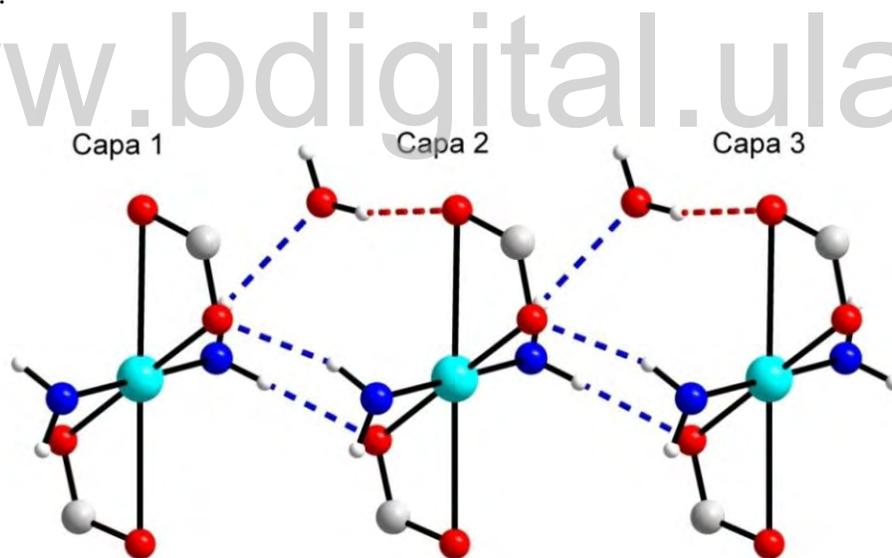


Figura 65. Interacciones que involucran enlaces de hidrógeno O—H...O (rojo) y N—H...O (azul) en las capas.

Tabla 25: Enlaces de hidrógeno en la estructura del Cu-GABA2 morado.

Donador	H	Aceptor	Distancia D—H (Å)	Distancia H...A (Å)	Distancia D...A (Å)	Ángulo (°)
N1C	H1CA	Ow1	0,91	2,08	2,955(2)	160
N1C	H1CB	O1A	0,91	2,07	2,9469(19)	162
N1B	H1BA	O1C	0,91	2,08	2,987(2)	172
N1B	H1BB	Ow2	0,91	2,32	3,109(2)	145
Ow2	Hw2A	O2A	0,87	0,99	2,860(2)	171
Ow2	Hw2B	O2A	0,87	2,04	2,895(2)	167
Ow3	Hw3A	O2B	0,87	1,99	2,853(2)	173
Ow3	Hw3B	O2C	0,87	1,97	2,811(2)	161
N1A	H1AA	O1B	0,91	2,07	2,942(2)	159
N1A	H1AB	Ow3	0,91	2,06	2,920(2)	157
Ow1	Hw1A	O2B	0,87	1,96	2,823(2)	174
Ow1	Hw1B	O2C	0,87	2,00	2,860(2)	172
C2C	H2CB	O2C	0,99	2,58	3,514(3)	158
C3C	H3CA	Ow1	0,99	2,56	3,300(2)	131
C2B	H2BB	Ow2	0,99	2,50	3,457(3)	162
C2A	H2AA	O2A	0,99	2,57	3,473(2)	152

A partir de la tabla 25, se puede apreciar interacciones de los hidrógenos que se encuentran en la cadena carbonada del ligando (C3C, C2C, C2B y C2A). Estos interactúan entre las capas uniéndolas entre sí y se muestra en las figuras 66 y 67.

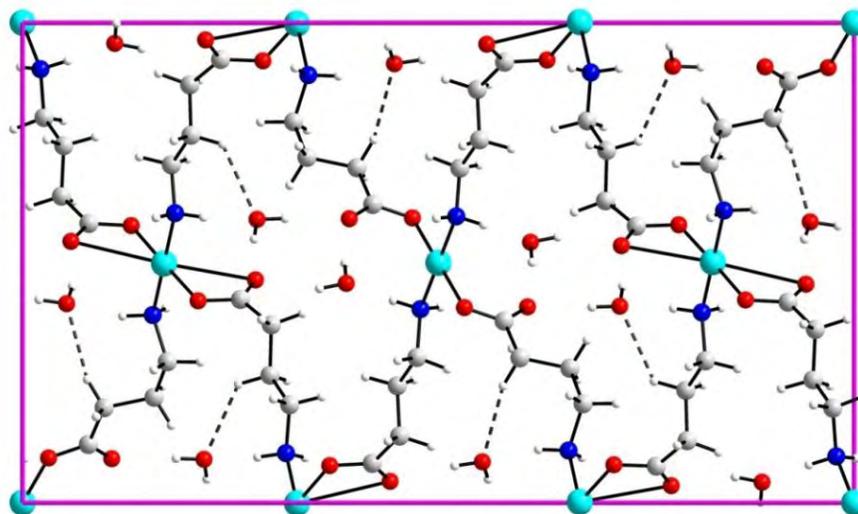


Figura 66. Interacciones C—H...O (negro) observados en la celda a lo largo de la dirección a

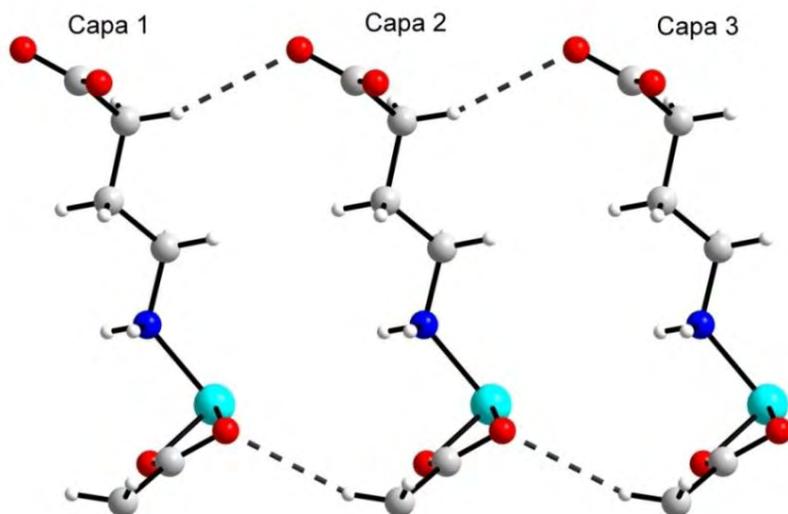


Figura 67. Interacciones C—H...O (negro) que forman uniones entre capas.

www.bdigital.ula.ve

Conclusiones.

En este trabajo se muestran las bondades del método de síntesis por vía mecanoquímica en la preparación de dos complejos de Cobre con el ácido γ -aminobutírico.

1. La reacción mecanoquímica entre $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ y ácido γ -aminobutírico (0.25:2) produjo un complejo de color azul (Cu-GABA2 azul). En el estudio realizado por espectroscopía infrarroja de este derivado, se pudo observar las bandas de tensión asimétrica y simétrica correspondientes al grupo C—O del ion carboxilato (1615 y 1427 cm^{-1} , respectivamente). La diferencia entre estas señales es $\Delta\tilde{\nu} = 188 \text{ cm}^{-1}$. Esto sugiere que la coordinación metal-ligando pueda ser en forma de quelato asimétrico o de puente. Se observa además la señal de tensión SO_4^{2-} . En la caracterización del material por difracción de Rayos-X en polvo, no se observó coincidencia con los patrones de difracción de los compuestos reportados en el *CSD* (CUGABA y CUGABD). Esto indica la posibilidad de un compuesto nuevo el cual se debería estudiar con más detalle.

2. La reacción mecanoquímica entre $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ y ácido γ -aminobutírico (1:2) produjo una mezcla de complejos de color azul y morado. La posterior disolución en etanol/KOH y evaporación lenta en condiciones ambientales produjo cristales de color morado (Cu-GABA2 morado). La caracterización por espectroscopía infrarroja de este derivado mostró las señales de tensión asimétrica (1559 cm^{-1}) y tensión simétrica (1399 cm^{-1}) propias del grupo carboxilato. La diferencia entre esos valores es $\Delta\tilde{\nu} = 160 \text{ cm}^{-1}$, indicando una coordinación en forma de puente. La superposición del patrón de difracción obtenido para este material con los patrones calculados para los reportes CUGABA y CUGABD (reportados en el *CSD*) muestran coincidencia con la fase CUGABD reportada. Sin embargo, el estudio detallado por difracción de rayos X en monocristal indicó que la estructura del material se representa más adecuadamente en una celda unidad que es tres veces mayor que la celda reportada para CUGABD. Los parámetros *a* y *b* son similares pero el parámetro *c* es tres veces mayor. Esto se debe a la presencia inequívoca de reflexiones débiles que producen la celda de mayor volumen. El refinamiento en esta supercelda conduce a mejores valores de los índices de confiabilidad del refinamiento. Esto se resume en la Tabla 26. La discrepancia entre las celdas obtenidas se puede entender en base a las diferencias en los métodos de registro de datos empleados. En el caso del reporte CUGABD las intensidades se estimaron de forma visual a partir de fotografías de Weissenberg mientras que en el presente estudio se contó con datos de intensidad recolectados con un detector bidimensional.

Tabla 26. Comparación entre los datos reportados en CUGABD y los datos obtenidos experimentalmente en este trabajo.

	CUGABD	Cu-GABA2 Morado
$a(\text{Å})$	5,206(1)	5,1746(3)
$b(\text{Å})$	14,406(3)	14,2178(9)
$c(\text{Å})$	8,740(2)	24,4873(16)
β (°)	109,2(2)	94,435(2)
Grupo Espacial	$P2_1/c$	$P2_1/c$
% R	7,60	4,90
T (K)	295	100

www.bdigital.ula.ve

Referencias

Abdou, A. M.; Higashiguchi, S.; Horie, K.; Kim, M.; Hatta, H.; Yokogoshi, H., Relaxation and immunity enhancement effects of γ -Aminobutyric acid (GABA) administration in humans. *BioFactors* **2006**, *26* (3), 201-208.

Brandenburg, K. *DIAMOND*, 3.0; Crystal Impact GbR: Bonn, Germany, 1999

Bazan, B.; Barandika, G.; Calderón C. A.; Fidalgo, M. A.; Llano, T.; Urriaga, M.; Arriortua, M. I. Metodologías Sintéticas para la obtención de Compuestos de Coordinación Metal-Ligando. *Sociedad Española de Mineralogía* **2012**, *16*, 162-163

Bottani, E.; Odetti, H. S. *Introducción a la Química Inorgánica*, 4° ed.; Universidad Nacional del Litoral: Santa Fe, 2006; p 292.

Craig, D. Q, M; Reading, M. *Thermal Analysis of Pharmaceuticals*; CRC: Boca Raton FL, 2007; pp 55-69.

Deacon, G. B.; Phillips, R. J. Relationships between the carbon-oxygen stretching frequencies of carboxylato complexes and the type of carboxylate coordination. *Coord. Chem. Rev.* **1980**, *33*, 227-250.

Dobson, A. J.; Gerkin, R. E., [γ]-Aminobutyric Acid: a Novel Tetragonal Phase. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1996**, *52* (12), 3075-3078.

Delgado, J. M.; Díaz de Delgado, G. *Caracterización de Materiales Cristalinos Mediante Técnicas de Difracción de Rayos X. Una Breve Introducción General*. Laboratorio de Cristalografía, Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad de los Andes, Mérida, Venezuela; 2016; pp 12-20.

Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H., OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42* (2), 339-341

Fabbiani, F. P. A.; Buth, G.; Levendis, D. C.; Cruz-Cabeza, A. J., Pharmaceutical hydrates under ambient conditions from high-pressure seeds: a case study of GABA monohydrate. *Chem. Commun.* **2014**, *50* (15), 1817-1819

GABA, PR Vademecum, ve.vademecum.com/droga.php?/droga1796 (acceso septiembre 16, 2016).

Gabapentin, PR Vademecum, ve.vademecum.com/droga.php?/droga3246 (acceso Junio 12, 2016).

González, A. C. *Guía Farmacológica de Analgésicos*; Arán Ediciones: Madrid, 2005; pp 220-232.

Gorbitz, C., 1,2-Aminobutyric acid: two fully ordered polymorphs with $Z' = 4$. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci., Cryst. Eng., Mat.* **2010**, *66* (2), 253-259.

Grases F., F.; Costa, B. A.; Söhnel, O. *Cristalización en Disolución: Conceptos Básicos*; Editorial Reverté: Barcelona, 2008; p 17.

Growing Quality Crystals, <http://web.mit.edu/x-ray/crystallize.html> (acceso Septiembre 14, 2017).

Groom, C. R.; Bruno, I. J.; Lightfoot, M. P.; Ward, S. C., The Cambridge Structural Database. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci., Cryst. Eng., Mat.* **2016**, *72* (2), 171-179.

Juan G, F. J. *Evaluación Clínica y Tratamiento de la Espasticidad*; Editorial Médica Panamericana: Madrid, 2009; p 67.

Kaiba, A., CAMRIU. Cambridge Structural Database (Private Communication). **2016**.

Kabekkodu, S., *PDF-4/Organics Database*. International Centre for Diffraction Data (ICDD): Newtown Square, PA, USA, 2017.

Koolman, J.; Röhm, H. K. *Bioquímica Texto y Atlas*, 3° ed.; Editorial Médica Panamericana: Madrid, 2004; pp 60-61.

Kuriyama, S.; Inomata, Y.; Arai, Y.; Howell, F. S., Characterization and crystal structure of cadmium(II) halide complexes with amino acids and their derivatives: VII. Crystal structures of aquadibromo(3-aminopropanoic acid)cadmium(II), dichloro(4-aminobutanoic acid)cadmium(II), diaquabis(amino hexanoic acid)cadmium(II) tetrachlorocadmium(II), and dibromo(azetidine-3-carboxylic acid)cadmium(II). *J. Inorg. Biochem.* **2006**, *100* (8), 1299-1307.

Lide, D. *Handbook of Chemistry and Physics*, 89° ed. CRC: Boca Raton FL, 2009. p 3-16.

Lorenzo, P.; Moreno A.; Lizasoain, I.; Leza, J. C.; Moro, M. A.; Portolés, A. *Velazquez Farmacología Básica y Médica*, 18° ed.; Editorial Médica Panamericana: Madrid, 2008; pp 101-279.

McPherson, A.; Gavira, J. A., Introduction to protein crystallization. *Acta Crystallogr. Sect. F: Struc. Biol. Commun.* **2014**, *70* (1), 2-20.

Mendoza, N. *Farmacología Médica*; Editorial Médica Panamericana: México D. F., 2008; pp 271-319.

Merck & Co., Inc. *The Merck Index, 14th Edition*. 2006. Whitehouse Station, NJ, USA. Monograph Number 0004147.

Murray, R. K.; Bender, D. A.; Botham, K. M.; Kenelly, P. J.; Weil, P. A. *Harper Bioquímica Ilustrada*, 28^o ed.; McGraw Hill: México D. F., 2010; pp 14-269.

Nakamoto, K. *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds. Part B: Applications in Coordination, Organometallic and Bioinorganic Chemistry*, 6^o ed, John Wiley and Sons: New Jersey, 2009; p. 64.

Naganathan, P. S.; Venkatesan, K., The crystal and molecular structure of 1-[alpha],[gamma]-diaminobutyric acid hydrochloride. *Acta Crystallogr. Sect. B* **1971**, *27* (11), 2159-2164.

Pregabalina, PR Vademecum, ve.vademecum.com/droga.php?/droga5778 (acceso Junio 12, 2016).

Rademeyer, M., van der Westhuizen, B. Salts of 4-aminobutyric acid and 6-aminohexanoic acid behaving as molecular Velcro. *Cryst. Eng. Commun.* **2017**, *19* (45), 6821-6836.

Riaño C, N. *Fundamentos de Química Analítica Básica*. 2^oedición, Universidad de Caldas, Manizales, 2007; p. 6.

Robinson, K.; Gibbs, G. V.; Ribbe, P. H.; Quadratic Elongation: A Quantitative Measure of Distortion in Coordination Polyhedra. *Science*, 1971, 3983 (172), 567-570.

Rodríguez-Carvajal, J., Recent Developments of the Program FULLPROF. *Commission on Powder Diffraction (IUCr). Newsletter* **2001**, *26*, 8.

Sabirov, V. Kh.; Kebets, N. M.; Porai-Koshits, M. A. Influence of the Synthesis Conditions and the Presence of Guest Molecules on the Structures of Coordination Polymers $[\text{Fe}_2\text{MO}(\text{Pv})_6(\text{L})_x]_n$ (L = 4,4'-Bipyridine, Bis(4-Pyridyl)ethane) with the Labile Crystal Lattice. *Russ. J. Coord. Chem.* **2017**, *43* (10), 619-629.

Sheldrick, G. M., SHELXT - Integrated space-group and crystal-structure determination. *Acta Crystallogr. Sect. A: Found. Adv.* **2015**, *71* (1), 3-8.

Sheldrick, G. M., Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallogr. Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **2015**, *71* (1), 3-8.

Steward, E. G.; Player, R. B.; Warner, D., The crystal and molecular structure of [gamma]-aminobutyric acid determined at low temperature. *Acta Crystallogr. Sect. B.* **1973**, *29* (10), 2038-2040.

Steward, E. G.; Player, R. B.; Warner, D., The crystal structure of [gamma]-aminobutyric acid hydrochloride: a refinement. *Acta Crystallogr. Sect. B.* **1973**, *29* (12), 2825-2826.

Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. J.; *Spectroscopic Identification of Organic Compounds*, 7^o ed.; John Wiley & Sons: New Jersey, 2005; pp 72-73.

Skoog, D. A.; Holler, F. J.; Crouch, R. S. *Principios de Análisis Instrumental*, 6^o Edición; Cengage Learning Latin America: México, 2008; pp 431-900.

Spek, A. L., Structure validation in chemical crystallography. *Acta Crystallogr. Sect. D: Biol Crystallogr.* **2009**, *65* (2), 148-55.

Spectral Database of Organic Compounds (SDBS); IR spectrum SDBS N^o 1075 sdb.db.aist.go.jp/sdbs/cgi_bin/direc_frame_top.cgi (acceso Diciembre 5, 2016).

Spilva de Lerh, A.; Spilva M., Y.; Navarrete M., R. *Guía Spilva de las Especialidades Farmacéuticas*, 31^o ed.; Global: Caracas, 2009; pp. 965-1080.

Takenaka, A.; Oshima, E.; Yamada, S.; Watanabe, T., Crystal structure of copper(II) complexes with [omega]-amino acids. I. Copper(II) di-[gamma]-aminobutyrate, $[\text{Cu}(\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO})_2]_n$, and its dihydrate $[\text{Cu}(\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}]_n$. *Acta Crystallogr. Sect. B* **1973**, *29* (3), 503-514.

Tomita, K.; Higashi, H.; Fujiwara, T., Crystal and Molecular Structure of ω -Amino Acids, ω -Amino Sulfonic Acids and Their Derivatives. IV. The Crystal and Molecular Structure of γ -Aminobutyric Acid (GABA), a Nervous Inhibitory Transmitter. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46* (7), 2199-2104.

Tomita, K., CSD REFCODE GAMBAC10. *Jpn. J. Brain Physiol.* **1965**, *61*.

Wade, L. G. *Química Orgánica*, 5^o ed.; Pearson Education: Madrid, 2004; pp 495-1116.

Weber, H.-P.; Craven, B. M.; McMullan, R. K., The neutron structure of and thermal motion in [gamma]-aminobutyric acid (GABA) at 122 K. *Acta Crystallogr. Sect. B* **1983**, *39* (3), 360-366.

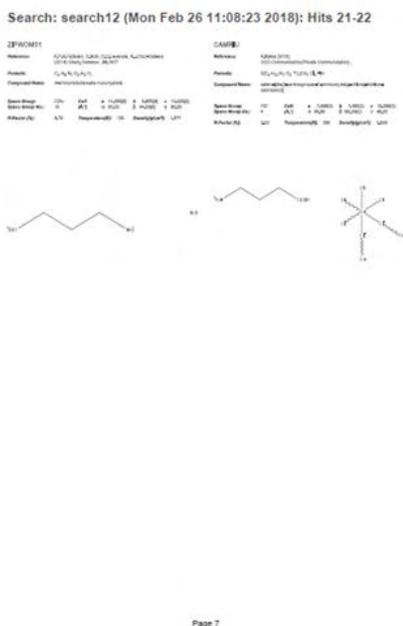
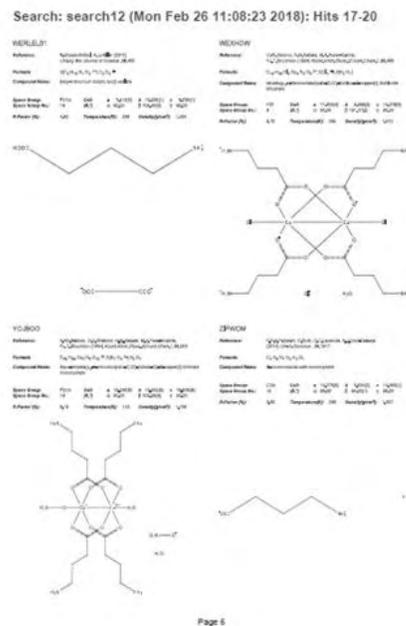
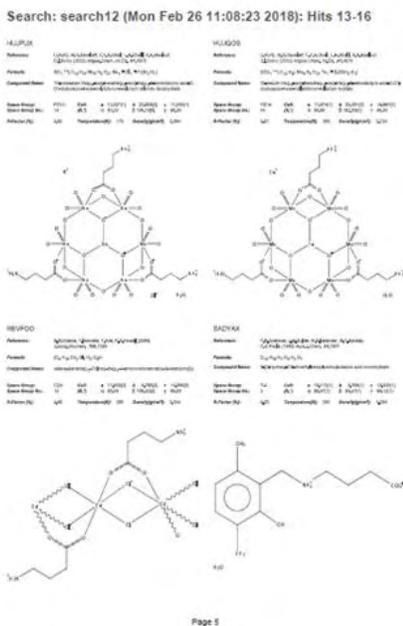
Widmann, G. *Información TA: Interpretación de Curvas TGA* [online]; Mettler Toledo: Suiza, 2001, pp. 1-4.

https://www.mt.com/mt_ext_files/Editorial/Generic/3/TA_UserCom13_0240929710242401_files/tausc13s.pdf (Acceso: Agosto 29, 2017).

www.bdigital.ula.ve

Apéndice 1. Estructuras relacionadas con el ácido γ -aminobutírico reportadas en el *Cambridge Structural Database (CSD)*.

www.bdigital.ula.ve



www.bdigital.ula.ve

Apéndice 2. Síntesis de Complejos Metálicos del Ácido γ -aminobutírico.

www.bdigital.ula.ve

Tabla I. Ensayos de obtención de complejos metálicos realizados por reacciones de sustitución en medio acuoso (cantidad de GABA recristalizada 0,5 g).

Compuesto	Cantidad (g)	Observaciones	Estudios Realizados	Comentarios
$2\text{ZnCO}_3 \cdot 3\text{Zn(OH)}_2$	0,3222	Formación de cristales incoloros	IR y Difracción de Rayos X (polvo)	No reaccionó. Se obtuvo el compuesto de partida
KOH	0,2703	Formación de cristales incoloros	Difracción de Rayos X (monocristal)	El material no difractó. La cantidad no fue suficiente para estudios espectroscópicos
Ba(OH)_2	0,7557	Formación de polvo blanco	IR	No reaccionó.
Na_2CO_3	0,7471	Formación de cristales incoloros	-	-
NaHCO_3	0,4290	Formación de cristales incoloros	-	-
Ca(OH)_2	0,1750	Formación de polvo blanco	-	-
NiCO_3	0,2901	No se observó la formación de sólido	-	-
CoCO_3	0,3422	No se observó la formación de sólido	-	-

Tabla II. Ensayos de obtención de complejos metálicos realizados por reacción Mecanoquímica (cantidad de GABA recristalizada 0,5 g).

Compuesto	Cantidad (g)	Observaciones	Estudios Realizados	Comentarios
CH_3COONa	0,4022	Polvo blanco, desprendimiento de olor a ácido acético	-	-
CH_3COOK	0,5129	Obtención de una masa color blanco	-	-
$\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	0,5301	Se formó una pasta de color blanco	-	-
$\text{Ba}(\text{CH}_3\text{COO})_2$	0,6198	Polvo blanco	-	-
$\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2$	0,3819	Formación de líquido color violeta durante el proceso de molienda	-	-
$\text{Ni}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	0,6054	Formación de una pasta de color verde claro, desprendimiento de olor a ácido acético.	-	-
$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2^*$	0,4870	Formación de polvo color azul verdoso con manchas moradas.	IR y Difracción de Rayos X (polvo)	Mezcla de productos. Optimización de la síntesis.
$\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	0,4833	Muestra pastosa de color rosado pálido	-	-
$\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	0,5065	Pasta marrón	-	-
NH_4Cl	0,2755	Formación de cristales incoloros	Difracción de Rayos X (polvo)	El patrón no se logró indexar
CuSO_4	0,6026	Polvo color azul verdoso	IR y Difracción de Rayos X (polvo)	Mezcla de productos
ZnSO_4	0,6985	Formación de pasta blanca durante la molienda	-	-
$\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$	0,5722	Sólido verde	IR y Difracción de Rayos X (polvo)	Mezcla de productos
$\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	0,5972	Polvo blanco	-	-

* Se optimizó la reacción, el método se encuentra descrito en el apéndice 3 del presente trabajo.

Tabla III. Ensayos de obtención de cristales multicomponentes (cantidad de GABA recristalizada 0,1 g).

Compuesto	Cantidad (g)	Método	Observaciones	Estudios Realizados	Comentario
Gabapentina	0,1661	Mecanoquímica/ Solución	Escamas blancas	IR y Difracción de Rayos X (polvo)	Mezcla de fases
Pregabalina	0,1553	Mecanoquímica	Polvo blanco	-	-
Cafeína	0,1883	Mecanoquímica	Formación de Agujas blancas	IR	No reaccionó, recristalización de la cafeína.
Ácido Nicotínico	0,1193	Mecanoquímica	Sólido blanco	-	-
Ácido Isonicotínico	0,1193	Mecanoquímica	Sólido blanco	-	-
Ácido Crotónico*	0,5202	Mecanoquímica	Formación de gel incoloro	-	-

* La reacción se llevó a cabo con 0,5022 g de GABA.

www.bdigital.ula.ve

Apéndice 3. Titulación Potenciométrica del GABA y Optimización de las condiciones de reacción para la obtención de Cu-GABA2 Morado

www.bdigital.ula.ve

3.1a.- Titulación potenciométrica del ácido γ -aminobutírico (*GABA*).

Se realizó la titulación potenciométrica del *GABA* de forma **exploratoria**, tanto en medio ácido como en medio básico, con la finalidad de establecer las condiciones de reacción para la obtención de algunos complejos.

Soluciones.

Para el desarrollo de este experimento se requirió preparar:

- 100 mL de *GABA*, $C= 0,05$ M (preparada a partir de compuesto previamente recristalizado).
- 100 mL de NaOH, $C= 0,05$ M.
- 100 mL de HNO₃, $C=0,05$ M.

Instrumentación.

Para el registro de las medidas de pH, se empleó el pHmetro marca Crimson, modelo Basic 20, calibrado previamente con soluciones reguladoras a pH= 7 y pH= 4. Este instrumento se encuentra disponible en el Laboratorio de Análisis Instrumental, Departamento de Química de la Universidad de Los Andes.



Figura I. pHmetro marca Crimson, modelo Basic 20, actualmente disponible en el Laboratorio de Análisis Instrumental, Departamento de Química (ULA).

Tabla IV: Titulación en medio ácido.

V HNO ₃ (mL)	pH
0,0	7,07
0,5	5,91
1,0	5,41
1,5	5,16
2,0	5,02
2,5	4,89
3,0	4,78
3,5	4,69
4,0	4,60
5,0	4,51
5,5	4,37
6,0	4,31
6,5	4,26
7,0	4,19
8,0	4,08
9,0	3,97

www.bdigital.ula.ve

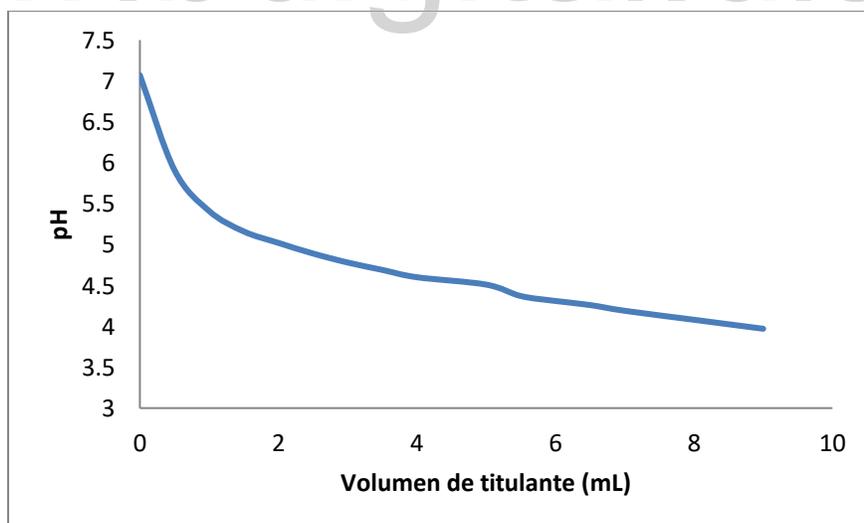


Figura II. Titulación potenciométrica en medio ácido.

Tabla V: Titulación en medio básico.

V NaOH (mL)	pH
0,0	7,07
0,5	9,15
1,0	9,55
1,5	9,77
2,0	9,91
2,5	10,03
3,0	10,15
3,5	10,23
4,0	10,28
4,5	10,36
5,0	10,43
5,5	10,49
6,0	10,54
6,5	10,59
7,0	10,64
7,5	10,69
8,0	10,74
9,0	10,80
10,0	10,90
11,0	10,91

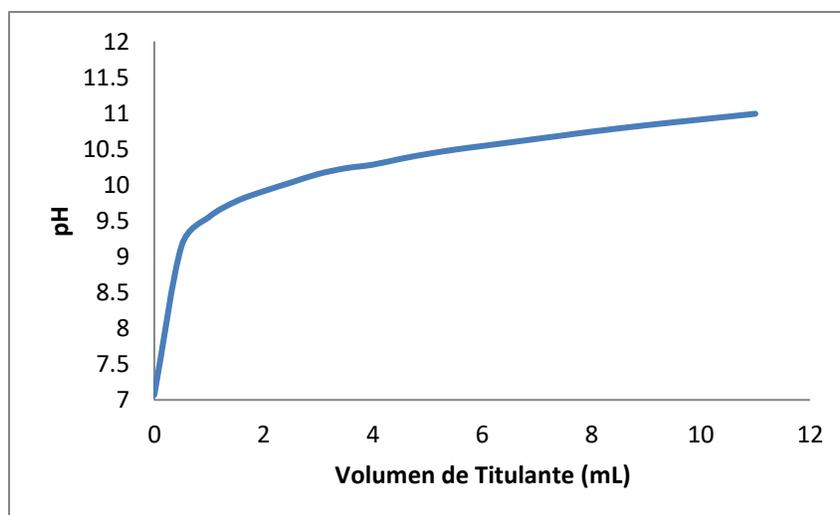


Figura III: Titulación potenciométrica en medio básico.

El *GABA*, al igual que muchos aminoácidos, es un anfótero, esto quiere decir que se comportan como ácidos o bases, dependiendo de las condiciones del medio. Este fenómeno se puede observar con las siguientes reacciones.



A intervalos de pH comprendidos entre 5,91 a 5,02 en medio ácido y 9,15 a 9,91 en medio básico (ver gráficas I y II), puede sugerir la existencia de la forma zwitteriónica. Se recomienda optimizar esta titulación para estudios futuros, adicionalmente, se está evaluando la posibilidad de incluir este experimento en las prácticas de Laboratorio de Análisis Instrumental.

www.bdigital.ula.ve

3.1b.- Optimización de la síntesis del derivado Cu-GABA2 morado.

- **Condiciones originales de reacción.**

Se tomaron 0,5162 g de GABA directamente del contenido de la cápsula u 0,4840 g de acetato cúprico monohidratado. Se aplicó molienda manual durante 10 minutos, observándose la formación de un polvo de color azul verdoso con pequeñas manchas moradas. Una parte del material se disolvió en una mezcla etanol-agua (proporción 1:1). Se separó el excipiente de la solución madre empleando filtración de gravedad.

La solución obtenida se dejó evaporar lentamente por aproximadamente un mes, en donde se pudo apreciar la formación de un sólido de aspecto cristalino de color azul y morado. El material obtenido se caracterizó por Difracción de Rayos X en muestras policristalinas. Donde se puede apreciar un patrón con máximos bien definidos y con poco aporte de material amorfo, tal como se muestra en la figura I.

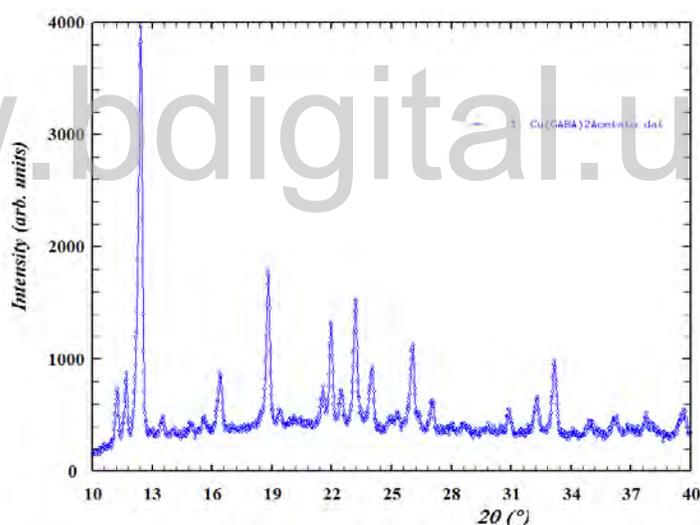


Figura IV. Patrón de Difracción del producto de la reacción mecanoquímica.
Registro realizado en el Laboratorio de Cristalografía, ULA.

Al realizar la superposición del patrón de difracción obtenido con los patrones de difracción calculados de las estructuras reportadas en *CSD*, bajo las referencias CUGABA y CUGABD, (ver figura II), se pudo observar la presencia, de la fase CUGABD reportada, la cual se encuentra en pequeña cantidad.

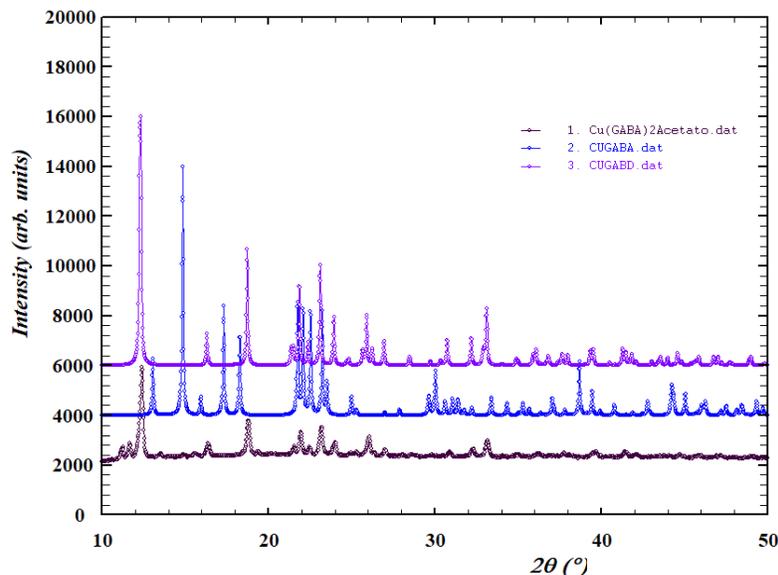


Figura V. Superposición de los patrones de difracción experimental (vino tinto) y los patrones calculados para las estructuras reportadas en CSD CUGABA (azul) y CUGABD (morado).

A partir de la información suministrada se optimizó las condiciones de síntesis del derivado Cu-GABA2 morado.

- **Reactivos.**

Se recrystalizó el material contenido de las cápsulas de GABA 750 mg GNC. Originalmente la reacción se realizó en proporción 2:1 (2 mol de GABA y 1 mol de acetato cúprico monohidratado), también se realizaron pruebas disminuyendo las cantidades de sal metálica a la mitad y a un cuarto de la cantidad original (0,242 g y 0,212 g respectivamente).

- **Tiempo de molienda (Síntesis Mecanoquímica).**

Se realizaron pruebas con el tiempo de molienda de material. Estas se realizaron en 10, 15, 20 y 30 minutos, siendo esta última la empleada en el procedimiento descrito en este trabajo.

- **Medio de recrystalización.**

Para la disolución y recrystalización del material de interés, se realizaron ensayos previos en agua y mezcla etanol-agua en proporción 1:1. Luego de la titulación potenciométrica, expresada en la sección 3a. Se seleccionó las condiciones alcalinas y se preparó la solución de etanol-KOH, a partir de 10 mL de etanol y 3 mL de KOH añadido gota a gota usando una solución previamente preparada con 0,5740 g de KOH en 25 mL de agua desionizada (C= 0,48 M).

Apéndice 4. Material Suplementario Cu-GABA2 morado (celda pequeña).

Tabla VI: Desplazamiento isotrópico (parámetros de átomos diferentes del hidrógeno).

Átomo	X	y	z	Ueq (ang ²)
Cu1	½	1/2	0	0.0093(2)
O1	0.3087(6)	0.4168(3)	0.1106(5)	0.0218(8)
O2	0.6471(9)	0.4506(6)	0.3302(6)	0.057(2)
N1	0.2289(7)	0.1025(3)	0.4506(5)	0.0161(8)
C1	0.4259(11)	0.4121(8)	0.2648(9)	0.054(3)
Ow1	0.9219(10)	0.4201(5)	0.6579(5)	0.0472(19)
C2	0.2870(14)	0.3650(5)	0.3758(12)	0.043(2)
C3	0.3479(13)	0.2655(5)	0.390(2)	0.106(6)
C4	0.1656(11)	0.2024(4)	0.4649(16)	0.066(4)

Tabla VII: Posiciones de los átomos de hidrógeno (desplazamiento isotrópico).

Átomo	x	y	z	Ueq (ang ²)
H1A	0.39450	0.09330	0.51430	0.0190
H1B	0.23600	0.09350	0.34910	0.0190
H2A	0.09440	0.37360	0.33400	0.0520
H2B	0.34410	0.39380	0.48220	0.0520
H3A	0.53230	0.25810	0.45510	0.1270
H3B	0.33790	0.24160	0.28230	0.1270
H4A	0.19410	0.21850	0.57830	0.0790
H4B	-0.02180	0.21380	0.40900	0.0790
Hw1A	0.83550	0.42350	0.55820	0.0710
Hw1B	0.98810	0.47470	0.68120	0.0710

Tabla VIII: Parámetros de desplazamiento anisotrópico.

Átomo	U(1,1) or U	U(2,2)	U(3,3)	U(2,3)	U(1,3)	U(1,2)
Cu1	0.0084(3)	0.0058(2)	0.0140(3)	-0.0018(2)	0.0034(2)	0.0001
O1	0.0105(11)	0.0213(14)	0.0304(17)	0.0131(13)	0.0005(11)	-0.0016(1)
O2	0.0141(16)	0.138(7)	0.0192(18)	0.022(3)	0.0038(14)	0.001
N1	0.0111(12)	0.0136(13)	0.0220(15)	0.0081(12)	0.0018(11)	-0.0035(1)
C1	0.0115(19)	0.105(7)	0.045(4)	0.054(4)	0.009(2)	0.005
Ow1	0.029(2)	0.098(5)	0.0166(16)	0.013(2)	0.0099(15)	0.013
C2	0.030(3)	0.030(3)	0.074(5)	0.025(3)	0.022(3)	0.002
C3	0.014(2)	0.034(3)	0.264(17)	0.086(7)	0.026(5)	0.006
C4	0.0137(19)	0.0094(18)	0.174(11)	0.029(4)	0.025(4)	0.0051(1)

Tabla IX: Longitudes de enlace para la esfera de coordinación del complejo*.

Enlace	Longitud (Å)
Cu1-O1	1.949(4)
Cu1-O2	2.811(5)
Cu1-N1_b	1.997(4)
Cu1-O1_c	1.949(4)
Cu1-O2_c	2.811(5)
Cu1-N1_e	1.997(4)

***Operaciones de Simetría:**

$$\mathbf{b} = 1/2-x, 1/2+y, 1/2-z$$

$$\mathbf{c} = 1-x, 1-y, -z$$

$$\mathbf{e} = 1/2+x, 1/2-y, -1/2+z$$

Tabla IX: Ángulos de enlace para la esfera de coordinación del complejo*.

Enlace	Ángulo (°)
O1-Cu1-O2	52.49(17)
O1-Cu1-N1_b	85.95(16)
O1-Cu1-O1_c	180.00
O1-Cu1-O2_c	127.51(17)
O1-Cu1-N1_e	94.05(16)
O2-Cu1-N1_b	88.90(19)
O2-Cu1-O2_c	180.00
O2-Cu1-N1_e	91.10(19)
O1_c-Cu1-N1_b	94.05(16)
O2_c-Cu1-N1_b	91.10(19)
N1_b-Cu1-N1_e	180.00
O1_c-Cu1-O2_c	52.49(17)
O1_c-Cu1-N1_e	85.95(16)
O2_c-Cu1-N1_e	88.90(19)
Cu1-O1-C1	111.7(4)
Cu1-O2-C1	72.4(4)

*Operaciones de Simetría:

$$b = 1/2-x, 1/2+y, 1/2-z$$

$$c = 1-x, 1-y, -z$$

$$e = 1/2+x, 1/2-y, -1/2+z$$

Tabla X: Enlaces de hidrógeno.

Donador	H	Aceptor	Distancia D—H (Å)	Distancia H...A (Å)	Distancia D...A (Å)	Ángulo (°)
Ow1	Hw1A	O2	0.8500	1.9700	2.811(7)	172.00
N1	H1A	O1	0.8900	2.0800	2.949(5)	165.00
N1	H1B	Ow1	0.8900	2.1300	2.964(6)	156.00
Ow1	Hw1B	O2	0.8500	2.1900	2.872(9)	137.00
C2	H2A	O2	0.9700	2.5500	3.449(9)	154.00

Apéndice 5. Material Suplementario Cu-GABA2 morado (Supercelda).

Tabla XII: Desplazamiento isotrópico (átomos distintos del hidrógeno).

Átomo	X	Y	z	Ueq (ang ²)
Cu1	1/2	0	0	0.0068(1)
O1A	0.0569(2)	0.42253(9)	0.13065(5)	0.0090(3)
O1B	0.2803(3)	-0.09341(9)	0.03124(5)	0.0102(3)
O1C	-0.4078(3)	0.57921(9)	0.21100(5)	0.0107(3)
O2A	-0.2079(3)	0.45540(10)	0.05806(5)	0.0136(3)
O2B	0.5331(3)	-0.09185(12)	0.10715(6)	0.0209(4)
O2C	-0.1338(3)	0.53564(11)	0.27999(6)	0.0156(4)
N1A	0.2488(3)	0.09660(10)	0.02152(6)	0.0080(3)
N1B	0.0634(3)	-0.39111(10)	0.15648(6)	0.0104(3)
N1C	-0.5824(3)	0.89659(10)	0.31671(6)	0.0076(3)
Ow2	-0.3598(3)	0.41478(11)	-0.05289(6)	0.0171(4)
C1A	-0.0077(3)	0.41804(12)	0.07960(7)	0.0086(3)
C1B	0.3418(4)	-0.12145(13)	0.07898(7)	0.0119(4)
C1C	-0.3359(3)	0.57630(12)	0.26201(7)	0.0102(4)
C2A	0.1710(3)	0.36115(12)	0.04670(7)	0.0107(4)
C2B	0.1639(4)	-0.19804(14)	0.09800(8)	0.0145(4)
C2C	-0.5048(4)	0.62923(12)	0.29908(8)	0.0124(4)
C3A	0.1090(3)	0.25614(12)	0.04947(7)	0.0114(4)
C3B	0.1949(4)	-0.21975(13)	0.15806(7)	0.0129(4)
C3C	-0.4434(4)	0.73418(12)	0.29751(8)	0.0120(4)
C4A	0.3194(3)	0.19723(12)	0.02575(7)	0.0110(4)
C4B	0.0002(4)	-0.29379(13)	0.17406(8)	0.0132(4)
C4C	-0.6490(3)	0.79576(12)	0.32117(8)	0.0120(4)
Ow3	0.9428(3)	0.04287(13)	0.11078(6)	0.0234(4)
Ow1	0.2974(3)	0.40956(11)	0.28184(6)	0.0160(4)

Tabla XII: Posiciones de los átomos de hidrógeno (desplazamiento isotrópico).

Átomo	x	y	z	Ueq (ang ²)
H2CA	-0.47290	0.60550	0.33660	0.0150
H2CB	-0.68980	0.61880	0.28730	0.0150
H4AA	0.34970	0.22150	-0.01070	0.0130
H4AB	0.48300	0.20380	0.04890	0.0130
H1CA	-0.53270	0.90510	0.28260	0.0090
H1CB	-0.43870	0.90610	0.33960	0.0090
H4BA	-0.00570	-0.29310	0.21390	0.0160
H4BB	-0.17440	-0.27660	0.15790	0.0160
H1BA	0.22230	-0.40590	0.17260	0.0120
H1BB	0.07990	-0.38900	0.12020	0.0120
H3CA	-0.42670	0.75310	0.25950	0.0140
H3CB	-0.27430	0.74550	0.31800	0.0140
H1AA	0.10680	0.09250	-0.00240	0.0100
H1AB	0.19730	0.07900	0.05430	0.0100
H4CA	-0.81980	0.78380	0.30150	0.0140
H4CB	-0.66160	0.77930	0.35970	0.0140
H3BA	0.17030	-0.16130	0.17880	0.0150
H3BB	0.37310	-0.24280	0.16770	0.0150
H3AA	0.09450	0.23770	0.08760	0.0140
H3AB	-0.05970	0.24360	0.02910	0.0140
H2BA	-0.01790	-0.17900	0.08850	0.0170
H2BB	0.19540	-0.25650	0.07780	0.0170
H2AA	0.35300	0.37200	0.06070	0.0130
H2AB	0.15190	0.38230	0.00850	0.0130
Hw2A	-0.29880	0.42310	-0.01960	0.0260
Hw2B	-0.49410	0.45090	-0.05990	0.0260
Hw3A	0.82140	0.00090	0.11260	0.0350
Hw3B	1.01450	0.05380	0.14310	0.0350
Hw1A	0.36060	0.40780	0.31540	0.0240
Hw1B	0.17290	0.45080	0.27850	0.0240

Tabla VIII: Parámetros de desplazamiento anisotrópico.

Átomo	U(1,1) or U	U(2,2)	U(3,3)	U(2,3)	U(1,3)	U(1,2)
Cu1	0.0072(1)	0.0053(1)	0.0082(1)	-0.0001(1)	0.0026(1)	-0.0001(1)
Cu2	0.0067(1)	0.0054(1)	0.0089(1)	-0.0001(1)	0.0026(1)	-0.0003(1)
O1A	0.0100(5)	0.0092(5)	0.0079(5)	-0.0001(4)	0.0016(4)	0.0018(4)
O1B	0.0103(5)	0.0094(5)	0.0110(5)	0.0005(4)	0.0022(4)	-0.0009(4)
O1C	0.0099(5)	0.0090(5)	0.0135(5)	-0.0019(4)	0.0031(4)	0.0005(4)
O2A	0.0111(6)	0.0172(6)	0.0123(5)	-0.0014(5)	-0.0001(4)	0.0044(5)
O2B	0.0173(7)	0.0308(8)	0.0144(6)	0.0027(6)	0.0001(5)	-0.0060(6)
O2C	0.0121(6)	0.0197(7)	0.0150(6)	-0.0020(5)	0.0004(5)	0.0051(5)
N1A	0.0096(6)	0.0077(6)	0.0067(5)	0.0005(4)	0.0013(4)	0.0010(5)
N1B	0.0106(6)	0.0070(6)	0.0139(6)	0.0002(5)	0.0039(5)	-0.0007(5)
N1C	0.0090(6)	0.0078(6)	0.0062(5)	0.0003(4)	0.0013(4)	0.0009(4)
Ow2	0.0190(7)	0.0184(7)	0.0141(6)	-0.0023(5)	0.0030(5)	0.0041(5)
C1A	0.0082(6)	0.0069(6)	0.0110(6)	-0.0008(5)	0.0026(5)	-0.0009(5)
C1B	0.0119(7)	0.0107(7)	0.0137(7)	0.0030(6)	0.0055(6)	0.0009(6)
C1C	0.0107(7)	0.0069(6)	0.0133(7)	-0.0013(5)	0.0038(6)	-0.0001(5)
C2A	0.0108(7)	0.0093(7)	0.0127(7)	-0.0022(5)	0.0052(6)	0.0007(5)
C2B	0.0165(8)	0.0132(8)	0.0138(7)	0.0030(6)	0.0016(6)	-0.0041(6)
C2C	0.0136(7)	0.0084(7)	0.0158(7)	-0.0020(6)	0.0055(6)	0.0004(6)
C3A	0.0107(7)	0.0085(7)	0.0155(7)	-0.0030(5)	0.0046(6)	0.0000(5)
C3B	0.0135(7)	0.0113(7)	0.0140(7)	-0.0001(6)	0.0023(6)	-0.0012(6)
C3C	0.0112(7)	0.0090(7)	0.0161(7)	-0.0027(6)	0.0030(6)	0.0004(5)
C4A	0.0096(7)	0.0086(7)	0.0152(7)	-0.0018(5)	0.0041(6)	0.0004(5)
C4B	0.0140(8)	0.0097(7)	0.0164(7)	0.0003(6)	0.0052(6)	-0.0008(6)
C4C	0.0103(7)	0.0082(7)	0.0179(8)	-0.0023(6)	0.0038(6)	0.0000(5)
Ow3	0.0241(8)	0.0316(9)	0.0153(6)	0.0037(6)	0.0073(6)	-0.0066(7)
Ow1	0.0181(7)	0.0169(6)	0.0134(6)	-0.0014(5)	0.0039(5)	0.0044(5)

**Apéndice 6. Poster presentado en el XVII Congreso Colombiano de Química.
Bucaramanga, 26 de octubre de 2017.**

www.bdigital.ula.ve



SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN MEDIANTE TÉCNICAS ESPECTROSCÓPICAS Y DIFRACTOMÉTRICAS DE COMPLEJOS METÁLICOS DEL ÁCIDO γ -AMINOBTÚRICO

Astrid G. Mora, Graciela Díaz de Delgado, José Miguel Delgado.
Laboratorio de Cristalografía-LNDRX, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.
astridgmc@gmail.com



Resumen

El complejo $C_{24}H_{46}Cu_2N_6O_{12} \cdot 6H_2O$ cristaliza en el sistema monoclinico, grupo espacial $P2_1/c$ con parámetros de celda $a=5,1746(3) \text{ \AA}$, $b=14,2178(8) \text{ \AA}$, $c=24,7873(16) \text{ \AA}$, $\beta=94,435(2)^\circ$, $V=1818,2(2) \text{ \AA}^3$, $Z=2$. El refinamiento convergió a valores de $R1=0,0490$, $wR2=0,1055$, $S=1,089$. Existen dos átomos de Cu independientes con diferentes geometrías de coordinación. Cu1 es plano-cuadrado mientras que Cu2 es octaédrico.

Introducción.

El ácido γ -aminobutírico, mejor conocido como GABA por sus siglas en inglés (figura 1), es uno de los principales y más abundantes neurotransmisores inhibitorios del sistema nervioso central.¹ Este compuesto desempeña una importante función en la bioquímica neuronal, además de poseer propiedades relajantes, disminuye el estado de ansiedad y estimula el sistema inmunológico en situaciones de estrés.² Este compuesto, al poseer un grupo amino (NH_2) y carboxilo ($COOH$), puede reaccionar con una amplia variedad de sales de metales de transición. En este proceso se obtuvo un derivado de cobre, el cual se caracterizó mediante difracción de Rayos-X de muestras policristalinas y de monocristal.

Procedimiento Experimental.

El complejo $C_{24}H_{46}Cu_2N_6O_{12} \cdot 6H_2O$ (Cu-GABA) se sintetizó por vía mecanoquímica utilizando 4,86 mmol de GABA previamente recristalizada (obtenida a partir de cápsulas GNC de 750 mg) y 0,62 mmol de $Cu(CH_3COO)_2 \cdot H_2O$. Se sometió a molienda manual por 30 min y el sólido obtenido se recristalizó en una mezcla etanol-KOH. La solución se dejó evaporar lentamente produciendo cristales de color morado, en forma de agujas.

El registro de datos de difracción de Rayos-X de muestras policristalinas se llevó a cabo a temperatura ambiente, en un difractómetro Siemens D5005, con geometría Bragg-Brentano y fuente de radiación $CuK\alpha$ ($\lambda=1,54184 \text{ \AA}$). Para el estudio por monocristal, los datos de intensidad se tomaron en un cristal de aproximadamente $0,22 \times 0,25 \times 0,34 \text{ mm}$ utilizando un difractómetro Bruker APEX-II CCD, a 100 K, utilizando radiación $MoK\alpha$ ($\lambda=0,71073 \text{ \AA}$). En la resolución de la estructura se empleó SHELXT (Sheldrick, 2015) implementado en Olex2 (Dolomanov *et al.*, 2009) y el refinamiento de los datos se llevó a cabo con el programa SHELXL (Sheldrick, 2015). En el proceso de validación de los datos se utilizó PLATON (Spek, 2009) y la representación gráfica se realizó con el programa Diamond 3.0 (Brandenburg, 2004).

Análisis y Discusión de Resultados.

La comparación del patrón de difracción de Rayos-X en muestras policristalinas del material obtenido en la síntesis mecanoquímica con los patrones contenidos en el PDF-4/Organics y con los patrones simulados a partir de los datos en el *Cambridge Structural Database* (CSD) indicó coincidencia con la fase CUGABD reportada por Takenaka *et al.*,³ como se observa en la figura 2. El análisis de los datos obtenidos por Difracción de Rayos-X en monocristal indican que el compuesto cristaliza, al igual que el CUGABD, en el sistema monoclinico, grupo espacial $P2_1/c$. Sin embargo, el parámetro c de esta celda es aproximadamente tres veces el parámetro c reportado para CUGABD. Los parámetros se muestran en la tabla 1. Existen dos átomos de Cu independientes en la unidad asimétrica; Cu1 tiene coordinación plano-cuadrada y Cu2 es octaédrico (ver figura 3). Los ligandos GABA L1 y L2 coordinan en forma de quelato al Cu2 a través del carboxilato y a través del NH_2 a Cu2 y Cu1, respectivamente. Por otra parte, L3 coordina en forma monodentada a través del carboxilato a Cu1 y a Cu2 a través del grupo amino. Las capas que se producen se apilan a lo largo del eje a , unidas por enlaces de hidrógeno entre las moléculas de agua y los O carboxílicos, como se puede observar en la figura 4. La estructura contrasta con la de CUGABD, donde sólo se observa coordinación plano-cuadrada alrededor del átomo de Cu. Los ligandos GABA coordinan a través de los grupos carboxilato en forma de quelato y a través del NH_2 .

Referencias.

- Lorenzo, P.; Moreno, A.; Lizasoain, L.; Leza, J.C. "Velázquez *Farmacología Básica y Médica*". 18ª Edición, Editorial Médica Panamericana, 2008, p. 101.
- Abdou, AM.; Higashiguchi, S.; Horie, H.; Kim, M.; Hatta, H.; Yokogoshi, H. "Relaxation and immunity enhancement effects of gamma-aminobutyric acid (GABA) administration in humans" *BioFactors* 2006, 26(3), 201-208.
- Takenaka, A.; Oshima, E.; Yamada, S.; Watanabe, T. "Crystal Structures of Copper(II) Complexes with α -Amino Acids". *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.*, 1973, 29, 503.

Agradecimientos.

Los autores agradecen a la Dra. C. Stern (Northwestern U., EUA) por el registro de los datos de difracción durante el ACA Summer School 2017, a FONACIT-Venezuela, Proyecto LAB-97000821 y al Br. Miguel A. Ramírez. El acceso a CSD fue posible gracias al Frank H. Allen International Research & Education Programme (FAIRE) del CCDC.

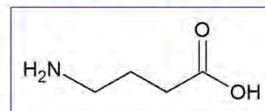


Figura 1. Diagrama molecular del ácido γ -aminobutírico (GABA).

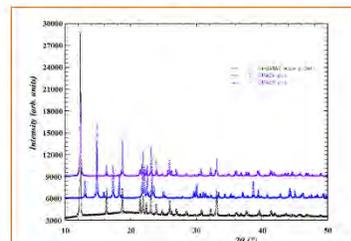


Figura 2. Superposición del patrón de difracción experimental con el simulado para los reportes CUGABA y CUGABD.

Tabla 1. Parámetros de celda y resultados del refinamiento para el Cu-GABA sintetizado

Fórmula	$C_{24}H_{46}Cu_2N_6O_{12} \cdot 6(H_2O)$
Peso Fórmula	911,43
Temperatura (K)	100
Sistema Cristalino	Monoclinico
Grupo Espacial	$P2_1/c$
a (Å)	5,1746(3)
b (Å)	14,2178(8)
c (Å)	24,7873(16)
β (°)	94,435(2)
Volumen (Å ³)	1818,2(2)
Z	2
ρ_{calc} (g/cm ³)	1,665
Radiación	$MoK\alpha$ ($\lambda=0,71073 \text{ \AA}$)
Min-Max θ	1,6–39,0
Datos Tot/Unicos/Obs/Rint	5921/978/6847/0,067
$R1, wR2, S$	0,0490, 0,1055, 1,089

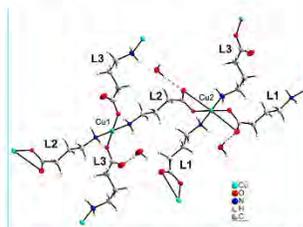


Figura 3. Esfera de coordinación de los átomos Cu1 (plano-cuadrado) y Cu2 (octaédrico).

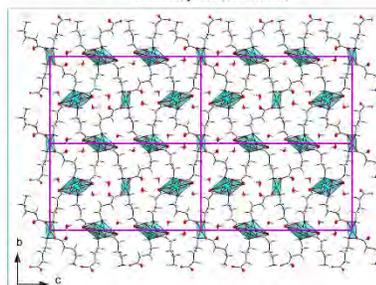


Figura 4. Empaquetamiento visto a lo largo del eje a .

Agradecimientos.

En este momento especial, cuando finaliza una hermosa etapa, para dar lugar a nuevas metas. Doy gracias a:

- Dios Padre, Hijo y Espíritu Santo. Por concederme el don maravilloso llamado existencia y jamás abandonarme.
- La Virgen de Guadalupe y San Agustín, por escuchar mis plegarias, mantenerme en el camino correcto y llenarme de sabiduría para enfrentarme a todos los retos que me prepara el día a día.
- Mis padres Clemin y Ramón. Por darme la vida y enseñarme todos los valores que han hecho de mí la mujer de bien que soy hoy en día.
- Mi hermana Ana Gabriela, por los momentos de alegría, tristeza y tener a alguien con quien pelear.
- La Universidad de Los Andes y la Facultad de Ciencias. Por ser los testigos silenciosos de todos mis triunfos y derrotas. Estoy eternamente agradecida por todas las experiencias vividas como estudiante, preparadora y coralista.
- Mis profesores, por todo el conocimiento que he adquirido en toda la carrera.
- Mis tutores: Profa. Graciela Díaz y Prof. Miguel Delgado, por ser mis guías en esta etapa y mostrarme el hermoso mundo de la cristalografía.
- Los Profesores: Ricardo Contreras y Pedro Rodríguez, por su disposición y paciencia en la revisión de este trabajo.
- Profa. María Angélica Sánchez y Profa. Yris Martínez. Fue un honor trabajar como preparadora en la asignatura Laboratorio de Análisis Instrumental y disfrutar de momentos divertidos durante el desempeño de mis labores.
- Lic. William Velázquez, “Bhagavan”, mi maestro de vida, por todo su apoyo y por alentar mi curiosidad en la investigación.
- M.Sc. Iris Santos, TSU Carolina Zavala y TSU Karina Zavala, por el apoyo técnico prestado durante el desarrollo de este trabajo.

- Dr. Alexander Ovidio Briceño y M.Sc. Teresa del Valle González del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas.
- Dr. José Antonio Henao, el Dr. Hernando Camargo y Dr. Robert Toro de la Universidad Industrial de Santander, Colombia, por el apoyo instrumental para la realización del presente Trabajo Especial de Grado.
- Charlotte Stern (Northwestern U., USA), por el registro de los datos de difracción durante *ACA Summer Course on Chemical Crystallography*” realizado en *Northwestern University*, en Junio de 2017.
- Dra. Amy Sarjeant del *Cambridge Crystallographic Data Centre* (CCDC, UK/USA) por su valiosa ayuda.
- Al Laboratorio de Cristalografía. M. Sc. Jines Contreras, Profa. Belkis Ramírez, Lic. Julio Trejo, Lic. Ronald Campos, Lic. Yraní Escalante, Lic. Eduardo Chalbaud, Br. Estefany Hernández, Br. Carla Ferreira, Lic. Analio Dugarte, Br. Guberlys Borges, Br. Mario Hayek, Lic Wilmer Molina.
- Mis amigos: Lic. Miguel Ramírez, María Cecilia Dávila, Lic. Astrid Blanco, Lic. Arquímedes Rigual, Doris Rodríguez, Karen Ramírez, Prof. Marvelis Ramírez, Angel Rojas, Oriana Rodríguez, Jiver Peña, Luis Carlos González, Lic. Julio Colmenares. Por acompañarme en mis alegrías y apoyarme en los momentos más difíciles, brindando una palabra de aliento que me ayudaba a salir adelante o en algunos casos un golpe de realidad.
- A las personas que no he mencionado o no se encuentran presentes en este momento, donde quiera que se encuentren, siempre he contado con su apoyo.

Financiamiento.

1. Se agradece al FONACIT-Venezuela por el financiamiento a través del Proyecto LAB-97000821.
2. Se agradece el apoyo de la Vicerrectoría de Investigaciones de la Universidad Industrial de Santander (Bucaramanga, Colombia).
3. El acceso al *Cambridge Structural Database* (CSD) fue posible gracias al *Frank H. Allen International Research & Education Programme* (FAIRE) del CCDC, gestionado por la Dra. Amy Sarjeant (CCDC, UK/USA).