

4



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

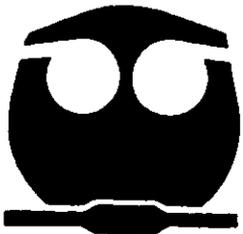


EXAMENES PROFESIONALES FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS DE COMPUESTOS DE COORDINACION COMO CATALIZADORES PARA LA HIDRATACION DE NITRILOS.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
Q U I M I C O
P R E S E N T A :
MAURO BAUTISTA MORALES

278777



MEXICO, D. F.

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Jurado asignado:

Presidente	Mercedes Meijueiro Morosini.
Vocal	Norah Yolanda Barba Behrens.
Secretario	Jesús Gracia Mora.
1er. Suplente	Laura María Gasque Silva.
2º. Suplente	Silvia Elena Castillo Blum.

Sitio donde se desarrollo el tema:

Facultad de Química. Laboratorio 213 de la división de estudios de posgrado.

Nombre y firma del asesor del tema.



Dr. Jesús Gracia Mora.

Nombre y firma del sustentante.



Mauro Bautista Morales.

Agradecimientos:

Con gratitud especial a:

Al Dr. Jesús Gracia Mora, por ser un gran asesor y amigo, además de toda la ayuda brindada para la elaboración de este trabajo.

A la M. en C. Nuria Esturau E., por el apoyo y empleo del equipo de RMN, con lo cuál fue posible la realización de esta tesis.

A Oscar S. Yañez y Rosa Isela del Villar, por el gran tiempo invertido para la obtención de los espectros, pero sobre todo por la gran amistad que formamos.

A la Dra. Silvia Castillo Blum, por haberme prestado el reactor, sin el cuál, no se hubiese realizado este trabajo.

Al Dr. Federico del Rio, por sus valiosos comentarios.

A las personas encargadas de los laboratorios de IR y Masas de la U.S.A.I. por los espectros obtenidos.

Al Dr. David Díaz por el equipo y sustancias facilitadas.

Dedicatorias.

Este trabajo está dedicado a:

- **Mis padres (Felix y María), con mi más profundo cariño y amor, por todo lo que han sacrificado para llegar a este momento. Gracias por todo su apoyo y enseñanzas, porque gracias a ustedes soy lo que he llegado a ser hasta este momento de mi vida.**
- **Carolina, mi gran hermana y mi otro gran pedazo de existencia, gracias por todo lo que hemos vivido juntos y porque eres y serás mi gran ;HERMANA!.**
- **A toda mi familia, (Morales-Espinoza, Morales-Montes, Morales-Vargas, Escobar-Morales, León-Garcia, etc.) por estar siempre juntos y enseñarme lo que es la verdadera unión familiar.**
- **Dr. Jesús Gracia Mora y Dra. Ma. Josefa Bernad (Fina), por la gran amistad que formamos y por haberme soportado todo este tiempo. Gracias de corazón por todo y espero que el triunfo y el éxito nos acompañe siempre.**
- **Mis amigos: Alex Plant, Gina, Sandra, Lupita y Luis Frade, Jesús Recillas, Luis V. y casi todo el 209, además de mis compañeros del 213 (Baldo, Jaime, Reyna, Yami, etc.).**
- **A todas y a ninguna en especial por enseñarme a comprender que la mujer es algo único y especial.**
- **A todas las personas que han estado conmigo y hemos convivido gran parte de nuestra vida, pero también a las que dios se ha llevado y me hubiera gustado que estuvieran presentes, especialmente mi prima SANDRA.**

ÍNDICE

1	Introducción	3
2.	Planteamiento del problema y objetivos	5
2.1	Hipótesis	6
3	Antecedentes	7
3.1	Amidas	7
3.2	Hidratación catalítica de nitrilos	8
3.3	Nitrilo hidratadas	12
3.4	Compuestos con tiometalatos como ligantes	16
3.5	Propiedades catalíticas de los tiometalatos y sus derivados	22
3.6	Complejos de coordinación con cisteína	24
4.	Parte experimental	27
4.1	Síntesis de reactivos tiometalatos	27
4.2	Síntesis de los complejos bimetalicos	27
4.3	Síntesis de complejos monometálicos cisteínicos	28
4.4	Equipos	31
4.5	Sustancias	32
4.6	Cálculos	32
5.	Resultados y discusión	33
5.1	Síntesis y caracterización de reactivos tiometalatos	33
5.2	Síntesis y caracterización de los complejos bimetalicos	34
5.3	Síntesis de complejos monometálicos cisteínicos	40
5.4	Caracterización de los compuestos $[\text{Co}(\text{Cys})_2(\text{OH}_X)_n]$, $[\text{Ru}(\text{Cys})_2(\text{OH}_X)_n]$ y $[\text{Zn}(\text{Cys})_2]$	42
5.5	Catálisis	56
5.5.1	Sistema de evaluación catalítica	56
5.5.2	Resultados de la evaluación catalítica	59
6.	Cálculos teóricos	72
7.	Conclusiones	75
8.	Bibliografía	76

ABREVIATURAS:

Cys = Cisteína

DET = Dietilentriamina

bipi = 2,2'-bipiridina

RMN = Resonancia Magnética Nuclear.

UV = Ultravioleta

IR = Infrarrojo.

RPE = Resonancia paramagnética electrónica.

MeOH = Metanol.

MeCN = Acetonitrilo.

AcO = Acetatos

PhS = Fosfinas azufradas.

Cp = Ciclopentadienilo

ZnA = Zn coordinado con una cisteína.

ZnA₂²⁻ = Zn coordinado con dos cisteínas.

HiPIP = High Potential Iron Protein (Proteínas de hierro de alto potencial).

M' = Ni(II) ó Co(II) (en complejos bimetalicos)

M = Mo(VI) (en complejos bimetalicos)

D = disolvente (en complejos bimetalicos)

nm = nanómetros

cm⁻¹ = Números de onda.

DMSO = Dimetilsulfóxido.

DMF = N-N',dimetilformamida.

ppm = partes por millón.

Hz = Hertz.

k₁ = Constante de velocidad.

E_a = Energía de activación.

Å = Armstrong.

tm = transition metal.

1. INTRODUCCIÓN.

La gran mayoría de los procesos de síntesis de productos químicos en el ámbito industrial y en menor medida a nivel laboratorio son llevados a cabo empleando catalizadores. Los compuestos de metales de transición ocupan un lugar fundamental en esta área debido a su alta actividad y selectividad. La síntesis catalítica de amidas a través de la hidratación de nitrilos es uno de estos procesos y representa una área de investigación muy importante en la actualidad, debido a que se sintetizan miles de toneladas de estos compuestos al año en todo el mundo, puesto que son empleadas en diversas áreas como la síntesis de polímeros, procesos de flotación, síntesis de diversas moléculas, etc. Así que la búsqueda de nuevos catalizadores para este proceso resulta importante.

La química de coordinación con ligantes sulfuro y con tetratiometalatos es muy conocida y se ha estudiado desde hace varios años debido a la gran facilidad que tienen estos compuestos para actuar como ligantes bidentados inorgánicos y formar así complejos bimetalicos o polimetálicos. La mayoría de los trabajos elaborados en esta área consisten en sintetizar y caracterizar compuestos muy simples; principalmente se ha estudiado la interacción de los tetratiometalatos con cationes metálicos en disolución. Son pocos los trabajos donde se usan tiometalatos como ligantes junto con ligantes orgánicos.

Por otro lado los compuestos con ligantes que contienen azufre han demostrado gran actividad catalítica, tanto en medios homogéneos como heterogéneos, en algunas reacciones, principalmente de hidrotratamiento, pero hasta ahora pocos se han empleado como catalizadores para reacciones de hidratación. Los compuestos derivados de tiometalatos representan una alternativa para ser empleados como catalizadores y en particular este tipo de compuestos pueden ser buenos candidatos para ser catalizadores muy eficientes en la hidratación de nitrilos.

Adicionalmente, se sabe que la nitrilo hidratasa es una metaloenzima que cataliza la hidratación de nitrilos para convertirlos en las amidas correspondientes. A partir de su descubrimiento se han publicado numerosos trabajos y patentes acerca de la biotransformación de nitrilos en amidas, empleando la enzima como catalizador, puesto que es un proceso muy importante en el ámbito industrial.

La nitrilo hidratasa contiene un átomo de hierro III en el sitio activo, con tres

ligantes donadores por azufre y dos por nitrógeno. Los compuestos de coordinación con ligantes donadores por nitrógeno con tiometalatos y/o azufres coordinados pueden ser considerados análogos estructurales del sitio activo de la nitrilo hidratasa, debido a la similitud de la esfera de coordinación de este tipo de compuestos con el del centro activo de esta metaloenzima.

El empleo de compuestos de coordinación con un entorno químico electrodonador por azufre, nitrógeno y oxígeno ó con tiometalatos como ligantes para utilizarlos como posibles catalizadores en la hidratación de nitrilos, puede ser una buena alternativa con respecto a los catalizadores tradicionalmente empleados para este proceso, ya que se lograrían obtener compuestos que hagan más selectivo y eficiente esta reacción. Esto se puede conseguir estudiando la variación de la estructura y la composición del complejo.

2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS.

Como ya se menciona anteriormente, la hidratación o hidrólisis catalítica de nitrilos es un proceso muy importante actualmente, ya que es el método más común de síntesis de amidas empleadas en gran escala en el ámbito industrial, razón por la cuál, la búsqueda de catalizadores que hagan más eficiente y selectiva esta reacción es de gran importancia. Por otro lado, la nitrilo hidratasa es una metaloenzima que cataliza muy eficientemente la hidrólisis de nitrilos por lo que el estudio de compuestos de coordinación análogos al centro activo de la nitrilo hidratasa representa una posibilidad para reproducir artificialmente la gran actividad de esta metaloenzima.

Otro grupo de compuestos de coordinación son los derivados de tiometalatos, este tipo de compuestos han demostrado tener propiedades catalíticas en gran número de reacciones, sus propiedades electrónicas pueden ser modificadas fácilmente dependiendo del ambiente de coordinación lo que los hace candidatos para ser catalizadores para la hidrólisis de nitrilos.

Por lo expuesto anteriormente y en los antecedentes se plantea la síntesis y caracterización de complejos de coordinación con una esfera de coordinación similar al sitio activo de la nitrilo hidratasa, es decir, con cisteína como ligante. También se plantea la síntesis y caracterización de compuestos de coordinación con tiometalatos como ligantes bidentados, ya que estos también tienen una esfera de coordinación similar a la de la metaloenzima antes mencionada.

Se plantean los siguientes objetivos:

Síntesis y caracterización de complejos bimetálicos, con DET (dietilentriamina) como grupos electrodonadores por nitrógeno y ditio o tetratiomolibdato de amonio $[(NH_4)_2MoS_2X_2]$ donde $X = S$ ó O , como ligante electrodonador por azufre, teniendo la siguiente formula general $[D(DET)M'S_2MX_2]$ donde $M' = Ni(II)$ ó $Co(II)$ y $M = Mo(VI)$ y $D =$ disolvente.

Síntesis y caracterización de diversos complejos metálicos con Ru(II), Co(II) y Zn(II) con DET ó biperidina y/o cisteína como ligantes electrodonadores.

Evaluar la capacidad catalítica de los diferentes catalizadores preparados en la reacción de hidratación de acetonitrilo.

HIPÓTESIS PLANTEADA:

De acuerdo al entorno químico electrodonador que presenta la nitrilo hidratasa, se plantea la síntesis de compuestos de coordinación simulando este mismo ambiente químico (N,O y S), esperando que al evaluar su actividad catalítica se logre la hidratación de nitrilos en condiciones más o menos suaves, y se obtenga una buena eficiencia y selectividad.

3. ANTECEDENTES

3.1.- AMIDAS.

Las amidas son de gran importancia en muchas áreas de la industria como en investigación, por ejemplo en bioquímica, los enlaces que unen a los aminoácidos individuales para formar proteínas son generalmente tipo amida, por lo cual se han realizado bastantes investigaciones para descubrir nuevas formas de síntesis de amidas.

La síntesis de amidas es en la actualidad un proceso muy importante por la gran aplicación que estas tienen en diferentes procesos químicos (floculación, flotación, etc.). A lo largo del tiempo se han elaborado diferentes formas de síntesis, pero el principal problema es la separación de todos los productos formados.

Las amidas pueden prepararse en muy diversas formas, a partir de cloruros de acilo, anhídridos de ácido, ésteres, ácidos carboxílicos y carboxilatos. Estos métodos implican reacciones de sustitución nucleofílica con amoníaco o una amina en un carbono acílico, como sería de esperarse, los cloruros de ácido son los más reactivos y los iones carboxilatos los menos reactivos.

A partir de cloruros de acilo:



Puesto que los cloruros de acilo se preparan a partir de ácidos carboxílicos, este es uno de los métodos de laboratorio más utilizados para la síntesis de amidas además de que produce un alto rendimiento.

A partir de anhídridos de ácidos carboxílicos:



A partir de ésteres:



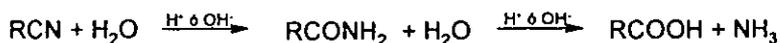
A partir de ácidos carboxílicos y carboxilatos:



Debido a la baja reactividad del ion carboxilato en la sustitución nucleofílica, generalmente en solución acuosa la reacción no procede más, pero si evaporamos el agua y calentamos la sal seca, se deshidrata formando la amida:



Un camino que parece ser más fácil en la actualidad es la hidrólisis ó hidratación de nitrilos, la cuál también sufren las amidas para dar el subsiguiente ácido:



Pero el inconveniente de estas reacciones es que son muy lentas y se necesitan condiciones más drásticas para que esta reacción sea más rápida, por lo que el empleo de un **catalizador** es necesario.

3.2.- HIDRATACIÓN CATALÍTICA DE NITRILOS.

La hidratación de nitrilos es actualmente un proceso muy empleado para la síntesis de amidas. Este es un proceso muy lento, por lo general y sobre todo en las alifáticas, la vida media de la reacción es de varios años, por lo que se ha recurrido a diferentes formas de catálisis con el fin de obtener la amida como producto único de reacción en poco tiempo y con un rendimiento adecuado para que tenga una aplicación práctica. Por estas razones el problema de la hidratación catalítica de nitrilos se ha abordado de diferentes formas.

Los catalizadores industriales para la síntesis de amidas, en particular para la elaboración de acrilamida han sido muchos y diversos ^{1,2}, ya que este producto es un compuesto químico de gran empleo a nivel industrial (producción de polímeros, procesos de floculación, flotación, etc). Los primeros catalizadores que se emplearon consistieron en ácidos fuertes como el clorosulfónico, sulfúrico ó sus mezclas, pero estos presentan algunas

desventajas como la alta relación catalizador/reactivo necesaria para obtener el producto de reacción en el tiempo deseado, lo cuál acarrea otro problema como es la separación del ácido y los productos.

Se han preparado algunos catalizadores heterogéneos, los cuales son de más fácil manejo, no obstante su preparación es muy complicada y laboriosa. A pesar de lo anterior el principal catalizador heterogéneo empleado hasta ahora es el cobre metálico³ aunque no es muy selectivo.

También se han realizado estudios con catalizadores en fase homogénea, donde destacan los trabajos de Breslow y colaboradores⁴. Las especies catalíticas que emplea son complejos con ligantes que en general son derivados piridínicos sustituidos con nitrilos. Estos ligantes están coordinados a diferentes metales y el grupo nitrilo queda muy cerca del centro metálico, por lo que es posible la interacción con él o bien con algún otro ligante cercano. En este tipo de compuestos los nitrilos son hidrolizados a amidas dentro de la misma molécula, las velocidades de reacción son muy grandes y el proceso es muy eficiente. Se propone que esto es debido a que la reacción es iniciada a través de un ataque intramolecular y por esto es muy rápida como se muestra en la figura 1.

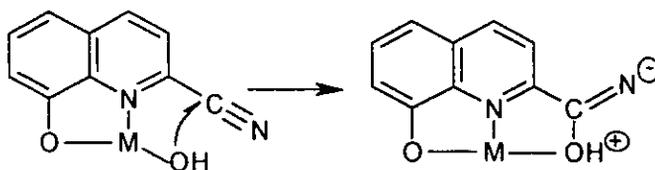


Figura 1. Mecanismo de hidratación intramolecular de nitrilos.

A partir de esto, se han elaborado diversas investigaciones⁵ para tratar de interpretar la interacción metal-ligante entre ligantes orgánicos y complejos metal-amina. El mayor interés ha sido la comparación de las propiedades del ligante y la reacción entre diferentes complejos organonitrilos del tipo $M(NH_3)_5(RCN)^{n+}$ donde $M = Ru(II), Ru(III),$ y $Rh(III)$ y $RCN =$ acetonitrilo ó benzonitrilo, encontrando que los análogos de complejos organonitrilos con especies d^5 como $Ru(III)$ son más reactivos que los compuestos análogos d^6 como $Rh(III)$ y $Co(III)$ en la **hidrólisis básica** para formar el complejo amido. Este

efecto es posiblemente debido a la relativa capacidad del centro de Ru(III) de actuar como aceptor π y estabilizar la densidad de carga negativa sobre el ligando, la cual resulta del ataque del hidróxido al átomo de carbono del nitrilo. El análogo de Ru(II) en contraste es poco reactivo posiblemente porque el centro metálico tiene cierta capacidad de retrodonación π con el ligante nitrilo.

En 1988, Kwang-Ting Liu et al⁶, teniendo como antecedente que el dióxido de manganeso activo ha sido empleado durante largo tiempo como agente oxidante en preparaciones orgánicas, lo emplearon como catalizador efectivo en la hidratación de nitrilos a amidas, pero encontraron el inconveniente de que se necesita un exceso de MnO_2 respecto al nitrilo (5-10 veces más) y un tiempo muy largo de reacción en reflujo (18-96hrs.). Sin embargo descubrieron que empleando un soporte inorgánico adecuado la eficiencia catalítica aumenta, el soporte que resulto mostrar la mayor actividad es SiO_2

Breuilles⁷ et al, también informan alta selectividad y condiciones suaves en la hidratación de nitrilos empleando el mismo sistema catalítico. Su trabajo consistió en agitar mezclas de β -hidroxinitrilos con MnO_2 soportado sobre sílica gel durante varios días a temperatura ambiente, obteniendo la amida correspondiente y en buenos rendimientos. Esto es debido posiblemente al fuerte enlazamiento entre el producto y el catalizador a causa de lo lento del proceso.

Durante el proceso de investigación, para encontrar condiciones más suaves para la hidrólisis de nitrilos, se empieza a considerar el empleo de sistemas enzimáticos por las posibles ventajas que estos dan (selectividad, rendimiento), y en 1990 Hönnicke-Schmidt⁸ encuentran la *nitrilasa* aislada del sistema *Rhodococcus sp CH5*, la cuál, hace la conversión química de nitrilos a ácidos carboxílicos ($t > 120$ h), pero logran inmovilizar 2 enzimas, la *Nitrilo Hidratasa* y *Amidasa*, las cuales convierten los nitrilos a amidas y amidas a ácidos carboxílicos respectivamente.

Siguiendo con la hidratación catalítica homogénea de nitrilos se encontró que se lleva a cabo en disoluciones básicas con grupos oxhidrilo, ésta puede ser asistida por un ion metálico o un compuesto de coordinación. Jung Hee Kim⁹, elaboró un estudio muy completo acerca del mecanismo y cinética de hidratación de nitrilos con el catalizador $[Co(cyclen)(OH_2)_2]^{3+}$, donde destaca que el mecanismo involucra 3 pasos principales:

- i) Coordinación del nitrilo.
- ii) Ataque intramolecular del hidróxido al nitrilo coordinado, resultando la formación del quelato acetamida.
- iii) Disociación del quelato acetamida.

Este mecanismo fue determinado por espectroscopia UV-Visible y RMN ^{13}C . Se han propuesto otros esquemas del posible mecanismo de reacción ¹⁰ y aunque estas propuestas no varían mucho entre sí, la mayoría está de acuerdo en que el primer paso es la coordinación del nitrilo. También hay muchos casos en donde el catalizador aumenta la velocidad de la reacción por medio del incremento de la concentración de iones oxidrilo en la disolución, o a través de la coordinación directa de una molécula de agua, es decir, por medio de la hidrólisis ácida de cationes complejos. Los trabajos más importantes en esta área han sido desarrollados por M.A. Bennett ¹⁰ y otros ^{11,12}.

Los trabajos más recientes son empleando metales nobles en particular platino y paladio ^{13,14} en los que se ha obtenido una mayor evidencia del mecanismo de reacción en la hidratación de nitrilos, en la figura 2 se muestra el esquema general de la reacción. Estos complejos también han mostrado una gran selectividad y considerable actividad.

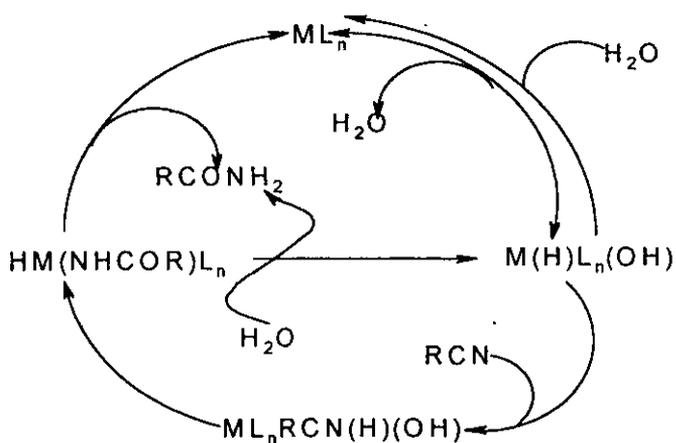


Figura 2. Mecanismo general de hidratación de nitrilos con compuestos de coordinación, donde $\text{M} = \text{Co}, \text{Pd}, \text{Pt}, \text{ó Ru}$.

Recientemente Bose¹⁵, elaboró un nuevo método para la conversión de nitrilos a amidas, en la que emplea dimetildioxirano, pero no es muy conveniente, puesto que el proceso implica preparar el dimetildioxirano *in situ* a partir de acetona y oxona en medios básicos, y los tiempos de reacción son de 10-20h, a 5°C con un rendimiento del 50-80%.

Por lo anteriormente expuesto, actualmente la hidratación catalítica de nitrilos continua siendo un área de interés, buscando mejores catalizadores, que sean más eficientes y selectivos, ya que la reacción de hidratación de amidas para producir el ácido carboxílico correspondiente sigue siendo un problema muy importante. También se busca entender mejor la química relacionada con estos procesos.

3.3.- NITRILO HIDRATASAS.

Durante los últimos diez años se han realizado estudios de la hidratación catalítica de nitrilos mediante sistemas enzimáticos. En 1986, T. Nagasawua y colaboradores¹⁶ aislaron a partir de las bacterias *Brevibacterium* R312 y *Pseudomonas Chlororaphis* B23 una enzima que es capaz de catalizar la reacción de nitrilos a amidas. Esta enzima es la *Nitrilo hidratasa*, esta enzima se distingue claramente de la *nitrilasa*, la cuál cataliza la conversión de nitrilos a su correspondiente ácido carboxílico y amoníaco^{17,18}. La eficiencia de esta transformación enzimática es empleada por la industria.

A partir del descubrimiento de este tipo de enzimas se han hecho numerosos estudios de su caracterización estructural^{17,19} y se ha encontrado que está constituida por 3 subunidades que en conjunto pesan de 85000 a 100000 g/mol, dependiendo de la bacteria de la cuál se aísla la enzima. Por medio de estudios de RPE¹⁷, determinaron que el sitio de coordinación de la enzima esta formado por un ion de Fe (III) hexacoordinado de bajo espín. Los datos de RPE obtenidos son $g_{\max} = 2.284$, $g_{\text{mid}} = 2.140$ y $g_{\min} = 1.971$ los cuales son característicos del Fe(III) de bajo espín, rómbico y $S = 1/2$.

A partir del descubrimiento de esta enzima, se han elaborado diversos trabajos^{17,20}, para saber cuál es la esfera de coordinación del sitio activo. Los primeros estudios por RPE

indicaban que un sitio de coordinación axial es ocupado por un tiolato, probablemente cisteína, esto es por la diferencia del valor que hay entre g_{\max} - g_{\min} , mientras que la otra posición axial es ocupada por un grupo acu. Mediante el empleo de resonancia Raman y EXAFS, sugieren que el Fe se encuentra en un entorno de átomos donadores como nitrógeno, oxígeno y azufre. Datos de EXAFS muestran claramente la unión Fe-S. La nitrilo hidratasa muestra una transición electrónica a 710 nm la cual es asignada a la transición de la transferencia de carga entre cisteína-Fe. En 1993 se reportan trabajos^{21,22} en los cuales sintetizan complejos de Fe III en los que simulan el ambiente electrodonador del sitio activo de la nitrilo hidratasa y ver si logran obtener las mismas propiedades espectroscópicas y aplicando la técnica de resonancia ENDOR, concluyen que los ligantes son de campo fuerte, lo cual da forma a la configuración de bajo espín y la propuesta es que la esfera de coordinación esta compuesta por tres imidazoles, dos cisteínas y una molécula de agua. Figura 3.

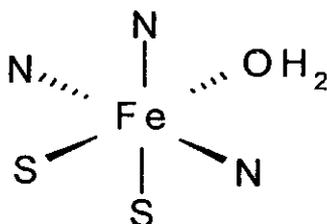


Figura 3. Esfera de coordinación propuesta originalmente para el sitio activo de la nitrilo hidratasa.

A pesar de todos los esfuerzos para determinar la estructura del sitio activo de la nitrilo hidratasa a través de diferentes técnicas espectroscópicas, en la actualidad se sabe con seguridad cuál es la estructura de esta metaloenzima y también se conoce con certeza la del sitio activo, esta estructura fue obtenida a partir de difracción de rayos-X de un monocristal de la nitrilo hidratasa obtenida *Rhodococcus* sp R312²³ en el que se muestra que esta metaloenzima contiene tres cisteínas y dos nitrógenos peptídicos ligados al metal

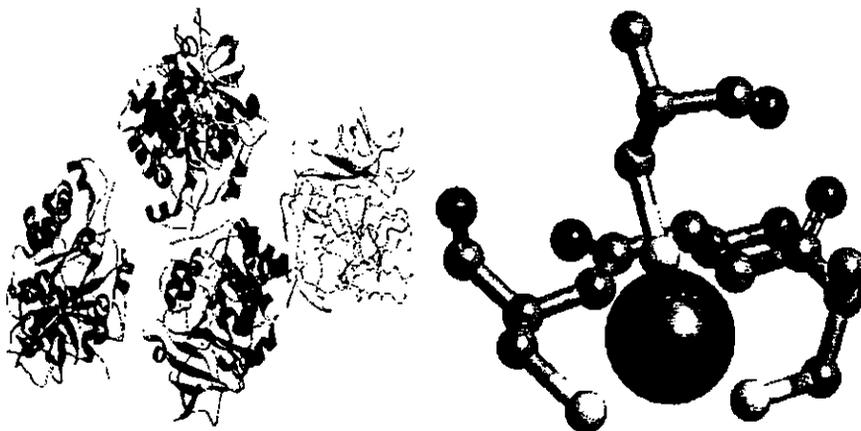


Figura 4. Estructura de la nitrilo hidratasa y el centro activo.

Asimismo se han podido aislar algunas variantes de la nitrilo hidratasa que catalizan más eficientemente la hidratación de nitrilos. Una de estas metaloenzimas obtenida de *Rhodococcus* sp N-771, aumenta hasta 30 veces su actividad enzimática cuando es irradiada con luz ultravioleta²⁴. También se han encontrado nitrilo hidratasas que contienen un átomo de cobalto en lugar de hierro, éstas tienen una actividad ligeramente superior²⁵⁻²⁸.

Son pocos los trabajos que intentan modelar el sitio activo de la nitrilo hidratasa, por los diversos impedimentos que han encontrado, ya que en muchos casos el ion férrico oxida los tiolatos a disulfuros y la tendencia de los complejos metal-tiolato a oligomerizar. Además son pocos los casos en los que se reportan complejos con esferas de coordinación, N/SR ligados a Fe (III)^{29, 30}. Los complejos de bajo espín de este tipo son pocos, hay mayor número de compuestos de Fe(III) de alto espín con $S = 5/2$, otros han encontrado complejos que muestran un equilibrio espín $S = 5/2 \leftrightarrow 1/2$. Dentro de estos trabajos destacan los de K. Wieghardt³¹, H. Sakurai³², y C.J. Carrano³³. En estos casos sintetizan compuestos de coordinación con ligantes donadores por nitrógeno y azufre los cuales reproducen en buena medida las características de las señales de resonancia de espín electrónico. En 1995 Kovacs³⁴, sintetiza un complejo análogo sintético de la nitrilo hidratasa que reproduce la forma del espectro de RPE de la metaloenzima la cuál se muestra en la figura 5. También

medida las características de las señales de resonancia de espín electrónico. En 1995 Kovacs³⁴, sintetiza un complejo análogo sintético de la nitrilo hidratasa que reproduce la forma del espectro de RPE de la metaloenzima la cuál se muestra en la figura 5. También encontró algo muy interesante; las propiedades espectroscópicas de la enzima dependen del pH, puesto que a pH = 7.3 la especie es activa, mientras que a pH = 9 se encuentra inactiva.

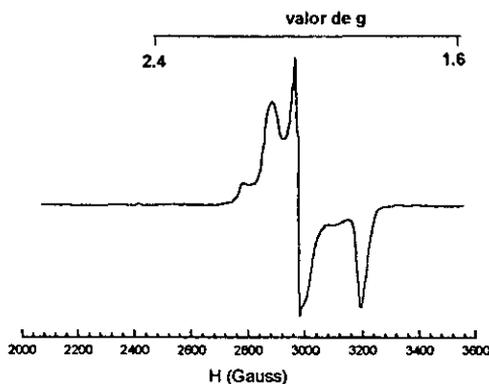


Figura 5. Espectro de resonancia de espín electrónico de la nitrilo hidratasa.

Recientemente (1998), Kovacs et al³⁵⁻³⁷, sintetizaron complejos pentacoordinados S-Fe(III)-N y examinan su reactividad con el fin de saber cuál es el posible mecanismo de la nitrilo hidratasa. La propuesta es que el sustrato nitrilo desplaza al hidróxido que se encuentra enlazado al Fe (una vez que este ha sido protonado) y es activado por enlazamiento al Fe³⁺. Esto es sobre la base de que el compuesto pentacoordinado es enlazado con azida, bloqueando así el sitio de coordinación al nitrilo, y observan sus propiedades espectroscópicas en un medio que contiene MeOH como en uno que tiene MeCN, encontrando que en el medio con MeOH hay reversibilidad del enlace mientras que en MeCN es irreversible.

También se ha encontrado algo muy interesante, en la obscuridad, *Rhodococcus* sp N-771 y sp R312 producen una forma inactiva de la nitrilo hidratasa, la cuál es activada por exposición a luz ultravioleta. Estudios mediante espectroscopia Raman, IR y RPE, muestran que ésta forma inactiva contiene un ligante NO coordinado al Fe, el cuál

desaparece durante la fotoactivación. Se obtuvieron análogos sintéticos de la forma inactivada para estudiar algunas propiedades, obteniendo que el NO coordinado incrementa la distancia de enlace Fe-S y esto hace que los sulfuros no se oxiden, además de que otra probable causa del alargamiento es el incremento de la población de los orbitales de antienlace y la influencia trans del NO.

Una de las principales conclusiones del trabajo de Kovacs, es que la matriz proteica juega un papel muy importante en la actividad catalítica de la nitrilo hidratasa, esto lo demuestra haciendo experimentos de intercambio de ligantes tales como el carbonilo en los análogos sintéticos que ella prepara. Cabe destacar, que los análogos sintéticos estudiados en estos trabajos no corresponden de forma precisa a la esfera de coordinación de la metaloenzima, ya que la estructura de la nitrilo hidratasa fue informada unos meses después de que los trabajos de Kovacs fueran publicados.

Como hemos visto, la actividad enzimática de la nitrilo hidratasa ha propiciado que se hagan numerosos estudios con relación a su empleo en la biotransformación de nitrilos a amidas con gran selectividad y eficiencia, haciendo un mayor énfasis en la conversión de acrilonitrilo a acrilamida³⁸ por la importancia de esta sustancia en diversos procesos. Pero la mayoría de los estudios se enfocan a analizar y simular las propiedades espectroscópicas de esta enzima y no hay ningún informe en el que se tengan aplicaciones prácticas en hidrólisis de nitrilos variando y/o simulando el sitio activo, por lo que es muy importante hacer estudios de este tipo.

3.4. COMPUESTOS CON TIOMETALATOS COMO LIGANTES

La química de los sulfuros metálicos ha sido estudiada intensamente durante los últimos 30 años, debido a la capacidad de los sulfuros para combinarse con gran variedad de metales y formar diversos tipos de estructuras^{39,40}. Esta amplia variedad estructural hace que los derivados de los sulfuros metálicos tengan propiedades químicas y físicas muy

distintas entre los diferentes compuestos, lo que ha llevado a que estos sean utilizados en catálisis⁴¹, materiales, etc.

Por otra parte, se han encontrado un gran número de metaloenzimas que contienen centros activos con metales, algunas de éstas tienen coordinados ligantes donadores por azufre como sulfuros, cisteinatos, pterina etc. Este tipo de metaloenzimas es muy versátil, pues participa en diversos procesos como oxidaciones, reducciones, reacciones de transferencia de electrones, transferencia de oxígeno y otras más. Por estas razones se les ha estudiado ampliamente y se ha observado una participación importante de los átomos de azufre, ya sea interviniendo directamente en la reacción, o bien, proporcionando al centro activo, características adecuadas para llevar a cabo el proceso catalítico. Estas propiedades pueden ser, potenciales redox muy bajos, deslocalización electrónica, versatilidad para formar diferentes tipos de estructuras, etc. Lo anterior ha hecho que la química relacionada con los compuestos que tienen ligantes tiolato y sulfuro se haya desarrollado extensamente, con el fin de entender las propiedades químicas y físicas de estos sistemas, el funcionamiento de la enzima y la posible aplicación en catálisis.

Los compuestos derivados de algunos tiometalatos de metales de transición son capaces de formar la variedad estructural antes mencionada y han sido estudiados desde hace varias décadas. Los primeros estudios acerca de estos compuestos se enfocaron a la síntesis y caracterización de algunos iones simples. A. Müller⁴², describe los avances que se habían logrado hasta entonces y logra sistematizar algunas de las propiedades de estos compuestos, aunque estos primeros estudios fueron limitados a los aniones monometálicos de azufre, oxígeno y selenio. Cabe destacar varios trabajos de caracterización de algunos tiometalatos⁴³⁻⁴⁶. Müller^{43,44} encuentra que solo algunos metales forman tiometalatos, estos son molibdeno, tungsteno, vanadio, renio, niobio y tantalio.

A partir de estos primeros trabajos sistemáticos se pudieron entender algunas de las propiedades de los tiometalatos y fue entonces cuando se pudo estudiar la interacción de estas especies con iones metálicos en disolución. La reacción entre los tiometalatos y algunos iones de metales de transición propicia la formación de iones polimetálicos, puenteados generalmente por sulfuros. Las propiedades físicas y la reactividad de estos compuestos cambian notablemente con respecto a los tiometalatos; por ejemplo, los

potenciales de reducción bajan a medida que aumenta el número de metales y átomos de azufre en la molécula.

Los compuestos con tiometalatos e iones metálicos más comunes son complejos bimetalicos y trimetalicos con tetratiometalatos, es decir, los iones tetratiometalato aceptan por lo general a uno o dos metales, formando las siguientes estructuras generales:

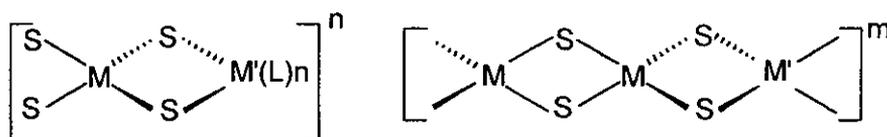


Figura 6. Estructuras generales de algunos derivados de tiometalatos, donde M = Mo, W, V ó Re y L = Diferentes ligantes simples como Cl⁻

Aunque las estructuras ilustradas en la figura 6 son las más comunes, se han encontrado diversas posibilidades estructurales. Uno de los principales trabajos al respecto es el realizado por Müller⁴⁷; en él resume la química conocida hasta entonces relacionada con los tiometalatos. Otros autores^{48,49} también han investigado acerca de la síntesis y algunas propiedades de este tipo de complejos.

La formación de los compuestos binucleares o trinucleares ocurre debido a la coordinación de dos átomos de azufre del tiometalato a otro ion metálico, es decir el tiometalato actúa como ligante bidentado. También puede realizarse otro tipo de reacciones, debido a que el tiometalato tiene contribuciones π al enlace y puede actuar con una especie electrófila (removiendo directamente al ion sulfuro) ó con una nucleófila (sustracción de un átomo de azufre acompañada por reducción de dos electrones). Aunque igualmente son muy comunes los procesos redox intramoleculares donde reacciona un tiometalato con un ion metálico⁵⁰, cabe aclarar que este tipo de reacciones son más frecuentes cuando se llevan a cabo con tiolatos en el medio de reacción y por lo general no se forman compuestos bimetalicos o trimetalicos coordinados en forma bidentada, sino que

se obtienen muy diversas estructuras⁴⁷, las cuales pueden ser desde grandes cúmulos hasta complejos bimetalicos puenteados por un solo átomo de azufre⁵¹.

Los tiometalatos coordinados a iones metálicos sencillos han sido muy estudiados. Sin embargo, no son tan abundantes los trabajos respecto a tiometalatos coordinados a un compuesto de coordinación, es decir, unidos a complejos con ligantes generalmente orgánicos.

Los primeros casos informados de este tipo, fueron trabajos acerca de compuestos con ligantes como fosfinas, tal es el caso de los trabajos de A. Siedel y coautores⁵², que prepararon el compuesto $[(PPh_3)PtS_2WS_2]$. En este trabajo se menciona la posibilidad de intercambiar oxígeno por azufre en ese compuesto, aunque se informa que la forma más estable es la del complejo con los cuatro átomos de azufre.

El complejo $[(PhS)_2Fe MoS_4]$ fue preparado por D. Coucouvanis y coautores⁵³, este compuesto fue uno de los primeros informados con ligantes orgánicos, así que se hicieron muchas variantes a partir del mismo. Un año más tarde, B. Averill y coautores⁵⁴ preparan un derivado similar, en este caso se trata de un compuesto trimetalico $[(PhS)_2FeS_2FeS_2MoS_2]$, estos autores propusieron que este complejo era un análogo estructural del centro activo de la nitrogenasa. Otra variante del mismo sistema es la propuesta por J.W. McDonald et al⁵⁵, únicamente cambian los ligantes fosfinas por acetatos, obtuvieron el complejo $[(AcO)_2FeMoS_4]$. J.A. Broomhead⁵⁶ estudia la interacción de Fe(II) con o-fenantrolina y tiomolibdato de amonio en disolución y encuentra que se forma un compuesto trinuclear de hierro y molibdeno que no tiene las fenantrolinas coordinadas, éstas se encuentran como contraión en el tris-o-fenantrolina de Fe(II).

También se ha sintetizado un análogo del complejo, antes mencionado, preparado por Coucouvanis⁵³, pero en vez de hierro los autores de ese trabajo usaron cobre⁵⁷. En ese caso también se pudo obtener el análogo trimetalico.

Toshio Tanaka⁵⁸ preparó dos compuestos en 1981, tomando como base la capacidad del tetratiomolibdato de actuar como ligante bidentado. Hizo reaccionar al compuesto $[Ru(bipi)_2Cl_2]$ con $(NH_4)_2(MoS_4)$ en una mezcla etanol/agua y obtuvo el siguiente compuesto:

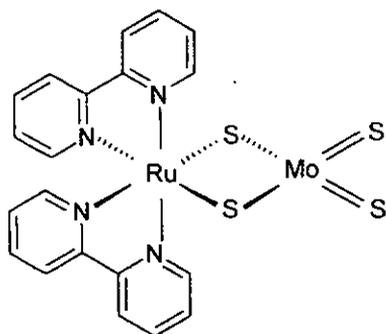


Figura 7. Compuesto tiometalato preparado por Toshio Tanaka

Este compuesto lo utilizó como reactivo para formar el compuesto trimetalico:

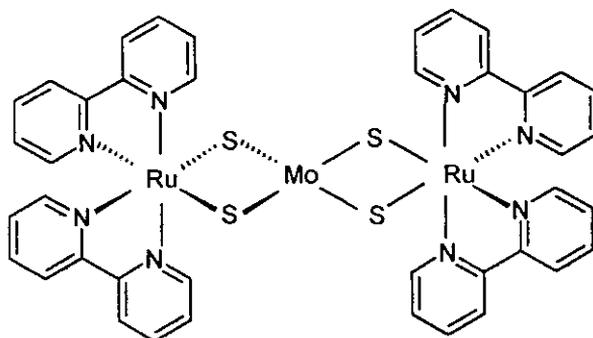


Figura 8. Compuesto tiometalato trimetalico con propiedades redox.

Aprovechando las propiedades redox de estos cúmulos, Tanaka llevo a cabo la reducción electrocatalítica del acetileno, encontrando que el cúmulo trimetalico es más activo.

Otros casos de síntesis de compuestos de coordinación puenteados por átomos de azufre y con diiminas como ligantes, muy similares a los complejos antes mencionados preparados por Tanaka, son los hechos por C. Potvin y coautores^{59,60}, quienes usaron tiometalatos y algunos metales como cobre, níquel, manganeso y paladio. S. Sarkar⁶⁰,

también informa de la síntesis de los complejos binucleares de manganeso (II), con 2,2'-bipiridinas y tetratiometalatos.

En 1989, E. Stiefel⁶¹ informó acerca de la síntesis y caracterización de una serie de compuestos de rutenio cuya fórmula general es $[\text{Ru}(\text{bipi})_2\text{L}_x]$, entre estos compuestos se encuentran los análogos estructurales de los compuestos preparados por Tanaka, estos primeros tienen tungsteno en vez de molibdeno.

Otra familia de compuestos con tiometalatos coordinados es la de los derivados organometálicos^{62,63}, entre estos compuestos destacan los preparados por Rauchfuss y colaboradores, quienes prepararon derivados de rutenio y tetratitungstenato como ligante bidentado, la fórmula general de estos complejos es $\text{L}_n\text{MS}_2\text{M}'\text{S}_2$, donde L es Cp, C_3H_5 y C_5Me_5 , $\text{M} = \text{Ru}$, Rh y Ir y $\text{M}' = \text{Mo}$ ó W . Estos compuestos son considerados por estos autores como modelos de catalizadores para hidrodesulfuración⁶⁴ y se ha encontrado que el tungsteno desestabiliza los enlaces con ligantes donadores π , estas características la correlacionan con las posibles propiedades catalíticas de estos compuestos.

La gran mayoría de los compuestos comentados anteriormente son derivados de tetratiomolibdatos o tetratitungstenato y son muy pocos los casos donde se preparan compuestos con oxotiometalatos como ligantes. Se ha informado la síntesis de algunos de estos derivados con iones metálicos⁴⁷, aunque son muy escasos y su caracterización es muy pobre. Muchos de los compuestos informados en la literatura⁶⁵⁻⁶⁹ que poseen oxígeno y azufre unidos a molibdeno o tungsteno no son preparados directamente a través de la coordinación del oxotiometalato, sino de la reacción de un compuesto de coordinación con un agente donador de sulfuro, como el ácido sulfhídrico o el disulfuro de carbono. Por lo tanto, estos compuestos no son realmente preparados a partir de los tiometalatos y en muchos de estos complejos el molibdeno o tungsteno no está en estado de oxidación VI, sino que se encuentra reducido. También un ditiometalato puede interactuar con él mismo y con otros ligantes. De esta interacción puede resultar un complejo polimetálico, generalmente homodimetálico, con el metal en forma reducida, es decir, el molibdeno o tungsteno se encuentra en estos casos en estado de oxidación (V).

Son raros los trabajos en los cuales se ha publicado la caracterización estructural completa del producto de la reacción entre un ditiometalato con un ion metálico^{56,70}. En

estos pocos casos se ha observado que la sustitución de átomos de oxígeno por azufre modifica las propiedades de los complejos. Por ejemplo, se ha encontrado⁷⁰ que el potencial redox para el proceso de reducción de un electrón en los compuestos $[(\text{MoS}_4)_2\text{Co}]^{n-}$, $[(\text{MoOS}_3)_2\text{Co}]^{n-}$ y $[(\text{MoO}_2\text{S}_2)_2\text{Co}]^{n-}$, es más negativo a medida que el compuesto tiene menos azufre y más oxígeno, estos potenciales son: -0.82, -0.9 y -1.23 V respectivamente. Hasta ahora no se han informado casos en los que el ditiometalato se coordina a un compuesto con ligantes relativamente complejos y no únicamente a iones metálicos simples

3.5 - PROPIEDADES CATALÍTICAS DE LOS TIOMETALATOS Y SUS DERIVADOS.

Como ya se menciona anteriormente, existen muchas enzimas que contienen centros metálicos con ligantes donadores por azufre y algunas con sulfuros coordinados. Este tipo de metaloenzimas cataliza diversos tipos de reacciones importantes y se han elaborado muchos análogos sintéticos⁷² con el fin de reproducir las propiedades de dichas metaloenzimas y así comprender mejor su estructura y función. Los compuestos con tiometalatos tienen semejanza estructural con el centro activo de muchas de estas metaloenzimas y por tanto se les considera en muchos casos análogos estructurales y posiblemente funcionales de muchas de ellas.

Las hidroxilasas son enzimas que catalizan las reacciones de transferencia de oxígeno⁷³ sobre sustratos generalmente orgánicos. Algunas de estas enzimas tienen un centro activo formado por un átomo de molibdeno coordinado a un grupo pterina. Se han hecho muchos compuestos como modelos estructurales y funcionales de este sitio activo^{74,75}, el cual tiene una gran semejanza estructural con los tiomolibdatos. A pesar de esto, no se han informado trabajos donde se evalúen las propiedades de los tiometalatos, o sus derivados, como catalizadores para reacciones de transferencia de oxígeno. Coucouvanis⁶⁷, al igual que R.H. Holm⁷⁵, proponen que los compuestos derivados de tiometalatos pueden ser buenos análogos de las molibdohidroxilasas.

Los trabajos más importantes acerca de las propiedades catalíticas de los tiometalatos y sus derivados han sido en reacciones de hidrotratamiento, éstas se han estudiado con el fin de obtener mejores resultados en selectividad y actividad en este proceso. El compuesto⁷⁶ $[\text{Ni}(\text{MoS}_4)_2]^{2-}$ resulta ser al menos diez veces más activo que el muy conocido catalizador heterogéneo CoMo sobre alúmina⁷⁷. Michael Breyse y sus colaboradores^{51,78}, tomando como base compuestos de fórmula general $[\text{M}'(\text{MS}_4)_2]^{n-}$, prepararon catalizadores para procesos de hidrotratamiento, calentando estos compuestos hasta 400 °C en una atmósfera $\text{H}_2/\text{H}_2\text{S}$, y obtuvieron sulfuros poliméricos con una unidad estructural mínima igual a $[\text{M}'\text{M}_2\text{S}_6]_n$. Posteriormente⁷⁹, determinaron las propiedades catalíticas de estos sulfuros en la reacción de hidrodesulfuración heterogénea de dibenzotiofeno y encontraron actividad máxima en los sulfuros de rodio y rutenio.

A. Müller⁴¹ estudió el proceso de descomposición térmica del cúmulo $[\text{Mo}_3\text{S}(\text{S}_2)_6]^{2-}$ hasta llegar al compuesto $(\text{MoS}_2)_n$, el cual tiene únicamente azufres puente, a diferencia del compuesto molecular. Müller sugirió que este tipo de estructura es la responsable de las propiedades catalíticas de los sulfuros poliméricos.

Uno de los mejores trabajos de revisión al respecto de esta área es el de Rakowski DuBois⁸⁰. En este trabajo informa que este tipo de compuestos se han empleado casi exclusivamente para reacciones de hidrogenación y oxidación. Hay muy pocos ejemplos sobre la reactividad de estos compuestos en otro tipo de reacciones y no hay ningún ejemplo sobre reacciones de hidrólisis o hidratación.

También se han estudiado las propiedades catalíticas de este tipo de compuestos como catalizadores para hidratación de nitrilos e hidrogenación, J. Gracia^{68,81} estudió los compuestos con fórmula $[\text{Ru}(\text{N-N})_2\text{S}_2\text{M}'\text{S}_2]$, donde N-N es 2,2'-bipiridina ó 1,10-fenantrolina y M es Mo o W, como catalizadores sobre la reacción de hidrogenación de ciclohexeno. Se encontró que la actividad catalítica comienza cuando el compuesto pierde una diimina, dando lugar a una especie con alta actividad catalítica. También, L. Ruiz et al⁸² estudió la actividad catalítica de esta familia de compuestos sobre reacciones de hidrodesulfuración, y encontró que los compuestos empleados en reacciones sólido-gas comienzan a tener actividad cuando la 2,2'-bipiridina se descoordina.

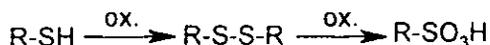
Muchas de las propiedades catalíticas de los compuestos de coordinación pueden ser correlacionadas con las propiedades redox de estos sistemas, debido a que se pueden obtener cambios muy grandes en los potenciales redox modificando la composición del complejo. Esto fue ejemplificado anteriormente para el caso de los compuestos de cobalto y oxotiomolibdatos. A este respecto, Piero Zanello^{70,83}, ha hecho una extensa investigación sobre las propiedades electroquímicas de cúmulos metal-azufrados derivados de los tiometalatos, encontrando para buena parte de los compuestos que estudió, procesos redox reversibles. Esta característica depende fuertemente de los ligantes que poseen el núcleo metal-azufrado, así como de la estructura de los mismos.

3.6. COMPLEJOS DE COORDINACIÓN CON CISTEÍNA.

Muchas de las propiedades y reacciones químicas que ocurren naturalmente, contienen al aminoácido L-cisteína y sus derivados. Las reacciones más importantes dentro de este proceso, envuelven la participación del grupo mercapto. La importancia de los complejos químicos con cisteína está determinada por el átomo donador azufre, el cual tiene un carácter muy blando, según la definición de dureza y blandura de Pearson. Vía el grupo mercapto, los compuestos participan en muchas reacciones tipo ácido-base y redox, además de la gran importancia biológica que tiene el estudio del enlace metal-azufre en muchos procesos, principalmente en las proteínas de hierro no-hemo y las de cobre azul.

Se han elaborado muchas investigaciones^{84,85} acerca de complejos de metal con cisteína, pero no se ha logrado saber satisfactoriamente todas las propiedades de los complejos formados, más que nada por la diversidad de compuestos que se forman con los ligantes de naturaleza ambidentada (COO^- , $-\text{NH}_2$ y $-\text{S}^-$), ya que estos pueden formar compuestos susceptibles de ser protonados con por lo general valores de pK_a de 2, 8 y 10.5 de los grupos COOH , $-\text{SH}$ y $-\text{NH}_2$ respectivamente, ó compuestos polinucleares que se forman cuando el átomo de azufre actúa como ligante puente.

Una de las reacciones más importantes de la cisteína en procesos biológicos y metabólicos, es la oxidación del grupo -SH, el camino que sigue esta reacción es el siguiente:



En presencia de oxidantes fuertes, se forma el ácido sulfónico como producto final del proceso de oxidación. Para la química de coordinación este aspecto es muy significativo, ya que generalmente procede en presencia de catalizadores. Se han elaborado varios experimentos de catalizadores muy efectivos con metales de transición, particularmente con Cu(II) y Fe(III).

Complejos con Zn

Se han elaborado varias investigaciones⁸⁴ acerca de complejos de zinc con cisteína y penicilamina, y la conclusión general es que solo se forman los complejos ZnA y ZnA_2^{2-} coordinados por los ligantes S y N. La coordinación de los complejos protonados generalmente se da por estos dos átomos, y la coordinación por S y O juega un papel importante solo a valores de pH bajos.

Complejos de hierro y cobalto.

Las proteínas de hierro-azufre se han estudiado^{29,30,84,85} por largo tiempo debido a la gran importancia de estas enzimas en procesos biológicos tales como reacciones de transferencia de electrones, redox, hidrogenación, etc. El sitio activo de estas proteínas está constituido por un centro de Fe(II) ó Fe(III) con cisteínas coordinadas a través del grupo tiolato, también son muy comunes las que contienen dos o más átomos de hierro, normalmente puenteadas por grupos sulfuro. Por esta causa se han hecho numerosos estudios de análogos sintéticos del sitio activo de estas metaloproteínas.

En el general de los casos de los análogos sintéticos del centro activo de las rubredoxinas, ferredoxinas e HiPIP el Fe(II) reacciona con la cisteína y forma complejos que son muy fácilmente oxidados en presencia de aire y en disolventes acuosos, por otro

lado, la oxidación de cisteína es catalizada por el ion Fe(III), y el total de la cisteína es rápidamente transformada a cistina.

En cuanto a los complejos con cobalto, se han elaborado⁸⁵ complejos con Co(II) y Co(III) con estequiometría 1:2 y 1:3, los cuales son muy estables. Aunque los complejos de Co(II) son más fácilmente oxidables en aire. En este caso la cisteína también actúa como ligante bidentado por S y N, aunque en el caso del complejo $\text{Co}(\text{cys})_3^{3-}$ se observó la formación de isómeros en donde la coordinación por S y O es posible.

Se han elaborado estudios con otros metales, aprovechando la naturaleza ambidentada de la cisteína, la cual forma anillos quelato por varios sitios de coordinación (S,N; S,O ó N,O). En términos generales, los metales de transición Fe(II), Fe(III), Co(II), Co(III), Ni(II), Pd(II), Pt(II), Cu(II) y Zn(II), usualmente forman quelatos bidentados en pocos casos tridentado. En la mayoría de los casos la coordinación ocurre vía los átomos donadores S y N, es muy raro que se coordine por S y O. También se ha observado que en general los complejos metálicos con cisteína son termodinámicamente más estables cuando el metal se encuentra en bajo estado de oxidación, esto se ha atribuido a que la cisteína es un ligante de carácter blando, por lo que tiende a formar compuestos más estables con metales más blandos.

4.- PARTE EXPERIMENTAL.

4.1.- SÍNTESIS DE REACTIVOS TIOMETALATOS

Para la preparación de los complejos de coordinación bimetalicos, es necesario sintetizar primero los reactivos di y tetratiometalatos.

Los tiometalatos de molibdeno fueron sintetizados de acuerdo al método informado por J.W. McDonald ⁵⁶, no se hicieron variantes sobre este método.

El tetratiomolibdato de amonio se preparo a partir del siguiente esquema de reacción:



El ditiomolibdato de amonio se sintetizó empleando el siguiente esquema de reacción. Donde la variante fué la concentración de H_2S .



Una vez obtenidos estos reactivos, se procede a la síntesis de los complejos bimetalicos, los cuales se emplearan posteriormente como posibles catalizadores en la reacción de hidratación de acetonitrilo.

4.2.- SÍNTESIS DE LOS COMPLEJOS BIMETÁLICOS

4.2.1.- Síntesis de $[\text{MoS}_4\text{Ni}(\text{DET})(\text{H}_2\text{O})]$, $[\text{MoS}_2\text{O}_2\text{Ni}(\text{DET})(\text{H}_2\text{O})]$, $[\text{MoS}_4\text{Co}(\text{DET})(\text{H}_2\text{O})]$, $[\text{MoS}_2\text{O}_2\text{Co}(\text{DET})(\text{H}_2\text{O})]$.

El procedimiento para sintetizar los complejos bimetalicos es el mismo en todos los casos. Las reacciones se llevan a cabo de la siguiente forma:

Se disuelve el cloruro del metal en aproximadamente 10 ml de DMSO y luego se agrega 1 equivalente de DET, dejándose en agitación una hora, inmediatamente se agrega 1 equivalente del ditio ó tetratiomolibdato de amonio, disueltos previamente en 10 ml de agua nanopura, y se deja agitando una hora la reacción. Después de este tiempo, se obtiene el producto deseado en forma de un precipitado, el cuál es separado por filtración al vacío.

Las cantidades empleadas se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 1. Cantidades de reactivos empleados para la síntesis de complejos bimetalógicos.

Compuesto	MCl ₂	DET	(MoS ₂ O ₂) ²⁻	(MoS ₄) ²⁻
[MoS ₄ Ni(DET)(H ₂ O)]	0.1 g (1 eq)	0.084 ml (1 eq)		0.2 g (1 eq)
[MoS ₂ O ₂ Ni(DET)(H ₂ O)]	0.1 g (1 eq)	0.084 ml (1 eq)	0.17 g (1 eq)	
[MoS ₄ Co(DET)(H ₂ O)]	0.12 g (1eq)	0.1 ml (1eq)		0.24 g (1eq)
[MoS ₂ O ₂ Co(DET)(H ₂ O)]	0.12 g (1eq)	0.1 ml (1eq)	0.212 g (1eq)	

El esquema de reacción general empleado para la síntesis de los complejos bimetalógicos es el siguiente.

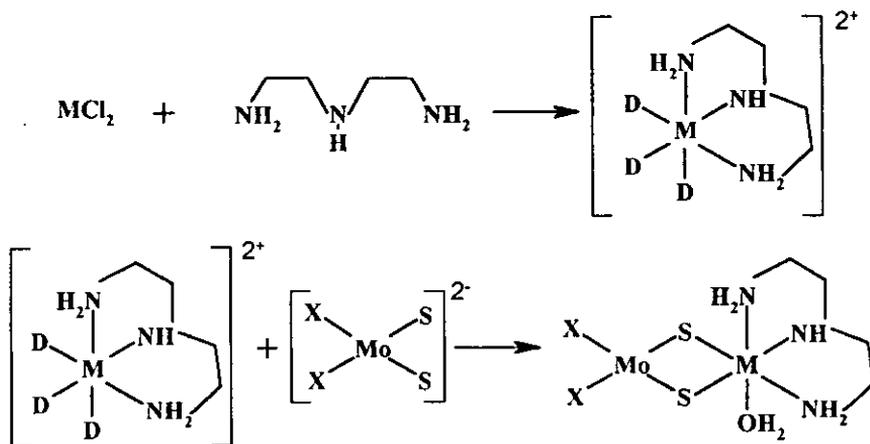
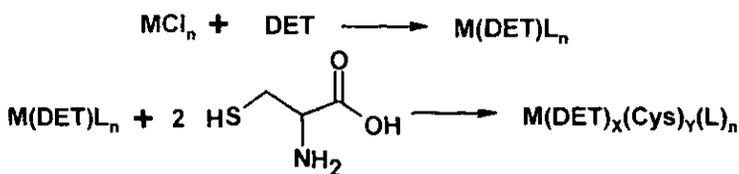


Figura 9. Esquema de reacción para la síntesis de compuestos bimetalógicos. Donde D = disolvente, M= Co(II) ó Ni(II) y X= O ó S.

4.3. SÍNTESIS DE COMPLEJOS MONOMETÁLICOS CISTEÍNICOS.

Originalmente, la síntesis de este tipo de compuestos se planteo conforme a los siguientes esquemas generales de reacción:



ó

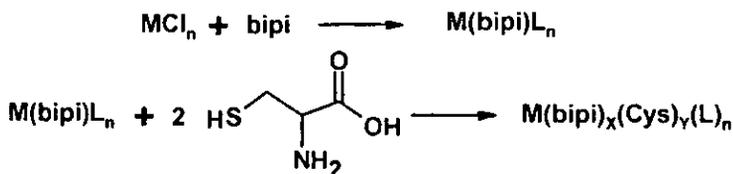


Figura 10. Esquema general inicial de reacción, donde M= Co, Ru y Zn. DET= Dietilentriamina bipi= biperidina y L= H₂O ó OH⁻.

Este esquema consiste en hacer reaccionar 1 equivalente del cloruro del metal con 1 equivalente de DET ó biperidina, dejándolo en agitación cierto tiempo, para después agregar 2 equivalentes de cisteína (previamente disuelta en agua nanopura), y así tratar de obtener el complejo de coordinación hexacoordinado simulando un entorno químico electrodonador N₃S₂O ó N₂S₃O similar al de la nitrilo hidratasa.

Los primeros resultados de caracterización; análisis elemental, IR, etc. Indicaron que la DET ó biperidina, no se encuentran coordinadas al metal central en el complejo obtenido, ya que solo se encontró que se coordina la cisteína y H₂O ó OH⁻. Se variaron los tiempos de reacción para ver si esa era la causa, pero el resultado fue siempre el mismo, la DET ó biperidina es desplazada por la cisteína, lo cuál indica que la constante de formación del complejo cisteínico, es más alta y entonces desplaza siempre a la DET ó biperidina, dejándolas en el medio de reacción.

Por esta razón, se modificó la ruta de síntesis planteada inicialmente, y la nueva ruta consistió obviamente, en preparar el complejo en forma directa, tal como se muestra en el siguiente esquema de reacción.

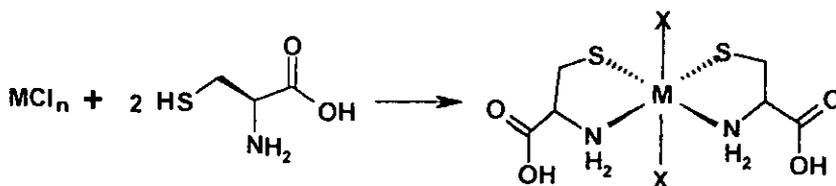


Figura 11. Esquema de reacción empleado para la síntesis de los compuestos de coordinación con cisteína como ligante. Donde $M = \text{Co}$, Ru ó Zn y $X = \text{H}_2\text{O}$ ó OH^- .

Siguiendo este esquema de reacción, se procedió a la síntesis y caracterización de los complejos de cisteína con Co(II) , Fe(III) , Ru(II) y Zn(II) .

4.3.1. Síntesis del compuesto $[\text{Co}(\text{Cys})_2(\text{OH}_X)_n]$

Se mezclan 0.027g (1 eq) de CoCl_2 con 0.05g (2 eq) de cisteína, ambos previamente disueltos en 5 ml de agua nanopura, y se deja reaccionando por agitación durante 3 horas, obteniendo una solución de coloración entre café y verde oscuro. Agregando acetona, se obtiene el producto en forma de precipitado, el cuál se filtra y se seca a vacío. Se intenta caracterizar por las técnicas comunes de espectroscopia UV-Visible, IR, RMN ^1H y ^{13}C , análisis elemental, momento magnético.

4.3.2. Síntesis del compuesto $[\text{Ru}(\text{Cys})_2(\text{OH}_X)_n]$.

Sin lugar a dudas el más interesante de todos. Se mezclan 0.086g (1 eq) de $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ con 0.1g (2 eq) de cisteína, previamente disueltos en 5 ml de agua nanopura cada uno, y se deja la reacción en agitación durante 5-6 horas, ya que la formación de este compuesto es de cinética lenta. Se forma un precipitado color café oscuro, el cuál se separa por filtración a vacío, sin embargo al agregar acetona a las aguas madres, se obtiene más producto, el cuál después de varios análisis resulta que es el mismo que el precipitado anterior, por lo cuál los juntamos.

Aquí hay que aclarar algo que es muy importante, el rendimiento para esta reacción es bajo, esto es en parte al problema que representa el reactivo $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, puesto que como se sabe es una mezcla de rutenio en diferente estado de oxidación, razón por la cuál los rendimientos son bajos, sin embargo si se prepara el complejo $[\text{Ru}(\text{Cys})_2(\text{OH})_x]_n$, mediante el primer esquema de reacción presentado, se mejora por mucho el rendimiento, no dejando de ser bajo, por lo que se juzga más conveniente preparar este compuesto de esta manera.

La caracterización de este compuesto se hace por medio de las técnicas ya mencionadas.

4.3.3. Síntesis del compuesto $[\text{Zn}(\text{Cys})_2]$.

Se mezclan 0.028g (1 eq) de ZnCl_2 con 0.050g (2 eq) de cisteína, previamente disueltos en 5 ml de agua nanopura cada uno, y se deja en agitación durante 3 horas, obteniendo una solución transparente, la cuál forma un precipitado color blanco al agregar acetona. El precipitado se separa por filtración al vacío y se caracteriza por las técnicas ya mencionadas.

En el caso de los compuestos con Fe(III), no se logran preparar en condiciones aeróbicas, como era de esperarse, puesto que sufren una reacción redox, oxidando la cisteína a cistina, lo cuál ya no lo hace funcional para los fines planteados, ya que la energía necesaria para romper un puente disulfuro es relativamente alta.

4.4. EQUIPOS EMPLEADOS.

Los análisis elementales se llevaron a cabo en un equipo Fisons EA 1108. Los espectros de infrarrojo se obtuvieron en pastillas de KBr en un espectrofotometro IR Perkin-Elmer 337. Los espectros electrónicos se colectaron en un espectrofotómetro de arreglo de diodos HP 8452A. La identificación de los productos de reacción de hidratación de acetonitrilo fue realizada en un cromatógrafo de gases HP 5890 con columna capilar de

25 metros bonded poly (5% diphenyl /95% dimethylsiloxane) con detector de masas HP 5971. Posteriormente los productos de reacción de hidratación de acetonitrilo fueron cuantificados en un equipo de RMN Unity Inova Varian 300 y 400 mhz. Los espectros de masas se obtuvieron de un equipo modelo YEOL-SXIOA, empleando las técnicas de FAB⁺, FAB⁻, I.E.

La susceptibilidad magnética se realizó en una balanza de Guy marca Johnson Marthey. La catálisis de hidratación se realizó en un reactor tipo batch marca Parr modelo Minireactor 4561 con un controlador 4842.

4.5. SUSTANCIAS.

Todas las sustancias empleadas fueron grado R.A.. Los cloruros de Rutenio, Cobalto, Níquel y Zinc, así como la Dietilentriamina (DET) y cisteína fueron marca ALDRICH. Los disolventes empleados se compraron a la empresa Mallinckroft. El ácido sulfhídrico empleado es marca G industries.

4.6. CALCULOS.

Se realizaron los cálculos utilizando una PC PII a 450 MHz y se utilizó el programa Hyperchem versión 5 y los cálculos se realizaron utilizando el método ZINDO, se empleó la aproximación RHF y la multiplicidad de espín adecuada para cada caso. También se utilizó el método PM3-tm (transition metal) implementado en el programa PC Spartan plus

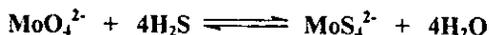
5.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Como se menciona en antecedentes previos, los compuestos tiometalatos presentan propiedades catalíticas muy variadas, principalmente por la gran capacidad que tienen los ligantes sulfuro para combinarse con una gran variedad de metales y formar diversas estructuras las cuales tienen propiedades físicas y químicas muy distintas entre sí. Por esto se pretende aprovechar dichas características y sintetizar compuestos tiometalatos los cuales puedan servir como precursores catalíticos en la reacción de hidrólisis de nitrilos. El proceso de síntesis de estos compuestos se muestra a continuación.

5.1.- SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE REACTIVOS TIOMETALATOS

Como ya se menciona anteriormente, los tiometalatos de molibdeno fueron sintetizados de acuerdo al método informado por J.W. McDonald ⁵⁶, no se hicieron variantes sobre este método.

El tetratiomolibdato de amonio se preparo a partir del siguiente esquema de reacción:



Se obtuvo un polvo cristalino de color rojo oscuro, con un rendimiento superior al 75%. Se determino el espectro de absorción electrónica y se observó que era idéntico al informado por McDonald ⁵⁶ y Müller ⁵⁸ para este mismo compuesto. El complejo muestra principalmente tres bandas con máximos en 468, 316 y 242 nm, con los siguientes coeficientes de extinción molar en agua 11820, 16730 y 24670 L/cm mol, respectivamente.

También se determino su espectro de infrarrojo, en éste se pudieron observar varias bandas que corresponden al producto deseado, la principal es la banda correspondiente a la vibración molibdeno-azufre terminal, localizada en 477 cm^{-1} .

El ditiomolibdato de amonio se sintetizó empleando el siguiente esquema de reacción. Donde la variante fue la concentración de H_2S .



Se obtuvo un polvo microcristalino color amarillo-naranja, con un buen rendimiento, mayor al 65%. De igual forma que el tetratiomolibdato de amonio, se caracterizó el ditiomolibdato. Este compuesto disuelto en agua, muestra dos bandas de absorción en 394 y 320 nm en el espectro electrónico, los correspondientes coeficientes de extinción son 3120 y 7410 L/cm mol, respectivamente. El espectro de infrarrojo, muestra una banda muy intensa correspondiente a la vibración Mo=S en 484 cm^{-1} y dos bandas en 800 y 835 cm^{-1} que son el resultado de la vibración Mo=O. Este espectro de IR concuerda con lo informado en la literatura⁵⁶.

5.2.- SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LOS COMPLEJOS BIMETÁLICOS

5.2.1.- Síntesis de $[\text{MoS}_4\text{Ni}(\text{DET})(\text{H}_2\text{O})]$, $[\text{MoS}_2\text{O}_2\text{Ni}(\text{DET})(\text{H}_2\text{O})]$, $[\text{MoS}_4\text{Co}(\text{DET})(\text{H}_2\text{O})]$, $[\text{MoS}_2\text{O}_2\text{Co}(\text{DET})(\text{H}_2\text{O})]$.

El procedimiento experimental detallado de la preparación de estos compuestos se mencionó anteriormente, donde se muestra que el esquema de reacción general para la síntesis de los complejos bimetalicos es el siguiente.

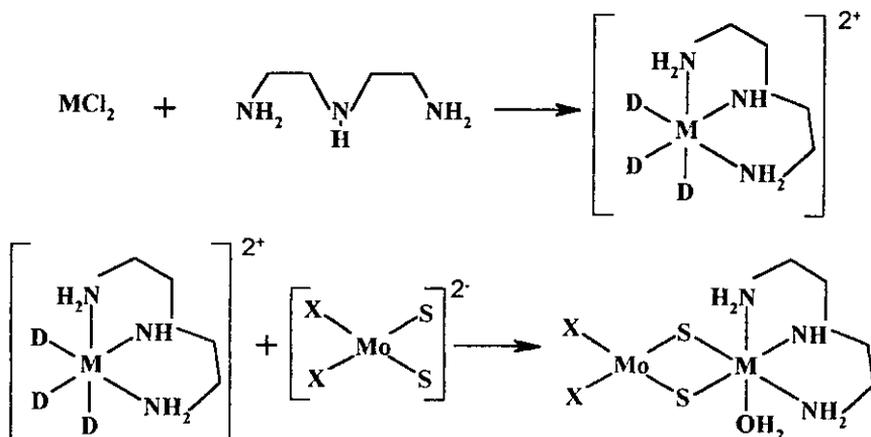


Figura 12. Esquema de reacción para la síntesis de compuestos bimetalicos. Donde D = disolvente, M= Co(II) ó Ni(II) y X= O ó S.

Dando como resultado un compuesto sólido café-amarillo para el complejo con formula propuesta $[\text{MoS}_2\text{O}_2\text{Ni}(\text{DET})(\text{H}_2\text{O})]$, y un producto sólido color café oscuro para los compuestos con formula propuesta $[\text{MoS}_4\text{Ni}(\text{DET})(\text{H}_2\text{O})]$, $[\text{MoS}_4\text{Co}(\text{DET})(\text{H}_2\text{O})]$, $[\text{MoS}_2\text{O}_2\text{Co}(\text{DET})(\text{H}_2\text{O})]$. Los cuales se caracterizan por las técnicas convencionales de espectroscopia UV-Visible, IR, análisis elemental y momento magnético. A continuación se muestran los resultados de la caracterización:

ANÁLISIS ELEMENTAL.

Tabla 2.1. Resultados de análisis elemental del compuesto $[\text{MoS}_4\text{Ni}(\text{DET})(\text{H}_2\text{O})]$

ELEMENTO	%EXPERIMENTAL	%TEÓRICO
C	11.55	11.98
H	2.88	3.01
N	9.97	10.47
S	31.14	31.98

Tabla 2.2. Resultados de análisis elemental del compuesto $[\text{MoS}_2\text{O}_2\text{Ni}(\text{DET})(\text{H}_2\text{O})]$

ELEMENTO	%EXPERIMENTAL	%TEÓRICO
C	12.87	13.006
H	3.29	3.2515
N	10.97	11.3802
S	17.07	17.3413

Tabla 2.3. Resultados de análisis elemental del compuesto $[\text{MoS}_4\text{Co}(\text{DET})(\text{H}_2\text{O})]$

ELEMENTO	%EXPERIMENTAL	%TEÓRICO
C	11.4504	11.98
H	3.1483	3.01
N	9.9890	10.47
S	30.1816	31.96

Tabla 2.4. Resultados de análisis elemental del compuesto $[\text{MoS}_2\text{O}_2\text{Co}(\text{DET})(\text{H}_2\text{O})]$.

ELEMENTO	%EXPERIMENTAL	%TEÓRICO
C	13.4057	13.01
H	3.1225	3.28
N	11.4833	11.38
S	16.5374	17.37

En todos los casos se encuentra que las fórmulas propuestas se ajustan razonablemente a la composición obtenida experimentalmente y que los errores están dentro del límite de incertidumbre del equipo empleado.

A todos los compuestos obtenidos se les hace una prueba de solubilidad, obteniendo que son prácticamente insolubles en la mayor parte de los disolventes estudiados, aún empleando ultrasonido para romper la partícula del sólido y aumentar la velocidad de disolución. Se encontró que son parcialmente solubles en DMF y CH_3CN , y solubles en DMSO.

En todos los casos el rendimiento de la reacción, después de casi 3 horas de iniciada es alto, tal como se muestra en la tabla 3.

Tabla 3. Rendimientos obtenidos de los compuestos $[\text{MoS}_4\text{Ni}(\text{DET})(\text{H}_2\text{O})]$, $[\text{MoS}_2\text{O}_2\text{Ni}(\text{DET})(\text{H}_2\text{O})]$, $[\text{MoS}_4\text{Co}(\text{DET})(\text{H}_2\text{O})]$, $[\text{MoS}_2\text{O}_2\text{Co}(\text{DET})(\text{H}_2\text{O})]$.

COMPUESTO	RENDIMIENTO
$[\text{MoS}_4\text{Ni}(\text{DET})(\text{H}_2\text{O})]$	87%
$[\text{MoS}_2\text{O}_2\text{Ni}(\text{DET})(\text{H}_2\text{O})]$	82%
$[\text{MoS}_4\text{Co}(\text{DET})(\text{H}_2\text{O})]$	90%
$[\text{MoS}_2\text{O}_2\text{Co}(\text{DET})(\text{H}_2\text{O})]$.	85%

Al obtener los espectros de infrarrojo para los compuestos bimetalicos, se observan señales claras de que se tiene el complejo deseado. Ya que muestran las bandas características de los ligantes complejados, esto es que en el intervalo de $3500\text{-}3400\text{ cm}^{-1}$,

aparecen las señales claras debido a la vibración del grupo amina, además de las señales que corresponden a la presencia del $-\text{CH}_2-$, las cuales aparecen en los intervalos de $2925-2870 \text{ cm}^{-1}$ y también la vibración del C-N que aparece en el intervalo de $1100-1000 \text{ cm}^{-1}$, estas señales son de inicio las que corresponden al compuesto de coordinación que contiene como centro metálico al Co(II) ó Ni(II) , entonces para saber si se encuentran coordinadas al compuesto di o tetratiometalato, se deben de esperar señales características de este complejo, las cuales aparecen y son básicamente en la zona de $520-460 \text{ cm}^{-1}$ que corresponden a la vibración Mo-S puente y para el caso de los ditiometalatos, se observa la señal en el intervalo $870-830 \text{ cm}^{-1}$ correspondiente a la vibración Mo-O terminal. Cabe aclarar que en los espectros de infrarrojo de los reactivos di y tetratiometalatos, solo se observan señales correspondientes a las vibraciones M-S y M-O, las cuales muestran un breve desplazamiento respecto a los espectros de infrarrojo descritos anteriormente, esto es debido a la coordinación y formación del complejo bimetalico.

En las tablas 4.1 y 4.2 se muestran las asignaciones de las principales bandas de los espectros de IR, mientras que en las figuras 13 y 14 se muestran los espectros de los complejos $[\text{MoS}_4\text{Ni}(\text{DET})(\text{H}_2\text{O})]$ y $[\text{MoS}_2\text{O}_2\text{Co}(\text{DET})(\text{H}_2\text{O})]$ como ejemplo.

Tabla 4.1. Asignación de señales en el espectro IR para los compuestos $[\text{MoS}_4\text{Co}(\text{DET})(\text{H}_2\text{O})]$ y $[\text{MoS}_4\text{Ni}(\text{DET})(\text{H}_2\text{O})]$.

$[\text{MoS}_4\text{Co}(\text{DET})(\text{H}_2\text{O})]$	$[\text{MoS}_4\text{Ni}(\text{DET})(\text{H}_2\text{O})]$	
Posición (cm^{-1})	Posición (cm^{-1})	Asignación
3446	3440	ν_{sim} y ν_{asim} de R-NH_x
3079	2922 y 2870	ν_{sim} y ν_{asim} de $-\text{CH}_2-$
1651	1578	Flexión de tijera de N-H
1468	1458	Flexión de tijera de CH_2
1096-1039	1085	Vestramiento C-N
466	519, 468	Mo-S _{puente}

Tabla 4.2. Asignación de señales en el espectro IR para los compuestos $[\text{MoS}_2\text{O}_2\text{Co}(\text{DET})(\text{H}_2\text{O})]$ y $[\text{MoS}_2\text{O}_2\text{Ni}(\text{DET})(\text{H}_2\text{O})]$.

$[\text{MoS}_2\text{O}_2\text{Co}(\text{DET})(\text{H}_2\text{O})]$	$[\text{MoS}_2\text{O}_2\text{Ni}(\text{DET})(\text{H}_2\text{O})]$	Asignación
Posición (cm^{-1})	Posición (cm^{-1})	
3424	3455	ν_{sim} y ν_{asim} de R-NH _x
3123	2917 y 2877	ν_{sim} y ν_{asim} de -CH ₂ -
1590	1586	Flexión de tijera de N-H
1450	1461	Flexión de tijera de CH ₂
1075	1068	vestiramiento C-N
866	863 y 834	Mo-O _{terminal}
517, 465	528, 471	Mo-S _{puente}

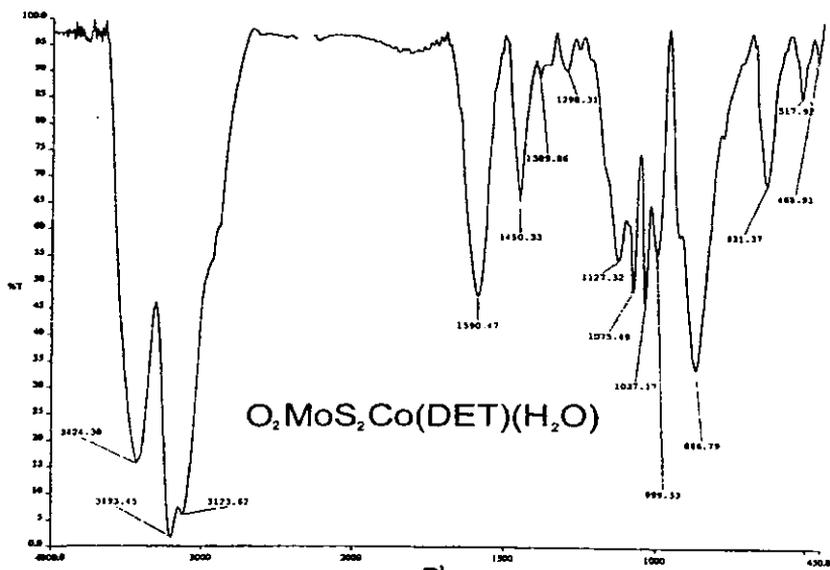


Figura 13. Espectro de infrarrojo del compuesto $[\text{MoS}_2\text{O}_2\text{Co}(\text{DET})(\text{H}_2\text{O})]$

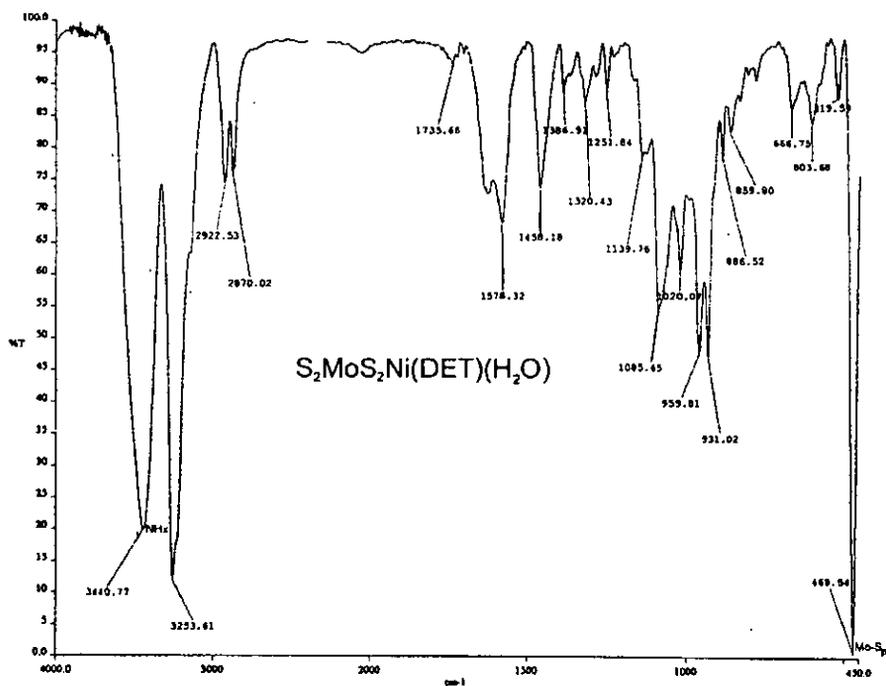


Figura 14. Espectro de infrarrojo del compuesto $[MoS_4Ni(DET)(H_2O)]$

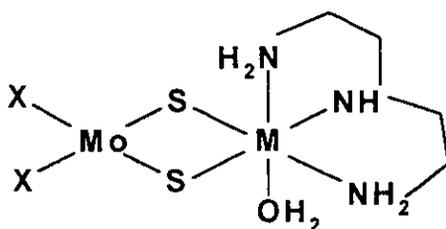
La asignación de las bandas de los espectros anteriormente mencionados, se hizo de acuerdo a los resultados que informan Nakanishi y Nakamoto^{86, 87} y los reportados en la literatura⁶⁸.

Los compuestos estudiados conducen muy poco la conductividad eléctrica en disolución de DMF, los valores obtenidos están en el intervalo de $14.5-8.3 \Omega^{-1} \text{ cm}^{-1} \text{ mol}^{-1}$. Los cuales corresponden a lo que presentan complejos no electrolitos en condiciones similares, esto es de acuerdo a lo informado en la literatura^{69,81}.

Los espectros electrónicos en disolución de DMF de todos estos compuestos no muestran bandas bien definidas por lo que no es posible obtener información útil de ellos.

Se intentaron varias técnicas de cristalización en diferentes disolventes y sus mezclas y no fue posible obtener un monocristal, todos los complejos estudiados precipitan como polvos microcristalinos.

Por lo tanto, de acuerdo a los resultados obtenidos mediante el análisis elemental y los espectros de infrarrojo, además de los informados en la literatura⁶⁸, se llega a la conclusión de que los compuestos sintetizados tienen la estructura propuesta a continuación.



Donde $M = \text{Co(II)}$ y Ni(II) y $X = \text{O}$ ó S

Figura 15. Estructura probable de los compuestos preparados.

5.3. SÍNTESIS DE COMPLEJOS MONOMETÁLICOS CISTEÍNICOS.

Como se mencionó en los antecedentes, la nitrilo hidratasa es una enzima que cataliza la reacción de hidrólisis de nitrilos en condiciones suaves y selectivas. Dicha enzima contiene un sitio activo con los siguientes átomos donadores N_2OS_3 , los tres átomos de azufre provienen de residuos de cisteína, los de nitrógeno provenientes de un residuo de serina y el oxígeno es de una molécula de agua o bien de un grupo oxidrilo. El centro activo ha sido causa de varios estudios principalmente enfocado a sus propiedades estructurales y pocos con el fin de obtener análogos sintéticos funcionales, entonces resulta de gran importancia realizar una investigación en la síntesis de complejos de coordinación que simulen el sitio activo de la enzima y posteriormente hacer una evaluación de las propiedades catalíticas de ellos en la hidrólisis de nitrilos. Para esto, el empleo de cisteína como ligante es importante puesto que se encuentra dentro de la esfera de coordinación del sitio activo de la enzima.

Como se menciona en el capítulo anterior, donde se detalla la parte experimental, la síntesis de los compuestos de coordinación cisteínicos se llevo a cabo mediante el siguiente esquema de reacción:

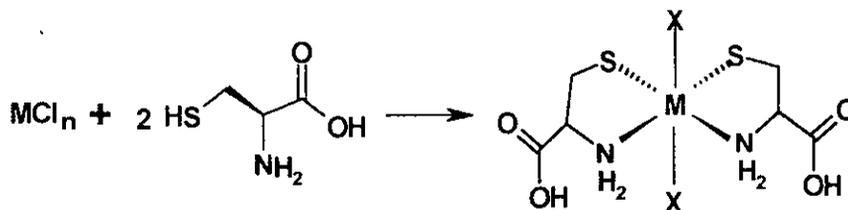


Figura 16. Esquema de reacción empleado para la síntesis de los compuestos de coordinación con cisteína como ligante. Donde $M = \text{Co}$, Ru ó Zn y $X = \text{H}_2\text{O}$ ó OH^- .

Siguiendo este esquema de reacción, se procedió a la síntesis y caracterización de los complejos de cisteína con Co(II) , Fe(III) , Ru(II) y Zn(II) .

5.3.1. Síntesis del compuesto $[\text{Co(Cys)}_2(\text{OH}_x)_n]$

Se mezclan 1 equivalente de CoCl_2 con 2 equivalentes de cisteína, ambos previamente disueltos en agua nanopura, y se deja reaccionando por agitación durante 3 horas, obteniendo una solución de coloración entre café y verde oscuro. Empleando acetona, se obtiene el producto en forma de precipitado, el cuál se filtra y se seca a vacío.

5.3.2. Síntesis del compuesto $[\text{Ru(Cys)}_2(\text{OH}_x)_n]$.

Sin lugar a dudas el más interesante de todos. Se mezcla 1 equivalente de $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ con 2 equivalentes de cisteína, previamente disueltos en agua nanopura, y se deja la reacción en agitación durante 5-6 horas, ya que la formación de este compuesto es de cinética lenta. Se forma un precipitado color café obscuro, el cuál se separa por filtración a vacío.

5.3.3. Síntesis del compuesto $[\text{Zn}(\text{Cys})_2]$.

Se mezcla 1 equivalente de ZnCl_2 con 2 equivalentes de cisteína, previamente disueltos en agua nanopura, y se deja en agitación durante 3 horas, obteniendo una solución transparente, la cual forma un precipitado color blanco al agregar acetona. El precipitado se separa por filtración al vacío.

Los compuestos se intentan caracterizar por las técnicas comunes de espectroscopia UV-Visible, IR, RMN ^1H y ^{13}C , análisis elemental, momento magnético, puesto que no se logró obtener un monocristal de ninguno de los compuestos preparados.

En el caso de los compuestos con $\text{Fe}(\text{III})$, no se logran preparar en condiciones aeróbicas, como era de esperarse, puesto que sufren una reacción redox, oxidando la cisteína a cistina, lo cual ya no lo hace funcional para los fines planteados, ya que la energía necesaria para romper un puente disulfuro es relativamente alta.

5.4. CARACTERIZACIÓN DE LOS COMPUESTOS $[\text{Co}(\text{Cys})_2(\text{OH}_x)_n]$, $[\text{Ru}(\text{Cys})_2(\text{OH}_x)_n]$ Y $[\text{Zn}(\text{Cys})_2]$.

Los compuestos obtenidos, se encuentran muy puros, pero aún así los rendimientos no son muy buenos. En la siguiente tabla se muestran los rendimientos obtenidos.

Tabla 5. Rendimiento de los compuestos obtenidos.

COMPUESTO	RENDIMIENTO
$[\text{Co}(\text{Cys})_2(\text{OH}_x)_n]$	65%
$[\text{Ru}(\text{Cys})_2(\text{OH}_x)_n]$	70%
$[\text{Zn}(\text{Cys})_2]$.	63%

También se determina el momento magnético, empleando una balanza magnética que emplea el método de Guy, obteniéndose los siguientes resultados:

Tabla 6. Momento magnético obtenido para los complejos sintetizados.

COMPUESTO	RESULTADO	ESPECIE
$[\text{Co}(\text{Cys})_2(\text{OH}_x)_n]$	1.3 MB	Co(II)
$[\text{Ru}(\text{Cys})_2(\text{OH}_x)_n]$	DIAMAGNÉTICO	Ru(II)
$[\text{Zn}(\text{Cys})_2]$	DIAMAGNÉTICO	Zn(II)

Los resultados de momento magnético son los esperados para los metales en estado de oxidación (II). Sin embargo el valor obtenido para el complejo de cobalto es anormalmente bajo con respecto a lo encontrado para sistemas con un electrón desapareado, ya que el valor típico es aproximadamente 1.7 MB y encontramos 0.5 unidades más bajo. Este comportamiento puede deberse a diversas razones, pero la explicación más común dada para este tipo de sistemas, es que en fase sólida un cobalto quede suficientemente cerca de otro átomo de cobalto para que exista un pequeño acoplamiento antiferromagnético. Para poder verificar este supuesto sería necesario hacer estudios de susceptibilidad magnética en función de la temperatura.

El análisis elemental para los tres compuestos estudiados se muestra en las siguientes tablas.

Tabla 7.1 Resultado del análisis elemental del compuesto $[\text{Co}(\text{Cys})_2(\text{OH}_x)_n]$

ELEMENTO	%EXPERIMENTAL	%TEÓRICO
C	22.410	21.49
H	4.318	4.17
N	8.565	8.36
S	18.786	19.13

Tabla 7.2 Resultado del análisis elemental del compuesto $[\text{Ru}(\text{Cys})_2(\text{OH}_x)_n]$

ELEMENTO	%EXPERIMENTAL	%TEÓRICO
C	19.809	19.09
H	3.730	3.71
N	7.733	7.42
S	16.801	16.99

Tabla 7.3 Resultado del análisis elemental del compuesto $[\text{Zn}(\text{Cys})_2]$

ELEMENTO	%EXPERIMENTAL	%TEÓRICO
C	22.221	23.41
H	4.099	3.90
N	9.273	9.10
S	20.891	20.84

Los cuales se ajustan razonablemente a lo que se esperaba teóricamente, puesto que los errores están dentro del límite de incertidumbre del equipo.

Estos compuestos obtenidos, se encuentran en forma muy pura. Se hacen pruebas de solubilidad a todos ellos, encontrando que los complejos $[\text{Ru}(\text{Cys})_2(\text{OH}_x)_n]$ y $[\text{Zn}(\text{Cys})_2]$, son insolubles o muy poco solubles en los disolventes empleados y solo se disuelven en medio básico, $\text{pH} = 12.0$, esto corresponde al último valor de pK_a de la cisteína. Mientras que el complejo $[\text{Co}(\text{Cys})_2(\text{OH}_x)_n]$ si mostró solubilidad en agua y también a $\text{pH} = 12.0$.

La caracterización por espectroscopía de IR, nos da una información valiosa acerca de la estructura y de como se encuentra coordinado el complejo además de reforzar los resultados encontrados por análisis elemental.

Para saber si el compuesto de coordinación se formo, se obtiene el espectro de infrarrojo de la cisteína sola, y a partir de ahí se hace un análisis comparativo con el espectro del complejo sintetizado. La desaparición de la señal en 2542 cm^{-1} en el espectro de la cisteína correspondiente a la vibración $-\text{SH}$, indica que los compuestos sintetizados se encuentran coordinados por el grupo sulfuro, además de que en los compuestos

[Ru(Cys)₂(OH_x)_n] y [Zn(Cys)₂], se observan señales (471, 535 cm⁻¹) correspondientes a la vibración M-S, por otra parte en los complejos, [Co(Cys)₂(OH_x)_n] y [Ru(Cys)₂(OH_x)_n] aparecen bandas en la región de 538-535 cm⁻¹ las cuales pertenecen a la vibración M-N. Cabe aclarar que para confirmar la formación del compuesto de coordinación en todos los casos, hay un desplazamiento de las señales originales, las cuales son debidas a la interacción que proporciona el centro metálico al coordinarse.

Los datos obtenidos se muestran en las siguientes tablas.

Tabla 8.1 Asignación de señales de IR para el compuesto [Co(Cys)₂(OH_x)_n]

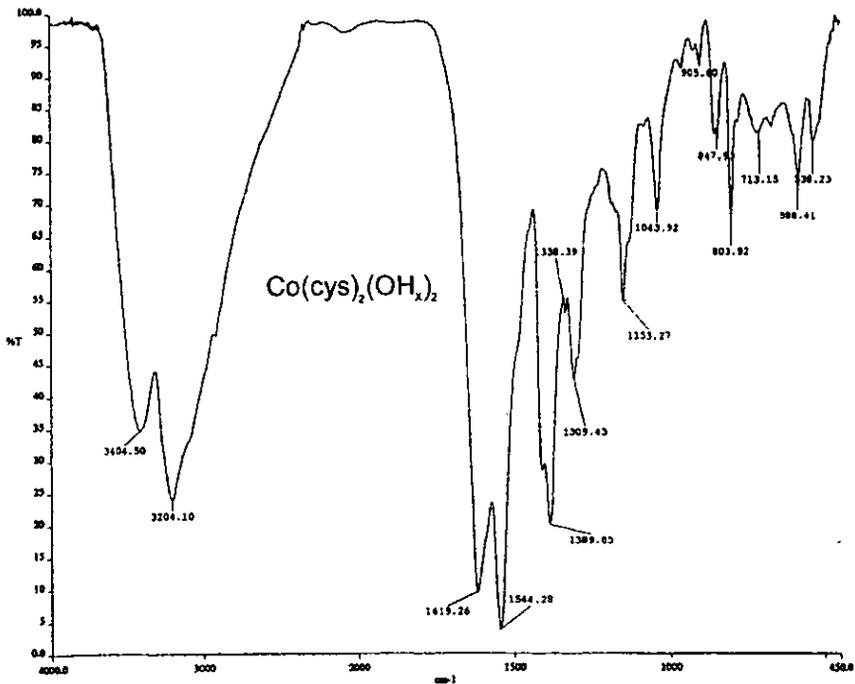
POSICIÓN (cm ⁻¹)	ASIGNACIÓN
3404, 3204	v _{sim} y v _{asim} de R-NH _x , OH del ácido y -CH _x -
1619, 1389	v _{sim} y v _{asim} de C-O
1544	Flexión de tijera de N-H
1153	Vestramiento C-N
538	v _{Co-N}

Tabla 8.2. Asignación de señales de IR para el compuesto [Ru(Cys)₂(OH_x)_n]

POSICIÓN (cm ⁻¹)	ASIGNACIÓN
3422, 3032	v _{sim} y v _{asim} de R-NH _x , y OH del ácido
2916	v _{sim} y v _{asim} de -CH _x -
1624, 1404	v _{sim} y v _{asim} de C-O
1586	Flexión de tijera de N-H
535	v _{Ru-N}
471	v _{Ru-S}

Tabla 8.3. Asignación de señales de IR para el compuesto $[\text{Zn}(\text{Cys})_2]$

POSICIÓN (cm^{-1})	ASIGNACIÓN
3429, 3046	ν_{sim} y ν_{asim} de R-NH_x , y OH del ácido
2920	ν_{sim} y ν_{asim} de $-\text{CH}_x-$
1625, 1402	ν_{sim} y ν_{asim} de C-O
1493	Flexión de tijera de N-H
1128	$\nu_{\text{estiramiento}}$ C-N
782, 672	$\nu_{\text{estiramiento}}$ C-S
535	$\nu_{\text{Zn-S}}$

Figura 17. Espectro de infrarrojo del compuesto $[\text{Co}(\text{Cys})_2(\text{OH}_x)_n]$

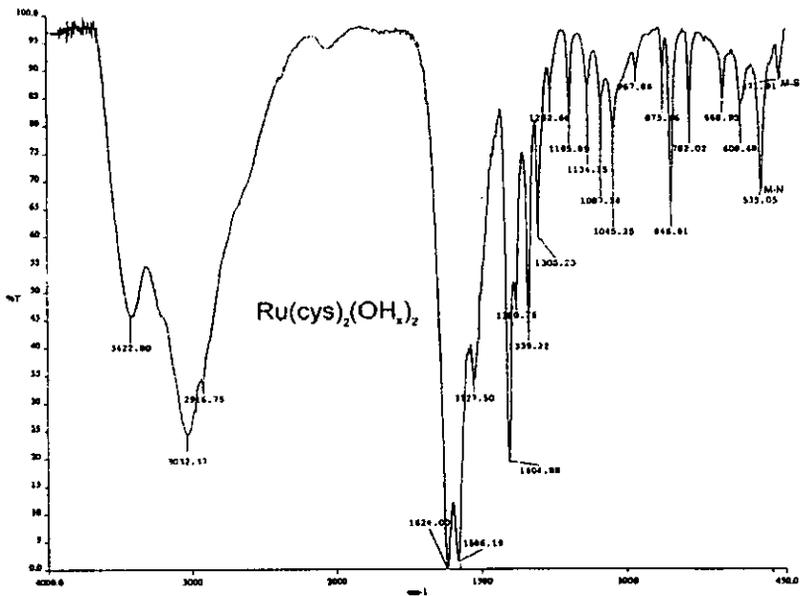


Figura 18. Espectro de infrarrojo del compuesto $[\text{Ru}(\text{Cys})_2(\text{OH}_x)_n]$

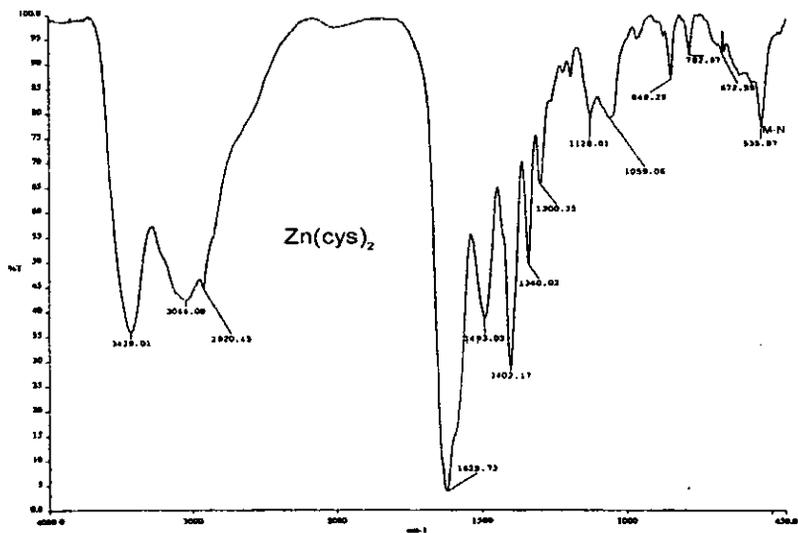


Figura 19. Espectro de infrarrojo del compuesto $[\text{Zn}(\text{Cys})_2]$

Finalmente, también se concluye basándose en los resultados de IR obtenidos para los compuestos en estado sólido, los cuales muestran que los complejos $[\text{Co}(\text{Cys})_2(\text{OH}_x)_n]$ y $[\text{Ru}(\text{Cys})_2(\text{OH}_x)_n]$ están coordinados por los tres heteroátomos de la cisteína, esto es por la forma casi superpuesta en que se encuentran las bandas del C-O y N-H ($1600\text{-}1400\text{ cm}^{-1}$), mientras que el complejo $[\text{Zn}(\text{Cys})_2]$, está coordinado por S y N, quedando libre el grupo ácido de la cisteína, esto es también observable en las bandas del C-O y N-H, las cuales se encuentran separadas. Estos datos concuerdan con los reportados por Nakanishi y Nakamoto^{86,87} y por lo informado en la literatura⁸⁴.

Por otro lado, la espectroscopia UV-Visible, no nos dice mucho, en el caso del complejo de cobalto, muestra el espectro casi clásico de un complejo octaédrico, mientras que para los compuestos de zinc y rutenio, como son diamagnéticos, no muestran un espectro claro, esto se puede ver en la siguiente figura.

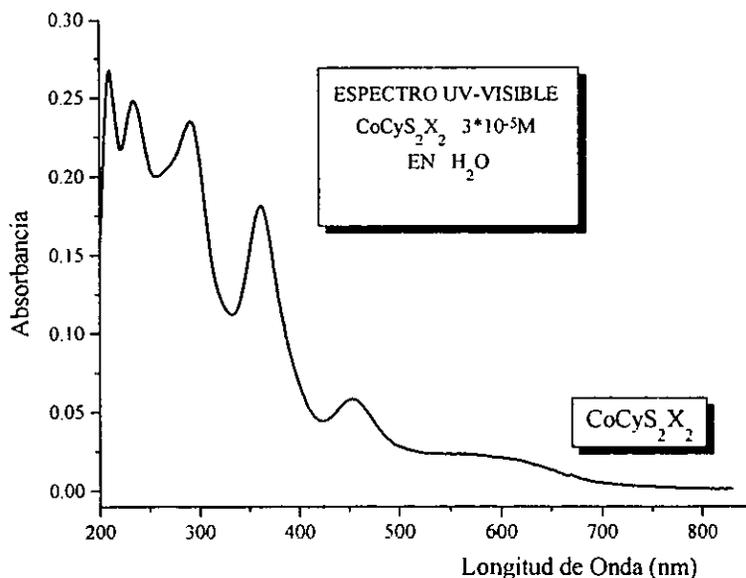


Figura 20. Espectro de UV-Visible del complejo $[\text{Co}(\text{Cys})_2(\text{OH}_x)_n]$ en H_2O .

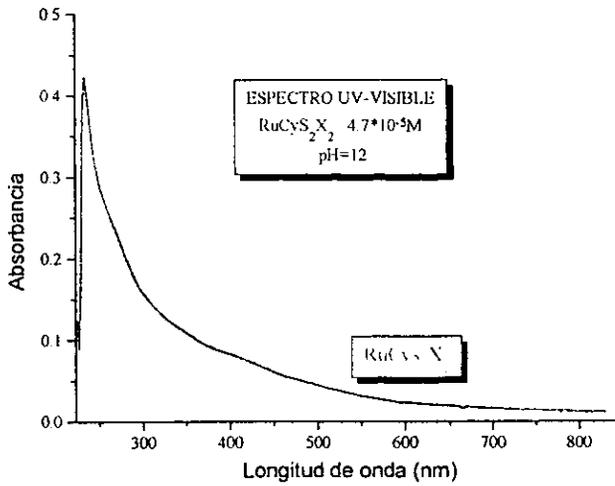


Figura 21. Espectro de UV-Visible del complejo $[\text{Ru}(\text{Cys})_2(\text{OH})_n]$ en disolución de pH=12.

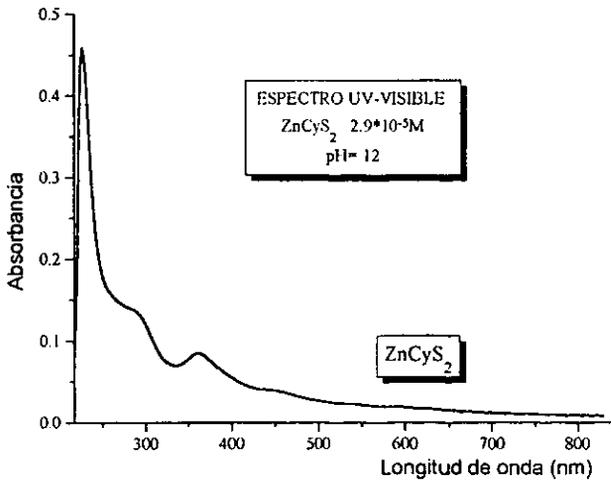


Figura 22. Espectro de UV-Visible del complejo $[\text{Zn}(\text{Cys})_2]$ en disolución de pH=12.

Los espectros electrónicos de los complejos preparados no arrojan mucha información que apoye la caracterización. En el caso del complejo de cobalto, si consideramos que el metal central muestra una geometría octaédrica, las transiciones permitidas son las siguientes; ${}^2E \rightarrow {}^2T_1$, ${}^2E \rightarrow {}^2T_2$, ${}^2E \rightarrow {}^2A_1$, ${}^2E \rightarrow {}^2A_2$, en el espectro puede observarse una primera banda a 210 nm, esta banda probablemente sea debida a transferencias de carga intraligando, el resto de las bandas pueden corresponder a las transiciones antes mencionadas y posiblemente una de estas bandas se deba a una transferencia de carga del carbonilo del aminoácido, ya que ha sido frecuentemente observada en este tipo de compuestos, del mismo modo también es posible observar una banda de transferencia de carga en el complejo de zinc. Otra posible interpretación al espectro del complejo $[\text{Co}(\text{Cys})_2(\text{OH}_x)_n]$ es que el gran número de bandas observadas en el espectro sea debido a que el complejo sea un octaedro muy distorsionado, ya que es sabido que al disminuir la simetría alrededor del metal central se rompe la degeneración de los niveles energéticos dando la posibilidad de un mayor número de transiciones. En el caso del complejo de cobalto es de esperarse que el octaedro formado no sea muy simétrico, ya que los átomos donadores son S, N y O, lo que traerá como consecuencia que habrá al menos tres distancias metal-átomo donador diferentes dando como consecuencia una mayor reducción de la simetría.

Para poder corroborar las estructuras, se hacen análisis de RMN ${}^1\text{H}$ y ${}^{13}\text{C}$, empleando D_2O como solvente deuterado, observando que las señales aparecen en campo alto, tal y como se esperaba.

Los resultados del análisis de los espectros muestran que en el complejo $[\text{Ru}(\text{Cys})_2(\text{OH}_x)_n]$ el intercambio de deuterio no fue muy rápido, por lo que se observan 5 protones de los cuales 2 corresponden al grupo amino y los 3 restantes son los que se encuentran unidos a los átomos de carbono de la cisteína, mientras que en el complejo $[\text{Zn}(\text{Cys})_2]$ el intercambio de deuterio sí fue rápido por lo que sólo se observan los 3 protones pertenecientes al $-\text{CH}_2$ y $-\text{CH}$ de la cisteína. Donde se observa que los valores de las constantes de acoplamiento entre los protones tienen un valor de incertidumbre que es aceptable, esto es por el posible arreglo estructural que tengan los compuestos, lo cuál es más notorio en el complejo $[\text{Ru}(\text{Cys})_2(\text{OH}_x)_n]$, donde los acoplamientos que existen entre

los protones, indican que el posible arreglo estructural que tiene el complejo no es el de un octaedro simétrico.

En las siguientes tablas se muestran los resultados del análisis de los espectros de RMN¹H para los complejos sintetizados.

Tabla 9.1. Resultados de espectroscopía de RMN¹H de los compuestos sintetizados.

COMPUESTO	δ (ppm)	ASIGNACIÓN
[Ru(Cys) ₂ (OH _X) _n]	3.5-3.4	H ₁
	3.0-2.9	H ₂
	2.8-2.7	H ₃
	2.6-2.58	H ₅
	2.53-2.48	H ₄
[Zn(Cys) ₂]	3.3-3.2	H ₁
	2.8-2.7	H ₂
	2.6-2.5	H ₃

Tabla 9.2. Acoplamientos y constantes de acoplamiento entre los protones del compuesto [Ru(Cys)₂(OH_X)_n]

H ₁		H ₂		H ₃		H ₄		H ₅	
Acopla do con:	J (Hz)	Acopla do con:	J (Hz)	Acopla do con:	J (Hz)	Acopla do con:	J (Hz)	Acopla do con:	J (Hz)
H ₂	0.015	H ₃	0.031	H ₂	0.031	H ₁	0.007 ±3	H ₁	0.006 ±4
H ₄	0.010 ±3	H ₁	0.015	H ₄	0.026 ±2	H ₃	0.028 ±2	H ₃	0.027 ±1
H ₅	0.010 ±4			H ₅	0.026 ±1	H ₅	0.021	H ₄	0.021

Tabla 9.3. Acoplamientos y constantes de acoplamiento entre los protones del compuesto $[\text{Zn}(\text{Cys})_2]$.

H_1		H_2		H_3	
Acoplado con:	J (Hz)	Acoplado con:	J (Hz)	Acoplado con:	J (Hz)
H_3	0.014	H_1	0.013 ± 1	H_2	0.029
H_2	0.014	H_3	0.030 ± 1	H_1	0.014
H_3	0.014	H_1	0.013 ± 1	H_2	0.028 ± 1

En las siguientes figuras se muestran los espectros de RMN ^1H de los complejos sintetizados:

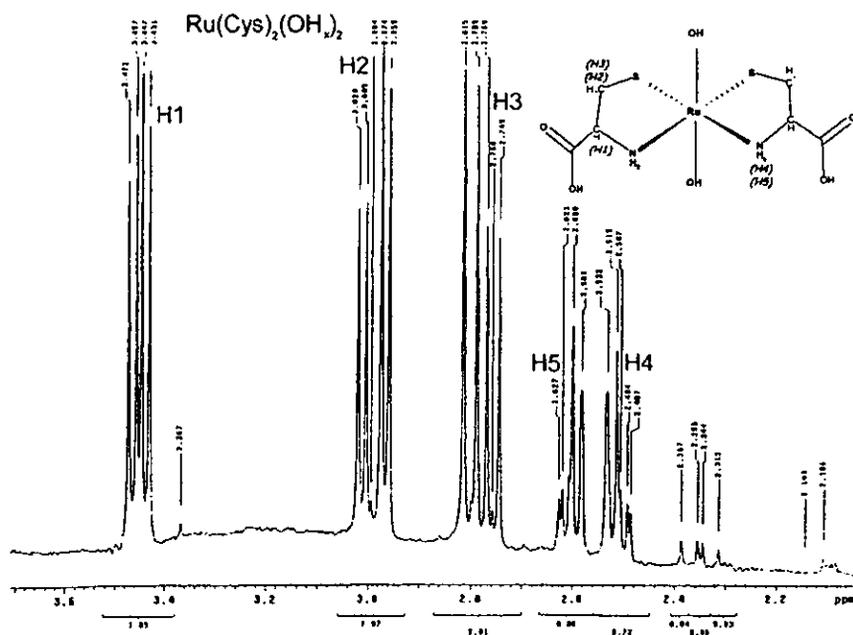


Figura 23. Espectro de RMN ^1H de $[\text{Ru}(\text{Cys})_2(\text{OH})_x]_n$

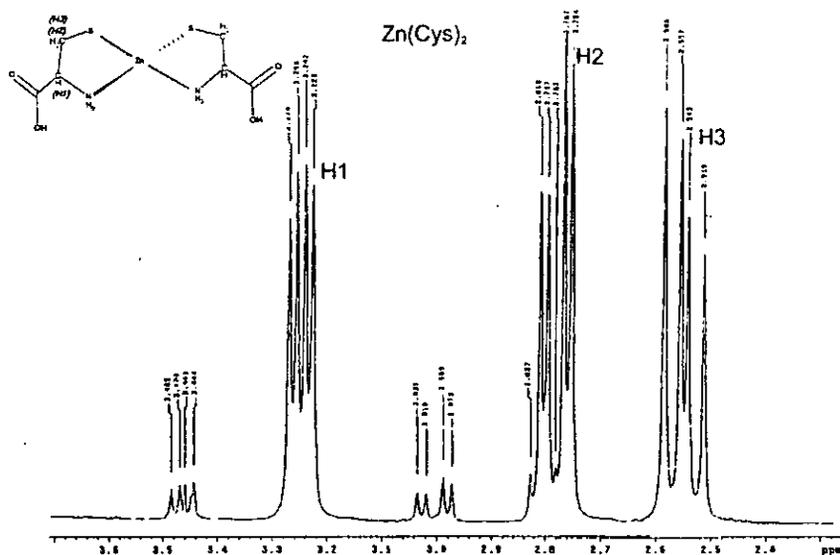


Figura 24. Espectro de RMN ^1H del compuesto $[\text{Zn}(\text{Cys})_2]$

En el caso de los espectros de RMN ^{13}C solamente aparecen las 3 señales esperadas, lo cual nos indica la formación de los compuestos deseados. En la siguiente tabla se muestran los resultados obtenidos.

Tabla 10. Asignaciones de señales de RMN ^{13}C para los compuestos $[\text{Ru}(\text{Cys})_2(\text{OH})_x]_n$ y $[\text{Zn}(\text{Cys})_2]$.

$[\text{Ru}(\text{Cys})_2(\text{OH})_x]_n$		$[\text{Zn}(\text{Cys})_2]$.	
ppm	Asignación	ppm	Asignación
39.16	C-S	25.56	C-S
50.23	C-N	54.46	C-N
176.29	C=O	174.94	C=O

Para el caso del compuesto con cobalto, no se puede hacer un análisis preciso de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C , los cuales no son muy claros, dado que el compuesto es

paramagnético, pero se puede observar que tiene el mismo patrón de acoplamiento que muestran los otros complejos.

A continuación se muestra la estructura probable de los complejos cisteínicos, deducida sobre la base de los resultados, señalando los carbonos y protones mencionados anteriormente.

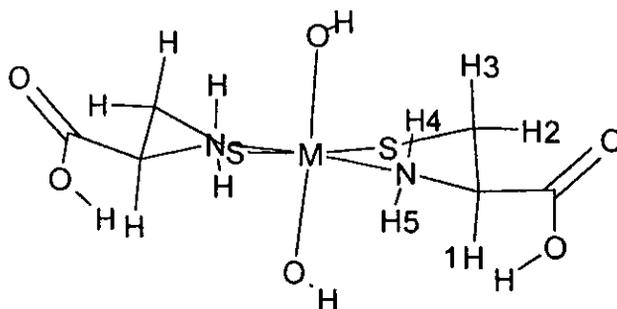


Figura 25. Estructura más probable de los complejos cisteínicos

Finalmente, se llega a la conclusión, de que los complejos $[\text{Co}(\text{Cys})_2(\text{OH}_x)_n]$, $[\text{Ru}(\text{Cys})_2(\text{OH}_x)_n]$, tienen un cambio estructural interesante, puesto que en estado sólido se encuentran coordinados por los tres heteroátomos de la cisteína, pero al ser disueltos en medio básico, se descoordina el oxígeno y se coordina en su lugar el grupo OH^- , quedando libre el grupo ácido de la cisteína. Esto es de esperarse, ya que por las características propias del ligante OH^- favorecen este fenómeno y porque en la literatura^{84, 85}, se ha informado también de este comportamiento, cuando están coordinados los tres heteroátomos y se agrega agua, esta se coordina en el lugar del oxígeno del ácido carboxílico. Este cambio se muestra en el siguiente esquema.

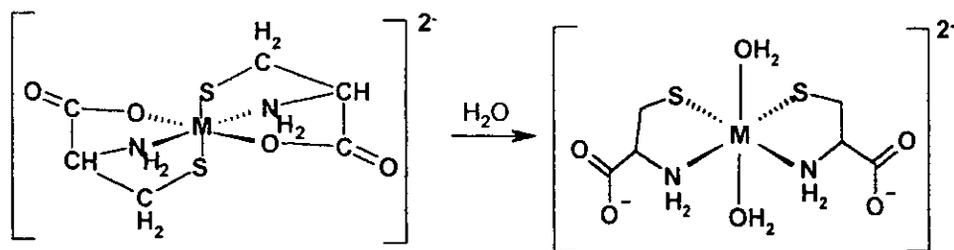


Figura 26. Esquema del cambio que muestran $[\text{Co}(\text{Cys})_2(\text{OH}_2)_2]$ y $[\text{Ru}(\text{Cys})_2(\text{OH}_2)_2]$ al estar en disolución.

Podemos concluir que los compuestos preparados, tienen las características estructurales adecuadas para tratar de simular el sitio activo de la nitrilo hidratasa, es decir, el centro metálico tiene un entorno químico que los hace buenos candidatos para actuar como catalizadores en la reacción de hidratación de nitrilos. Por tanto, la evaluación catalítica de los complejos preparados en la reacción de hidrólisis del acetonitrilo es el siguiente paso importante dentro de lo planteado en este trabajo, lo cual se describe a continuación.

5.5. CATÁLISIS

Los complejos preparados tienen características estructurales que los hacen ser buenos candidatos como catalizadores para la hidrólisis de nitrilos. Estas características son la similitud estructural al centro activo de la nitrilo hidratada, ya que la esfera de coordinación de los complejos tiene grupos OH ó H₂O, los cuales pueden ser buenos grupos salientes para que se pueda coordinar el nitrilo, además en el caso de los cisteínicos, el carboxilato descoordinado también puede dar una asistencia ácido-base, hace que los complejos puedan mostrar cierta actividad catalítica en la hidratación de nitrilos.

Para la evaluación catalítica de los compuestos se empleó un nitrilo alifático, esto básicamente porque son los más difíciles de hidrolizar y el resultado obtenido será un buen parámetro como sistema guía⁶⁹. La evaluación de la actividad catalítica de los complejos preparados se lleva a cabo de la siguiente manera.

5.5.1.- SISTEMA DE EVALUACIÓN CATALÍTICA.

Se llevo a cabo la hidratación catalítica del acetonitrilo, empleando los complejos preparados como catalizadores.

Los estudios de la hidratación catalítica se hicieron en medio homogéneo, en un reactor por lotes "tipo batch". La mezcla de reacción fue acetonitrilo/agua, la concentración máxima de acetonitrilo fue de 10% esto es equivalente a 1.89 M, por lo que la concentración de agua en la mezcla es de 50 M. La máxima concentración de catalizador empleada fue de $5 \cdot 10^{-4}$ M, la cual es una concentración catalítica y siempre se fijo que el pH inicial sea de 12. En este valor de pH la hidrólisis debida a la catálisis por el ion OH⁻ es despreciable.

En todos los casos se obtuvieron muestras líquidas de la mezcla de reacción a diferentes tiempos, las cuales se analizan empleando el equipo de RMN ¹H.

Como primer paso de la evaluación catalítica se realizó una prueba con el compuesto $[\text{Zn}(\text{Cys})_2]$ a 373 K y después de 10 horas de reacción se tomó la muestra y se analizó en un cromatógrafo de gases con detector de espectroscopia de masas, para saber si tenemos los productos de reacción esperados. También se obtuvo el espectro de RMN ^1H . El resultado se muestra en la figura 27.

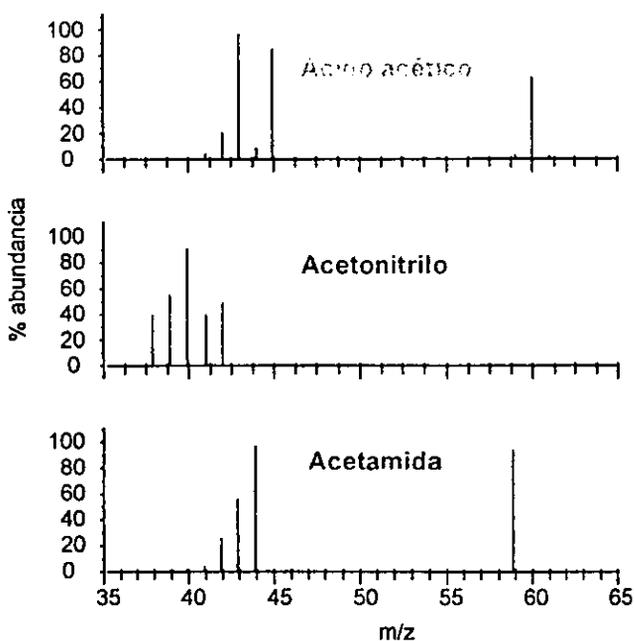


Figura 27. Espectros de masas de productos y reactivos para la reacción de hidratación de acetonitrilo.

En los espectros de masas obtenidos se observan dos productos que corresponden a la acetamida y al ácido acético, los cuales son los productos de hidratación del acetonitrilo y la acetamida respectivamente. Se observa muy claramente en los tres espectros de masas los iones moleculares que corresponden a los pesos moleculares de 60, 41 y 59 g/mol para el ácido acético, acetonitrilo y acetamida respectivamente. Los espectros de la acetamida y el ácido acético muestran un pico intenso en 44 y 45 m/z respectivamente y son debidos a una pérdida de masa de 15 referente a un metilo que es característico de estos compuestos.

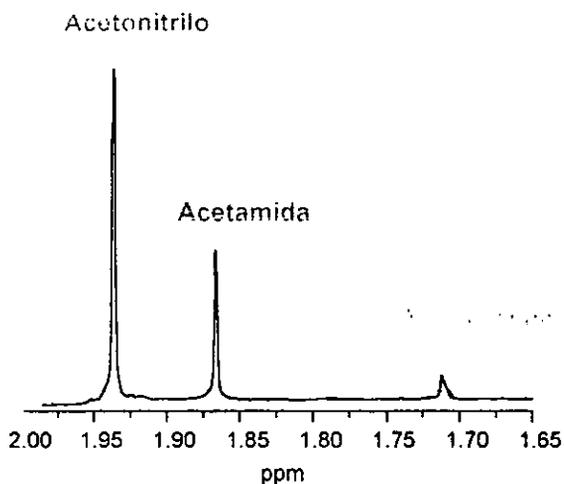


Figura 28. Espectro de RMN ^1H de los productos y del reactivo de la hidratación catalítica de acetnitrilo.

Una vez obtenidos los productos deseados, se obtiene el espectro de RMN ^1H de la mezcla para saber como seguir el avance de producción de la hidrólisis del acetnitrilo. Donde se pueden observar tres señales en 1.95, 1.86 y 1.72 ppm que corresponden al acetnitrilo, acetamida y ácido acético respectivamente. Esto se confirma analizando muestras patrón ó estándares de los tres reactivos tanto en espectroscopia de masas como en RMN, coincidiendo las señales encontradas para ambos casos.

Una vez establecidas las condiciones del sistema catalítico, se procede a la evaluación catalítica de los complejos sintetizados, variando condiciones tales como la temperatura.

5.5.2. RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN CATALÍTICA:

1) COMPLEJOS BIMETÁLICOS.

Los compuestos $[\text{MoS}_4\text{Ni}(\text{DET})(\text{H}_2\text{O})]$, $[\text{MoS}_2\text{O}_2\text{Ni}(\text{DET})(\text{H}_2\text{O})]$, $[\text{MoS}_4\text{Co}(\text{DET})(\text{H}_2\text{O})]$, $[\text{MoS}_2\text{O}_2\text{Co}(\text{DET})(\text{H}_2\text{O})]$, comenzaron a mostrar actividad catalítica por encima de 200°C ó 473 K . Este resultado coincide con los antecedentes para compuestos similares con tiometalatos como ligantes coordinados⁶⁹, los cuales tenían actividad catalítica por arriba de 225°C . Este resultado nos indica que estos complejos funcionan como catalizadores en la hidratación del acetonitrilo, sin embargo, la temperatura de reacción es muy elevada con respecto a la mostrada por la nitrilo hidratasa y por lo tanto estos compuestos no muestran una actividad catalítica que sea substancial, por lo que se decidió no seguir el estudio catalítico de este grupo de compuestos ya que no representan buenos sistemas catalíticos.

2) COMPLEJOS CISTEÍNICOS.

Primero se elaboró una prueba a diferentes temperaturas con el complejo $[\text{Zn}(\text{Cys})_2]$, el cuál fue el primero en sintetizarse, las temperaturas de prueba fueron de 75°C a 150°C , aumentando 20°C cada dos horas. Esto es con el fin de saber desde que valor de temperatura comienza a catalizar la reacción el complejo preparado.

El resultado obtenido es muy satisfactorio, ya que desde 75°C el complejo empieza a mostrar actividad como catalizador en la hidrólisis de acetonitrilo, esto es en las condiciones mencionadas anteriormente. Una vez que se tiene esto, se procede a evaluar la actividad catalítica de los otros complejos. Los resultados obtenidos se muestran a continuación:

Influencia de OH.

Para evaluar la actividad catalítica de los complejos $[\text{Co}(\text{Cys})_2(\text{OH}_x)_n]$, $[\text{Ru}(\text{Cys})_2(\text{OH}_x)_n]$ y $[\text{Zn}(\text{Cys})_2]$, se montó el equipo de reacción ya mencionado anteriormente, con una mezcla acetonitrilo/agua al 10% y una concentración de catalizador de 5×10^{-4} M. Sabiendo que los complejos se disuelven por arriba de pH 12.0, se empleó una disolución un poco más básica (pH = 13) para asegurar la disolución total y observar claramente la actividad catalítica del grupo OH. Se efectuó la reacción a 75°C durante más de 500 minutos, tomando muestras de la mezcla de reacción cada 30 minutos y monitoreando la concentración de reactivos y productos a través de RMN ^1H . Las conversiones mostradas por los complejos se muestran en las siguientes tablas.

Tabla 11.1 %Conversión mostrado por el complejo $[\text{Co}(\text{Cys})_2(\text{OH}_x)_n]$ en la reacción de hidratación de acetonitrilo a 75°C.

<i>Tiempo de reacción</i>	<i>% Acetonitrilo</i>	<i>% Acetamida</i>	<i>% A. Acético</i>
<i>0 min.</i>	<i>97.74</i>	<i>2.1</i>	<i>0.15</i>
<i>> 500 min.</i>	<i>69.22</i>	<i>17.31</i>	<i>13.47</i>

Tabla 11.2. %Conversión mostrado por el complejo $[\text{Ru}(\text{Cys})_2(\text{OH}_x)_n]$ en la reacción de hidratación de acetonitrilo a 75°C.

<i>Tiempo de reacción</i>	<i>% Acetonitrilo</i>	<i>% Acetamida</i>	<i>% A. Acético</i>
<i>0 min.</i>	<i>100</i>	<i>0</i>	<i>0</i>
<i>> 500 min.</i>	<i>89.01</i>	<i>9.06</i>	<i>1.93</i>

Tabla 11.3. %Conversión mostrado por el complejo $[\text{Zn}(\text{Cys})_2]$ en la reacción de hidratación de acetonitrilo a 75°C.

<i>Tiempo de reacción</i>	<i>% Acetonitrilo</i>	<i>% Acetamida</i>	<i>% A. Acético</i>
<i>0 min.</i>	<i>98</i>	<i>2</i>	<i>0</i>
<i>> 500 min.</i>	<i>64.46</i>	<i>17.61</i>	<i>17.63</i>

Como se puede ver las conversiones son buenas, pero al elaborar un blanco, es decir, colocando solo la disolución de $\text{pH} = 13.0$, se encontró que la reacción es catalizada por el ion OH^- , aunque cabe aclarar que esto es de esperarse por lo informado en la literatura, donde se advierte de la necesidad de emplear medios muy ácidos o muy básicos para que se pueda llevar a cabo este tipo de reacciones. De esta forma las conversiones reales eran muy pobres, puesto que en estas condiciones existe la catálisis por el complejo metálico y la cocatálisis por el ion OH^- , pero siguiendo el mismo patrón de conversión. Esto es que los complejos $[\text{Zn}(\text{Cys})_2]$ y $[\text{Co}(\text{Cys})_2(\text{OH}_X)_n]$, dan como productos de hidrólisis de acetonitrilo y acetamida la acetamida y el ácido acético respectivamente en casi igual proporción, por lo tanto no son selectivos. Mientras que el complejo $[\text{Ru}(\text{Cys})_2(\text{OH}_X)_n]$ si muestra una mayor selectividad.

Se hicieron una serie de experimentos para encontrar en que valor de pH no hay una interferencia significativa por el ion OH^- , encontrando que a $\text{pH} = 10$ no aparecen productos debido al ion OH^- aún después de 48 horas de reacción, pero los catalizadores no son solubles en este valor de pH y no funcionan como catalizadores heterogéneos. Pero a $\text{pH}=12$ los complejos $[\text{Ru}(\text{Cys})_2(\text{OH}_X)_n]$ y $[\text{Zn}(\text{Cys})_2]$ se disuelve en una concentración de $1 \times 10^{-3} \text{M}$ y la interferencia del ion OH^- es despreciable, como se muestra en la figura 29. Por lo que esta es la condición ideal para evaluar las propiedades catalíticas de los complejos sintetizados.

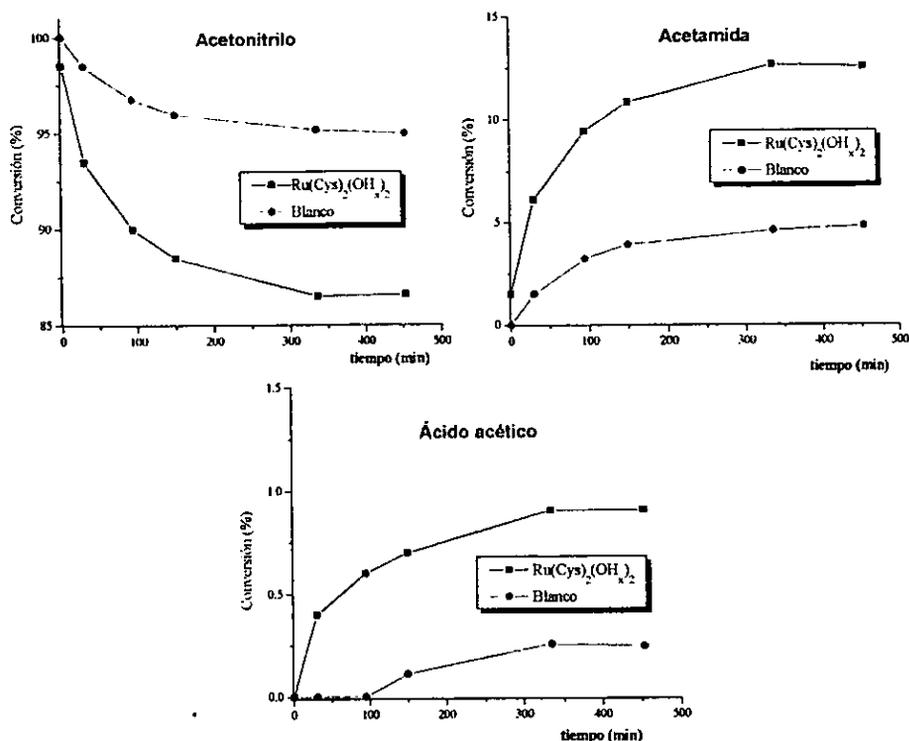


Figura 29. Reacción de hidratación de acetonitrilo a $\text{pH} = 12.5$ en donde se muestra la influencia de OH^- .

Como se mencionó anteriormente el complejo $[\text{Co}(\text{Cys})_2(\text{OH}_x)_n]$, si es soluble en agua y por lo tanto se hace la prueba de hidrólisis de acetonitrilo en esta condición, dando como resultado que no hay conversión alguna. Por lo que es necesaria la presencia de OH^- . Esto también es de acuerdo a lo que se informa en los antecedentes, por lo que se puede aseverar que es necesario que el ion OH^- esté en una concentración al menos de 10^{-2} M.

Ya fijada estas condiciones, se hace una prueba para cada catalizador como al inicio, es decir, se sigue la conversión de cada uno a diferentes temperaturas, observando que por encima de 100°C empieza la conversión, siendo como se esperaba, el complejo $[\text{Ru}(\text{Cys})_2(\text{OH}_x)_n]$ el que mostró ser más selectivo, mientras que los otros complejos no muestran selectividad, puesto que al inicio se lleva a cabo la hidrólisis del acetonitrilo

dando como producto acetamida, pero después de un tiempo comienza la hidrólisis de la acetamida produciendo ácido acético, lo cuál no es deseable, puesto que se busca un sistema que solo produzca acetamida como producto de reacción

Catálisis con el complejo $[Ru(Cys)_2(OH_X)_n]$

Ya que se tienen las condiciones adecuadas, y de acuerdo a los experimentos realizados anteriormente, se elabora un estudio más a fondo con el complejo $[Ru(Cys)_2(OH_X)_n]$ que resulta ser el mejor de la serie estudiada, puesto que es el de mayor selectividad.

Se hicieron experimentos a diferentes temperaturas. Los valores de temperatura empleados son 120-160°C, con una concentración de catalizador de $5 \cdot 10^{-4}$ M, a pH = 12 y un tiempo de reacción mayor de 500 minutos, tomando muestras a diferentes tiempos y determinando la concentración de los productos y el reactivo por RMN 1H .

Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 12.1. Conversión (%) empleando el complejo $[Ru(Cys)_2(OH_X)_n]$ como catalizador a diferentes temperaturas. Tiempo = 0 Minutos

Temperatura °C.	% Acetonitrilo	% Acetamida	% A.Acético
120	100	0	0
130	98.51	1.49	0
140	96.72	3.28	0
150	94.75	5.25	0
160	93.83	6.17	0

Tabla 12.2. Conversión (%) empleando el complejo $[\text{Ru}(\text{Cys})_2(\text{OH})_n]$ como catalizador a diferentes temperaturas. Tiempo >500 minutos

Temperatura °C.	% Acetonitrilo	% Acetamida	% A.Acético
120	92.72	7.28	0
130	88.24	11.76	0
140	84.60	15.00	0.40
150	82.16	17.36	0.47
160	76.43	22.46	1.11

Cabe aclarar, que las evaluaciones de la actividad catalítica de los complejos fueron elaboradas por duplicado después con diferentes lotes de complejo, para ver si la actividad mostrada en la hidratación de acetonitrilo es reproducible. Se encontró que la actividad mostrada por los complejos es prácticamente idéntica en la reproducción de los experimentos.

Para poder visualizar mejor los resultados de la cinética efectuada por el compuesto $[\text{Ru}(\text{Cys})_2(\text{OH})_n]$, en la figura 30 se muestran las gráficas de conversión de acetamida y ácido acético en la reacción de hidratación de acetonitrilo.

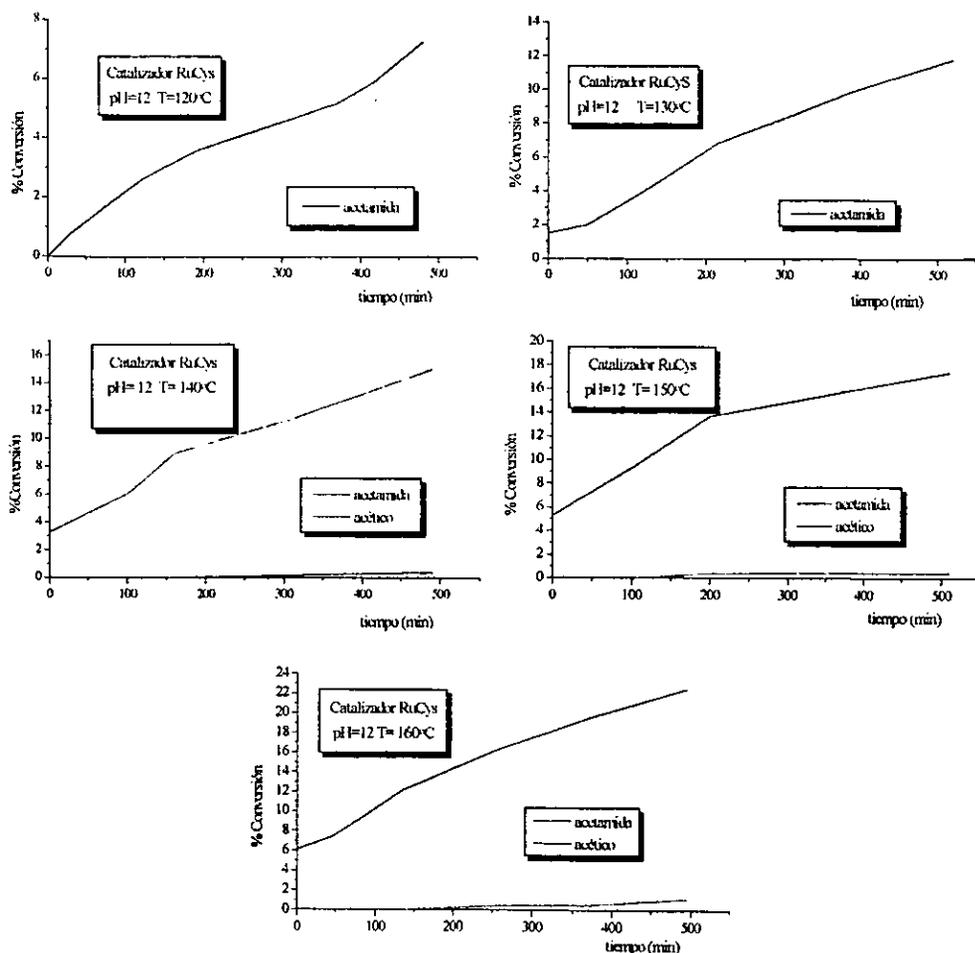


Figura 30. Gráficas de % Conversión vs tiempo en la cinética de $[\text{Ru}(\text{Cys})_2(\text{OH}_x)]$

En la figura 31 se muestra el avance de la reacción en el tiempo detectando los productos de reacción por RMN ^1H , donde es muy claro que a medida de que avanza el tiempo, la producción de acetamida es apreciable. También se muestra la gráfica de la cinética de reacción de producción de acetamida catalizada con el complejo $[\text{Ru}(\text{Cys})_2(\text{OH}_x)_n]$ a 160°C , aquí se puede observar una cinética típica de producción de un

producto de reacción, la pequeña inflexión durante los primeros minutos de reacción nos puede dar indicio de que se trata de un intermediario o de una cinética más compleja.

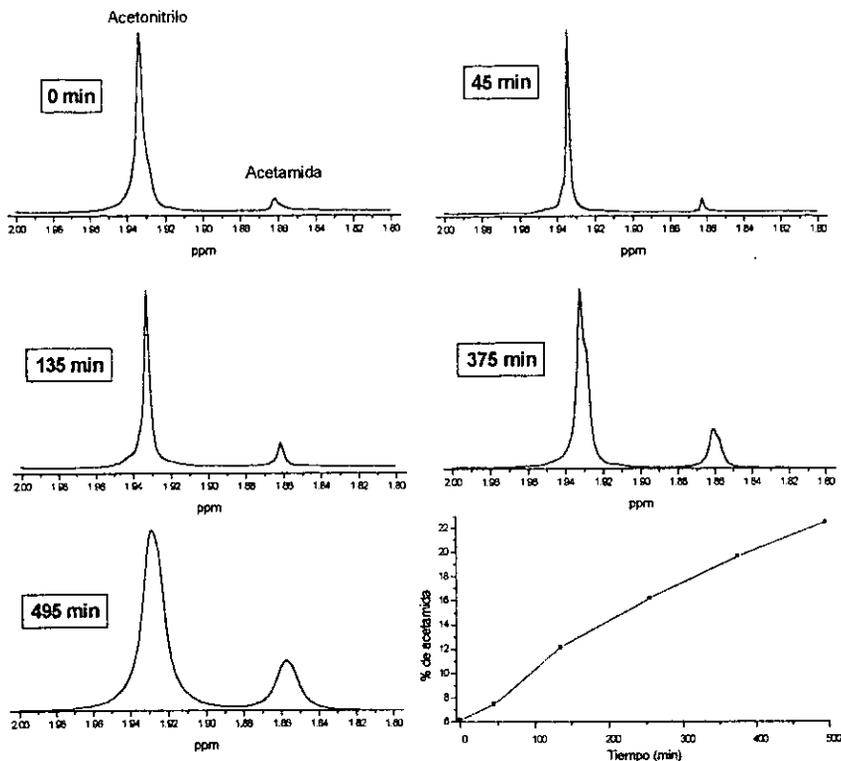


Figura 31. Monitoreo por RMN ^1H de la hidratación de acetonitrilo a 160°C , $\text{pH}=12$ y concentración $5 \cdot 10^{-4}$ M del compuesto $[\text{Ru}(\text{Cys})_2(\text{OH}_X)_n]$.

Aquí se puede observar más claramente como el complejo $[\text{Ru}(\text{Cys})_2(\text{OH}_X)_n]$ es altamente selectivo, puesto que prácticamente no se observa la producción de ácido acético, el cuál comienza a aparecer pero es mínima con respecto a la conversión de acetamida, por esta razón se dice que es muy selectiva. Esto se observa mejor si hacemos una ampliación del último espectro de RMN ^1H , la cuál se muestra en la figura 32.

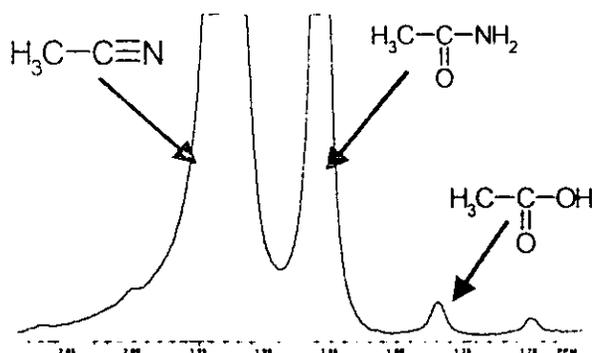
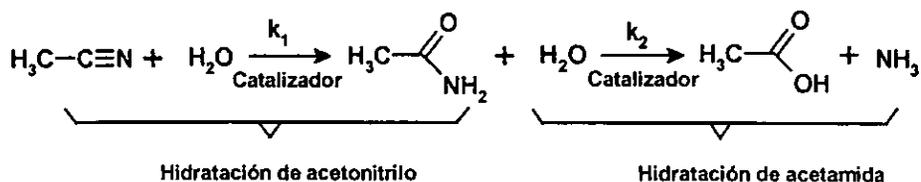
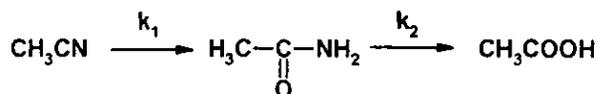


Figura 32. Expansión del espectro de RMN ^1H de la reacción de hidrólisis del a acetonitrilo a 160°C

Para hacer el tratamiento cinético de los datos obtenidos, se consideró un esquema cinético simple, donde el acetonitrilo reacciona con una molécula de agua para producir una molécula de acetamida y esta a su vez puede reaccionar con otra molécula de agua para producir ácido acético y amoniac. Este esquema se puede apreciar a continuación:



Para determinar las constantes de velocidad se tiene que recurrir a una aproximación para poder obtener un modelo cinético fácilmente integrable. Puesto que la concentración de agua en las condiciones estudiadas no varía significativamente debido a que esta en un gran exceso se puede simplificar el sistema a un modelo simple de reacciones consecutivas, como se muestra en el siguiente esquema:



Obteniendo la ley de velocidad para este esquema de reacción y haciendo la integración correspondiente se obtienen las siguientes ecuaciones:

$$[CH_3CONH_2] = [CH_3CN]_0 \frac{k_1}{k_2 - k_1} (e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t})$$

$$[CH_3COOH] = [CH_3CN]_0 \left(1 + \left(\left(\frac{1}{k_1 - k_2} \right) (k_2 (e^{-k_1 t}) - k_1 (e^{-k_2 t})) \right) \right) \right)$$

Los valores de las constantes cinéticas se obtienen al hacer un ajuste no-lineal de los datos obtenidos experimentalmente sobre las ecuaciones antes descritas. El método utilizado para el ajuste es el Marquardt, implementado en el programa *origin V5.0* de Microcal. Estos datos se ajustan bien a la ecuación que representa la concentración de acetamida en función del tiempo, esto se puede observar en la figura 33, aunque los valores de k_2 para la segunda etapa de la reacción no se pueden determinar de forma muy precisa, debido a que la formación de ácido acético en esas condiciones apenas es apreciable y no es posible seguir la reacción más de 12 horas por limitaciones de uso de equipo. Pero el valor de k_1 es aceptable.

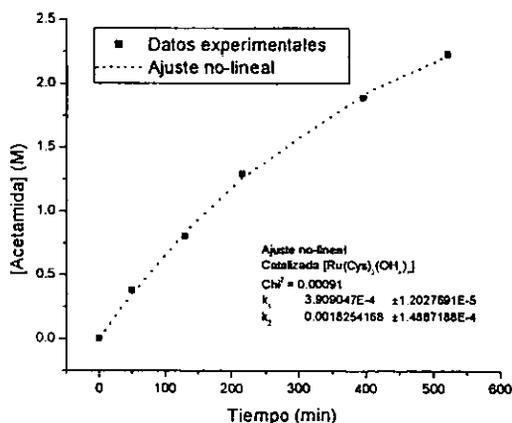


Figura 33. Ajuste no-lineal de la reacción de hidrólisis de acetonitrilo catalizada con el complejo $[Ru(Cys)_2(OH)_2]$ a $130^\circ C$.

Los valores de k_1 obtenidos de los ajustes no lineales a diferentes valores de temperatura se muestran en la tabla 13, los cuales se emplean para obtener la E_a , utilizando el modelo de Arrhenius

Tabla 13. Valores de la constante de velocidad de formación de acetamida a diferentes temperaturas.

T (°K)	k_1 (min ⁻¹) * 10 ⁻⁴
120	2.30
130	3.90
140	7.0
150	11.4
160	11.9

La ecuación de Arrhenius:

$$k = A e^{-E_a/RT}$$

Se puede poner de forma lineal:

$$\ln k = \ln A - E_a / RT$$

De esta forma, haciendo el ajuste por mínimos cuadrados de los datos experimentales a esta ecuación, se obtiene el valor de la energía de activación. Esta gráfica se muestra en la figura 34.

ESTA TEXIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

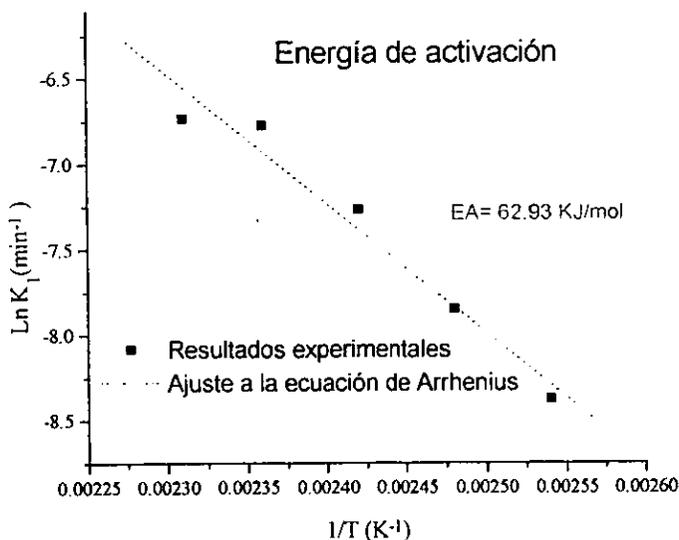


Figura 34. Representación del ajuste de mínimos cuadrados para la ecuación de Arrhenius. Obtención de Ea.

Como se puede ver, el complejo $[\text{Ru}(\text{Cys})_2(\text{OH}_x)_n]$ sigue la ley de Arrhenius para una cinética de reacción, esto es, que conforme se aumento la temperatura el compuesto mostró mayor actividad, al haber mayor producción de acetamida y el comienzo de formación de ácido acético. Se puede observar en la tendencia de los resultados, que cuando se aumenta más la temperatura ($>160^\circ\text{C}$) se tendrá una mayor producción de acetamida, pero el complejo mostrará menor selectividad, puesto que la producción de ácido acético también será mayor.

El valor de Ea para la reacción de hidratación de acetonitrilo con el complejo $[\text{Ru}(\text{Cys})_2(\text{OH}_x)_n]$, es de 62.93 KJ/mol. Este valor es bueno en comparación con compuestos similares reportados⁶⁹, es casi 2 veces menor para este tipo de reacciones en las condiciones empleadas. Confirmando así que este complejo funciona muy bien como catalizador para la reacción de hidratación de acetonitrilo.

Para saber el comportamiento catalítico del compuesto estudiado en función de su concentración, se hizo una prueba aumentando la concentración de catalizador a 10^{-3} M, y se encontró el resultado esperado, el aumento de la actividad catalítica, pero disminuye la selectividad, ya que la aparición de ácido acético es detectable después de la primera hora de reacción. También se hicieron experimentos para saber el efecto de la presión de aire en el curso de la reacción y se encontró que esta no depende de la presión.

6. CÁLCULOS TEÓRICOS.

Con el fin de entender algunas de las propiedades mostradas por los complejos estudiados, se realizaron estudios teóricos con el fin de determinar algunas propiedades electrónicas y tratarlas de correlacionar con las propiedades físicas y químicas. En particular, el comportamiento más notorio es la diferencia de actividad entre los complejos con tiometalatos y los complejos con cisteína, ya que estos últimos mostraron mayor actividad catalítica en la reacción de hidratación de acetonitrilo a una menor temperatura.

Como se mencionó anteriormente, se intentó por diversos métodos obtener monocristales con el fin de determinar la estructura de los complejos preparados. Como esto no fue posible, se calculó para los complejos cisteínicos la estructura más probable utilizando mecánica molecular con el campo de fuerzas MM2. Debido a que el cálculo mediante mecánica molecular es muy burdo, solo se tomo como primera aproximación de la estructura más probable. El refinamiento de la estructura se realizó haciendo la optimización de geometría utilizando el método semiempírico ZINDO, ya que este contempla los parámetros adecuados para metales de transición. En la figura 35 se muestra la estructura calculada para el complejo $[\text{Ru}(\text{Cys})_2(\text{OH}_x)_n]$:

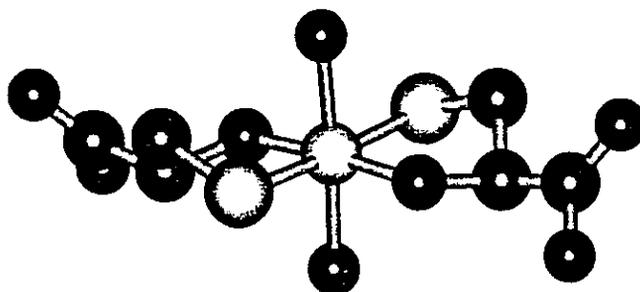


Figura 35. Estructura más probable calculada con ZINDO para el complejo $[\text{Ru}(\text{Cys})_2(\text{OH}_x)_2]$ (la figura no muestra los hidrógenos por simplicidad).

Para determinar la modificación de las propiedades electrónicas y estructurales de este complejo cuando ocurre una sustitución de ligantes en posición axial se hizo el cálculo de optimización de estructura cuando los grupos axiales corresponden a moléculas de

acetonitrilo coordinadas. En la siguiente figura se muestra la estructura optimizada con acetonitrilo:

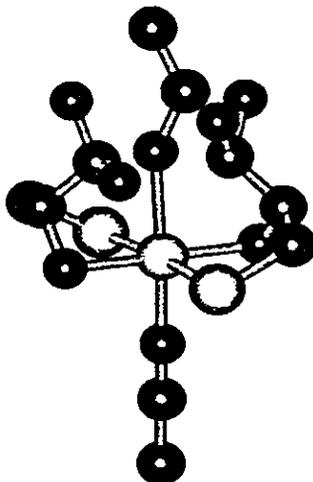


Figura 36. Estructura más probable del complejo $[\text{Ru}(\text{Cys})_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$ calculada con el método ZINDO

Como se puede observar en la figura 36, la sustitución de ligantes por acetonitrilo conduce a una geometría diferente, la interacción del ligante acetonitrilo con los grupos carboxilato de la cisteína es muy alta, la distancia entre el oxígeno del carboxilato y el carbono del nitrilo es de 1.41\AA , esto quiere decir que hay un enlace químico formal entre estos dos átomos según el cálculo semiempírico.

La interacción de los carboxilatos con el acetonitrilo es únicamente por uno de los ligantes axiales, la otra molécula del acetonitrilo no tiene interacción alguna de acuerdo al resultado encontrado en este cálculo. Esto nos da oportunidad de analizar el efecto de la coordinación y de la coordinación e interacción del carboxilato sobre el grupo nitrilo. En la figura 37, se pueden observar las cargas calculadas para cada uno de estos átomos:

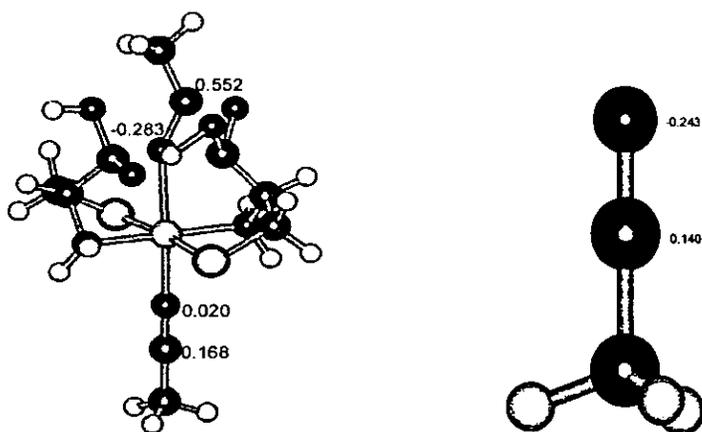


Figura 37. Cargas eléctricas atómicas calculadas para el $[\text{Ru}(\text{Cys})_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$ y el acetonitrilo.

En la figura 37, encontramos que la interacción del carboxilato con el nitrilo coordinado hace que la carga del carbono del grupo nitrilo sea muy positiva con respecto al acetonitrilo coordinado sin interacción del carboxilato y al acetonitrilo sin coordinar. El aumento de carga positiva hace que este carbono sea mucho más susceptible de un ataque por un nucleófilo. De forma similar, el nitrógeno de esta misma molécula disminuye mucho su carga haciéndolo más susceptible de un ataque por un electrófilo. Como en el medio de reacción mayoritariamente hay agua alrededor del complejo, es factible que el electrófilo sea el H^+ y el nucleófilo el grupo OH^- . Este fenómeno no es desconocido⁸⁸ y se conoce generalmente en catálisis como asistencia general ácido-base.

Es posible que por el fenómeno de asistencia ácido-base de los grupos carboxilato, sea menor la energía de activación para los complejos con cisteína que para los complejos con tiometalatos, ya que estos últimos compuestos solamente presentan el efecto de la coordinación y no el de la asistencia ácido-base.

7. CONCLUSIONES.

Se prepararon y caracterizaron cuatro complejos bimetalicos nuevos $[\text{MoS}_4\text{Ni}(\text{DET})(\text{H}_2\text{O})]$, $[\text{MoS}_2\text{O}_2\text{Ni}(\text{DET})(\text{H}_2\text{O})]$, $[\text{MoS}_4\text{Co}(\text{DET})(\text{H}_2\text{O})]$, $[\text{MoS}_2\text{O}_2\text{Co}(\text{DET})(\text{H}_2\text{O})]$ los cuales no habian sido informados previamente en la literatura. Se probaron como catalizadores para la reaccion de hidratacion del acetonitrilo y se encontro que muestran actividad a temperaturas mayores a 220°C .

Se prepararon y caracterizaron los complejos cisteinicos $[\text{Co}(\text{Cys})_2(\text{OH}_x)_n]$, $[\text{Ru}(\text{Cys})_2(\text{OH}_x)_n]$ y $[\text{Zn}(\text{Cys})_2]$, y se ensayaron en la reaccion de hidrolisis de acetonitrilo como catalizadores.

Los complejos con cisteina mostraron una mejor actividad en cuanto a temperatura respecto a los complejos bimetalicos.

El complejo $[\text{Ru}(\text{Cys})_2(\text{OH}_x)_n]$, resulta ser el catalizador mas eficiente y selectivo en la reaccion de hidratacion de acetonitrilo al dar como producto de hidrolisis la acetamida y cantidades apenas apreciables de acido acetico en las condiciones estudiadas. La energia de activacion para este proceso es aproximadamente 2 veces menor que complejos de rutenio informados en la literatura.

De acuerdo a los calculos teoricos es probable que la mayor actividad de los complejos con cisteina con respecto a los que tienen tiometalatos coordinados sea debida a la asistencia acido-base que proporciona el ion carboxilato de la cisteina al acetonitrilo coordinado, facilitando de esta manera la formacion de la acetamida.

BIBLIOGRAFIA.

1. Ken-Ichi Watanabe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **32**, (1964), 1280-2.
2. Fujio Matsuda, *Chemtech*, (1977), 306-8.
3. Sugiyama K., Miura H., Sekiwa H., Nakano Y. and Matsuda T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **59**, (1986), 2983.
4. Breslow R., and Schmir M., *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, (1971), 4960.
5. Zanella A.W and Ford C.Peter. *Inorganic Chemistry*, **14**, (1975), 42.
6. Kwang-Ting Liu, Mei-Hsiu Shih, Hsiau-Wen Huang and Chia-Juei Hu. *Synthesis Communications*, (1988), 715.
7. Breuilles, R. Leclerc and D.Uguen. *Tetrahedron Letters*, **35**, (1994), 1401.
8. Petra Hönicke-Schmidt and Manfred P.Schneider. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1990), 648.
9. Jung Hee Kim, James Britten and Jik Chin. *J. Amer. Chem. Soc.*, **115**, (1993), 3618.
10. Bennett M.A., Robertson G.B., Whimp P.O. and Yoshida T., *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, (1973), 3030.
11. Pinnell D., Wright G.B. and Jordan R.B., *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, (1972), 6104.
12. Buckingham D.A., Keene F.R. and Sargeson A.M., *Inorg. Chem.*, **16**, (1977), 1910.
13. Jensen C.M. and Trogler W.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, (1986), 723.
14. Lippert B., Erxleben A., and Mitikainen I., *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, (1994), 3667.
15. Subhas Bose and Syed M. Baquer. *Synthetic Communications*, **27**, (1997), 3119.
16. Nagasawa T., Ryuno K. and Yamada H. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **139**, (1986), 1305.
17. Yukio Sugiura, June Kuwahara, Nagasawa T. and Yamada H., *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, (1987), 5848.
18. Mark A. Cohen, Janette Sawden and Nicholas J. Turner. *Tetrahedron Letters*, **31**, (1990), 7223.
19. Jun Honda, Kandori H., Nagamune T., Shichida Y., Sasabe H. and I. Endo, *Biochem.*, **33**, (1994), 3577.
20. Mark J. Nelson, Haiyong Jin, Ivan M. Turner, Geoffrey Grove et al. *J. Amer. Chem. Soc.*, **113**, (1991), 7072.
21. Thomas Beissel, Kai Silke Bürger, Gottfried Voigt and Alfred X. Trautwein. *Inorganic Chemistry*, **32**, (1993), 124.
22. Haiyong Jin, Ivan M. Turner, M.J. Nelson, Ryszard J. Gurbiel, P.E. Doan and B.M.Hoffman. *J. Amer. Chem. Soc.*, **115**, (1993), 5290.
23. Huang, W., J. Jia, J. Cummings, M. Nelson, G. Schneider and Y. Lindqvist. *Structure*, **5**, (1997), 691.
24. Jun Honda, Nagaemune T., Teratani Y., Hirata A., Sasabe H. and Endo Y., *Annals New York Academy of Sciences*, **673**, (1992), 29.
25. Kobayashi M., Nishiyama M., Nagasawa T., Horinouchi S., Beppu T. and Yamada H., *Biophysica et Biochimica Acta*, **1129**, (1991), 23.
26. Nagasawa T., Takeuchi K. and Yamada H., *Eur. J. Biochem.*, **196**, (1991), 581.
27. Nagasawa T., Takeuchi K., Nardi-Dei V., Mihara Y. and Yamada H., *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **34**, (1991), 783.
28. Ramakrishna C. and Desai J.D., *Biotechnology Letters*, **14**, (1992), 827.
29. M.J. Kendrick. *Metals in biological systems*. Ellis Horwood, England, 1992.
30. J. J. R. Fraústo da Silva and R. J. P. Williams. *The biological chemistry of the elements*. Clarendon Press-Oxford, Gran Bretaña, 1991.

31. Wieghardt K., Beissel T., Bürger K.S. and Voigt G., *Inorg. Chem.*, **32**, (1993), 124.
32. Sakurai H., Tsuchiya K and Migita K. *Inorg. Chem.*, **27**, (1988), 3879.
33. Carrano C.J., Carrano M.W., Sharma K., Backes G. and Sanders-Loher J., *Inorg. Chem.*, **29**, (1990), 1865.
34. Steven C. Shoner, David Barnhart and Julie Kovacs. *Inorganic Chemistry*, **34**, (1995), 4517.
35. Steven C. Shoner, David Barnhart, Julie Kovacs, J.J. Ellison, A.Nienstedt and J.A. Cowen. *J. Amer. Chem. Soc.*, **120**, (1998), 5691.
36. Robert C. Scarrow, B.S. Strickler, S.C. Shoner, D. Barnhart, J. Kovacs, J.J. Ellison, J.G. Cummings and M.J. Nelson. *J. Amer. Chem. Soc.*, **120**, (1998), 9237.
37. Dirk Schweitzer, J. Kovacs, J.J. Ellison, S.C. Shoner and Scott Lovell. *J. Amer. Chem. Soc.*, **120**, (1998), 10996.
38. Ju Sik Hwang and Ho Nam Chang, *Biotechnology and Bioengineering*, **34**, (1989), 380.
39. Müller A. and Diemann E., *Comprehensive Coordination Chemistry*, Chap. 16.1, Pergamon Press, United Kingdom, (1987).
40. Müller A. and Krebs B., *Sulfur, in Studies in Inorganic Chemistry 5*, Elsevier, Netherlands, (1984).
41. Müller A., *Polyhedron*, **5**, (1986), 323.
42. Müller A. and Diemann E., *Coord. Chem. Rev.*, **10**, (1973), 71.
43. Müller A., Diemann E. und Krishna Rao V.V., *Chem. Ber.*, **103**, (1971), 2961.
44. Müller A., Diemann E. und Rande A.C., *Zeit Anorg. Allgem. Chem.*, (1970), 258.
45. McDonald J.W., Friesen G.D., Rosenhein L.D. and Newton W., *Inorg. Chimica Acta*, **72**, (1983), 205.
46. Sonny C. Lee, Jiguo Li, Mitchell J.C. and Holm R.H., *Inorg. Chem.*, **31**, (1992), 4333.
47. Müller A., Diemann E., Jostes R. and Bögge H., *Angew. Chem. Int Ed.*, **20**, 934-955, (1981).
48. Sheng Tianlu, Shaowu Du and Xintao Wu., *Polyhedron*, **12**, (1993), 111.
49. Ewdd A.G., O'Connor M.J., Snow M.R., et al, *Inorg. Chim. Acta.*, **54**, (1981), L131.
50. Wie-Hin Pan, Harmer M.A., Halbert T.A. and Stiefel E.I., *J. Am. Chem Soc.*, **106**, (1984), 459.
51. Breyse M., Guillard C., Eltzner W., Lacroix M. and Vrinat M, *Polyhedron*, **5**, (1986), 203.
52. Siedle A.R., Hubbard C.R., Mighell A.D., Doherty R.M. and Stewart J.M., *Inorg. Chim. Acta.*, **38**, (1980), 197.
53. Coucouvanis D., Simhon E.D., Swenson D. and Baenzinger N.C., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, (1979), 361.
54. Averill B.A., and Tieckelmann R.H., *Inorg. Chim. Acta.*, **46**, (1980), L35.
55. McDonald J.W., Botao Zhuang and Newton W.E., *Inorg. Chim. Acta.*, **77**, (1983), L221.
56. Broomhead J.A., Dilworth J.R., Hutchinson J. and Zubieta J., *Cryst. Struct. Commun.*, **11**, (1982), 1701.
57. Garner D., Acott S.R., and Nicholson J.R., *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, (1983), 713.
58. Tanaka T., Tanaka K. and Morimoto M., *Inorg. Chim. Acta.*, **56**, (1981), L61.
59. Potvin C., Manoli Jean-Marie, Sécheresse F. and Marzak S., *Inorg. Chim. Acta.*, **134**, (1987), 9.
60. Potvin C., Manoli Jean-Marie and Sécheresse F., *Inorg. Chim. Acta.*, **168**, (1990), 137.
61. Stiefel E.I., Greaney M.a., Coyle C.L., Harmer M.A. and Jordan A., *Inorg. Chem.*, **28**, (1989), 912.

62. McDonald J.W. and Rosenhein L.D., *Inorg. Chem.*, **26**, (1988), 3414.
63. Ruiz J., Rodríguez V., López G., Chaloner P.A. and Hitchcock P.B., *J. Organom. Chem.*, **493**, (1955), 77.
64. Rauchfuss T.B., Wilson S.R. and Howard K.E., *Inorg. Chem.*, **29**, (1990), 4385.
65. Coucouvanis D., Toupadakis A. and Hadjikyriacou A., *Inorg. Chem.*, **27**, (1988), 3273.
66. Coucouvanis D., Toupadakis A., Lane J.D., Koo S.M., Kim C.G. and Hadjikyriacou A., *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, (1991), 5271.
67. - Coucouvanis D., Toupadakis a., Sang-Mann Koo and Hadjikyriacou a., *Polyhedron.*, **8**, (1989), 1705.
68. Jesús Gracia Mora and David Diaz. *Transition Met. Chem*, **23**, (1998), 57.
69. Gracia Mora Jesús. *Tesis de Doctorado en Ciencias Químicas*. UNAM, México D.F., (1997).
70. Zanello P., *Coord. Chem. Rev.*, **87**, (1988), 1.
71. Talit Ghaffar and Adrian W. Parkins. *Tetrahedron Letters*, **36**, (1995), 8657.
72. Burgmayer S.J.N. and Stiefel E.I., *J. Chem. Ed.*, **62**, (1985), 943.
73. Rajagopalan K.V., *Advances in enzymology*, De, Meistner, **64**, (1991), John Wiley & Sons, USA.
74. Spence J.T., *Coord. Chem Rev.*, **48**, (1983), 59.
75. Holm R.H., *Chem. Rev.*, **87**, (1987), 1401.
76. Reynolds J.G., *Chemistry & Industry*, **19**, (1991), 570.
77. Somorjai G.A., Prins R. and De Beer V.H.J., *Catal. Rev. Sci. Eng.*, **31**, (1989), 1.
78. Breyse M., Guillard C., Boutarfa N., Lacroix M. and Vrinat M, *J Catal.*, **120**, (1989), 473.
79. Breyse M., Guillard C., Boutarfa N., Lacroix M. and Vrinat M, *J Catal.*, **135**, (1992), 304.
80. Rakowski DuBois M., *Chem. Rev.*, **89**, (1989), 1.
81. Gracia Mora, Tesis de Maestría en Ciencias, UNAM, México D.F., (1993).
82. Ruiz R.L. *Polyhedron*, en prensa.
83. Zanello P., *Coord. Chem. Rev.*, **83**, (1988), 199.
84. Marcel Dekker. *Metal Ions in Biological System*, **9**, (1974), pp. 77-101.
85. Greenstein P.J. and Winitz M. *Chemistry of the Aminoacids*. Krieger Publishing Co. USA, 1961, pp. 639-55.
86. Nakamishi K. and Solomon P.H., *Infrared Absorption Spectroscopy*, 2nd Ed., Holden-Day Inc., USA. (1977)
87. Nakamoto K., *Infrared and Ramun Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, 4th Ed., John Wiley & Sons, USA, (1986)
88. Jencks, William P. *Catalysis in chemistry and enzymology*. Dover publications, Inc. New York, 1987