



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**ACTIVIDAD FOSFOESTEROLÍTICA DE ESPECIES HIDROXO
DE Ce(IV) GENERADAS EN SOLUCIONES NEUTRAS**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. ANA LAURA MALDONADO HERMENEGILDO



TUTOR: DR. ANATOLI K. IATSIMIRSKI

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



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:

Presidente:	Dr. Moukhamed Tlenkopatchev A.
Primer Vocal:	Dr. Vladimir Basiuk Evdokimenko
Segundo Vocal:	Dr. Rafael Moreno Esparza
Tercer Vocal:	Dr. Guillermo Mendoza Díaz
Secretario:	Dra. Laura María Gasque Silva
Primer Suplente:	Dr. Hugo Morales Rojas
Segundo Suplente:	Dra. Verónica García Montalvo

Lugar donde se desarrolló el tema:

Lab 213

Departamento de Química Inorgánica

División de Estudios de Posgrado

Facultad de Química

Universidad Nacional Autónoma de México

Asesor del Tema

Dr. Anatoli K. Iatsimirski

Sustentante

Q. Ana Laura Maldonado Hermenegildo

México D. F., Junio de 2007

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

A la División de Estudios de Posgrado de la facultad de Química de la UNAM.

Al CONACYT (MÉXICO) y a la DGEP-UNAM por las becas otorgadas para el desarrollo de este trabajo.

Al programa de apoyo a los estudios de posgrado (PAEP) 2004 por el apoyo económico brindado para asistir al congreso internacional ICC36.

A DGAPA por el apoyo para realizar este trabajo mediante el proyecto PAPIIT IN 204805.

Un agradecimiento muy especial al Dr. Anatoli Iatsimirski por contribuir a mi formación académica y el apoyo brindado para la realización de esta tesis.

A la Dra. Barbara Gordillo y el Dr. Guillermo Mendoza, por sus valiosas sugerencias y comentarios durante el desarrollo de este trabajo.

A todos los miembros del Jurado por sus valiosas sugerencias y correcciones en el desarrollo de este manuscrito.

A la USAI-FQ-UNAM, especialmente a la M. C. Rosa Isela del Villar, a la Q. Maricela Gutierrez y a la Q. Georgina Duarte, por las facilidades prestadas en la obtención de los espectros de RMN, IR y análisis elemental.

Con Mucho Cariño:

A Mis Padres,

Mis Hermanos,

Mi Amado Esposo

Y Mis Tesoros:

Laura Susana y Marcos Alberto

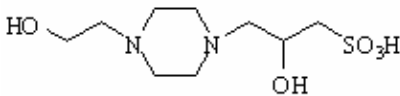
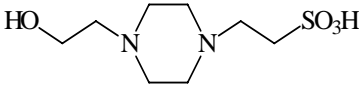
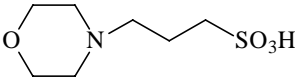
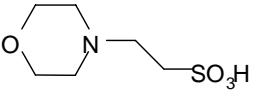
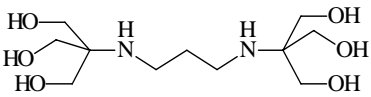
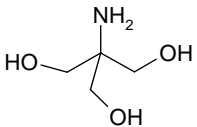
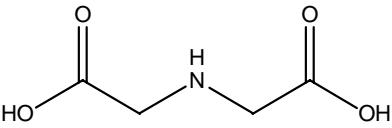
Indice

I.	Glosario de términos, abreviaturas, estructuras de ligantes y sustratos	
II.	Resumen	
III.	Abstract	
1	<i>INTRODUCCIÓN</i>	1
2	<i>ANTECEDENTES</i>	4
2.1	Ésteres fosfato	4
2.2	Mecanismos de catálisis propuestos para la hidrólisis de ésteres fosfato.	6
2.3	Diseño de nucleasas artificiales	12
2.4	Actividad catalítica de cationes metálicos tetravalentes en la hidrólisis de ésteres fosfato	21
2.5	Cerio (III) y (IV)	28
3	<i>ENCUADRE TEMÁTICO</i>	35
3.1	Objetivo general	35
3.2	Objetivos particulares	35
3.3	Hipótesis	35
4	<i>RESULTADOS Y DISCUSIÓN</i>	36
4.1	Estudios cinéticos con el compuesto $(\text{NH}_4)_2[\text{Ce}(\text{NO}_3)_6]$	36
4.1.1	Estudio cinético del sistema Ce(IV)-butandiona monoxima	43
4.1.2	Estudio cinético del sistema Ce(IV)-Imidazol	47
4.1.3	Estudio cinético del sistema Ce(IV)-Amikacina	57
4.1.4	Estudio cinético del sistema La-Amik	60
4.2	Estudios cinéticos con la sal $\text{Ce}(\text{NO}_3)_3$	64
4.2.1	Estudio cinético para el sistema 1 (Ce(IV)-imidazol)	65
4.2.2	Estudio cinético para el sistema 2 (Ce(IV)-ácido picolínico)	69
4.3	Complejo $\text{Ce}(\text{mimosina})_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ sintetizado en medio acuoso	70

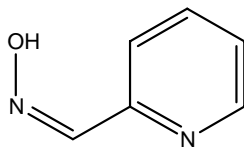
4.4 Estudios cinéticos con complejos sintetizados en medios no acuosos	75
4.4.1 El compuesto $\text{Ce}(\text{fen})_2(\text{NO}_3)_2\text{O}$	76
4.4.2 El compuesto $\text{Ce}(\text{BTP})_2(\text{NO}_3)_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$	80
4.4.3 El compuesto $\mu\text{-di-O-[Ce(Tris)(NO}_3\text{)(OH)]}_2$	90
5 <i>APORTACIONES, CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS</i>	93
6 <i>PARTE EXPERIMENTAL</i>	96
6.1 Reactivos	96
6.1.1 Reactivos	96
6.1.2 Disoluciones estandar	96
6.1.3 Equipo	96
6.2 Técnicas empleadas	97
6.2.1 Análisis cuantitativo	97
6.2.2 Espectroscopia de absorción en el infrarrojo	97
6.2.3 Resonancia magnética de ^1H	97
6.2.4 Difracción de rayos-X de monocristal	97
6.2.5 Mediciones magnéticas	97
6.2.6 Mediciones cinéticas	98
6.3 Síntesis	
6.3.1 Síntesis del compuesto $\text{Ce}(\text{mimosina})_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (1)	98
6.3.2 Síntesis del compuesto $\text{Ce}(\text{fen})_2(\text{NO}_3)_2(\text{OH})_2$ (2)	98
6.3.3 Síntesis del compuesto $\text{Ce}(\text{BTP})_2(\text{NO}_3)_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ (3)	99
6.3.4 Síntesis del compuesto $\mu\text{-di-O-[Ce(Tris)(NO}_3\text{)(OH)]}_2$ (4)	99
6.4 Estudio cinético	100
6.5 Estudio potenciométrico	101
7 <i>APÉNDICE</i>	103
7.1 Espectros de infrarrojo	103
7.2 Espectros de RMN H	105
7.3 Datos cristalográficos	109

7.4	Derivación de las ecuaciones que se emplearon para realizar los ajustes de los datos experimentales cinéticos.	112
7.4.1	Ecuación de velocidad de primer orden	112
7.4.2	Ecuación de velocidad para reacciones consecutivas	112
7.5	Derivación de las ecuaciones que se obtuvieron al realizar un análisis global de los resultados cinéticos.	114
7.5.1	Para el compuesto 3 pH 7.9	114
7.5.2	Para el compuesto 3 pH 5.8	115
8	<i>PUBLICACIÓN Y PRESENTACIONES EN CONGRESOS.</i>	116

I Glosario de términos, abreviaturas y estructuras del ligantes y sustratos

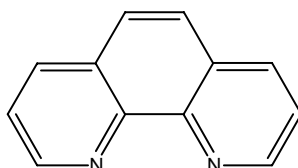
ADN	Ácido desoxirribonucleíco
ARN	Ácido ribonucleíco
HEPPSO	[2-hidroxietil]piperazina-N'-[ácido-2'-hidroxipropansulfónico]
	
HEPES	N-[2-hidroxietil]piperazina-N'-[ácido-2-etanosulfónico]
	
MOPS	3-[N-morfolino]ácido propanosulfónico
	
MES	4-[N-morfolino]ácido etanosulfónico
	
BTP	1,3-bis[tris(hidroximetil)metilamino]propano (BISTRIS propano)
	
Tris	Tris(hidroximetil)aminometano
	
IDA	Ácido Iminodiacético
	

Piridil-2-aldoxima



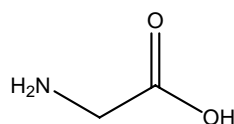
fen

o,o-Fenantrolina



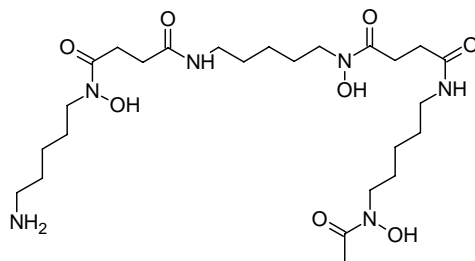
Gly

Glicina



DFOM

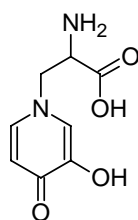
Desferroxiamina



mimosina

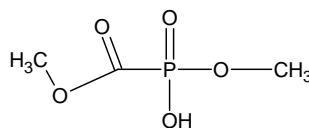
Ácido

L-2-amino-3-(3-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidro-1-piridinil)propanoico

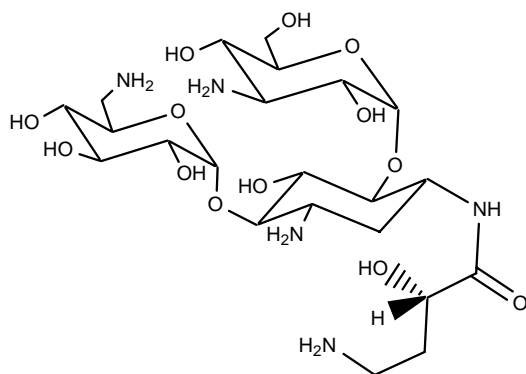


DMPF

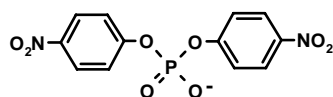
Dimetilfosfonoformiato



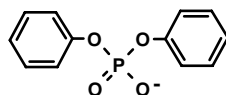
Amikacina 4-Amino-N-[5-amino-2-(4-amino-3,5-dihidroxi-6-hidroxi-metil-tetraidro-pirano)-4-(6-aminometil-3,4,5-tridroxi-tetraidro-pirano)-3-hidroxi-ciclohexil]-2-hidroxi-butiramida



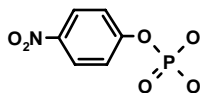
BNPP Bis(p-nitrofenil)fosfato



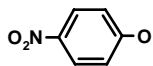
DPP Difenilfosfato



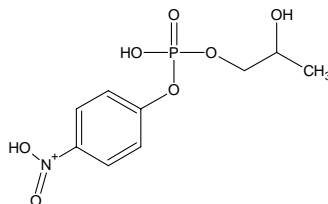
NPP Nitrofenilfosfato



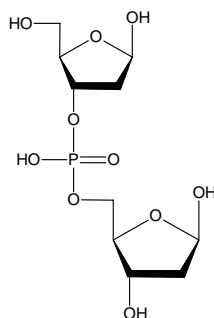
NP Nitrofenol



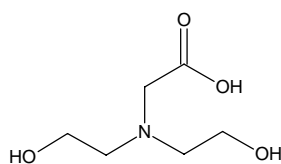
HPNPP 2-hidroxi-propil-p-nitrofenilfosfato



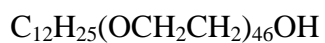
dApdA 2'-desoxiadenil-(3'-5')-2'-desoxiadenosina



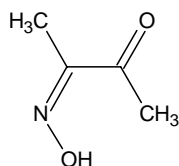
Bicina di(hidroxietyl)glicina



Brij-35 polyoxietilen(23)lauriléter



2,3-butonodiona monoxima



k_{obs} constante de velocidad observada de primer orden

$\text{S}_{\text{N}}1$ sustitución nucleofílica, mecanismo monomolecular

$\text{S}_{\text{N}}2$ sustitución nucleofílica, mecanismo bimolecular

II. Resumen

El empleo de $(\text{NH}_4)_2[\text{Ce}(\text{NO}_3)_6]$ disuelto en acetonitrilo como precursor de especies hidroxilo de Ce(IV), permite obtener disoluciones estables en medios acuosos, neutros utilizando imidazol como amortiguador. Estas disoluciones presentan una mucha actividad catalítica en la hidrólisis de BNPP (k_{obs} hasta 0.015 s^{-1} a 25°C en presencia de 0.6 mM Ce(IV)). La cinética de la reacción de hidrólisis catalítica es de segundo orden con respecto a Ce(IV) e independiente del pH en el intervalo de 5 a 8 y se propone que la especie activa es $\text{Ce}_2(\text{OH})_7^+$.

Con la finalidad de estabilizar la especie activa se emplearon diferentes ligantes y se sintetizaron nuevos compuestos de coordinación en un disolvente orgánico, estos compuestos al disolverlos en agua sirven como precursores de especies hidroxilo activas. Este hallazgo resultó ser exitoso, ya que las disoluciones de Ce(IV) obtenidas de esta manera tienen mucha actividad catalítica y mayor estabilidad que permite su caracterización mediante titulación potenciométrica.

Se describe la síntesis de cuatro nuevos compuestos de Ce(IV): $[\text{Ce}(\text{mimosina})_4]$, $[\text{Ce}(\text{fen})_2\text{O}(\text{NO}_3)_2]$, $[\text{Ce}(\text{Tris})\text{O}(\text{NO}_3)(\text{OH})]$ y $[\text{Ce}(\text{BTP})_2(\text{NO}_3)_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ así como su caracterización por técnicas analíticas y espectroscópicas. Tres de estos compuestos se hidrolizan en agua produciendo especies polinucleares de Ce(IV) oxo e hidroxilo con alta actividad catalítica en la hidrólisis de fosfodiésteres.

Estudios potenciométricos de $[\text{Ce}(\text{BTP})_2(\text{NO}_3)_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ revelan la formación de especies $\text{Ce}_4(\text{OH})_{15}^+$ a pH mayor de 7; cuando se disminuye el pH de 7 a 5, la especie anterior se protona y forma las especies $\text{Ce}_4(\text{OH})_{14}^{2+}$ y $\text{Ce}_4(\text{OH})_{13}^{3+}$. Se observa como la actividad catalítica aumenta rápidamente al tener especies con mayor carga positiva.

Se propone un mecanismo de reacción catalítica en presencia de estas especies activas, el cual involucra dos pasos, uno de primer orden y otro de segundo orden, donde como intermediario se forma un complejo entre una especie altamente cargada y el sustrato.

III. Abstract

Neutral aqueous solutions of cerium ammonium nitrate obtained by dilution of their acetonitrile standar solution with imidazole buffer show high catalytic activity in the hydrolysis of bis(*p*-nitrophenyl) phosphate (BNPP) (k_{obs} 0.015 s⁻¹ to 25°C with 0.6 mM Ce(IV)) and better reproducibility than other similar systems, but suffer from low stability. The kinetics of catalytic hydrolysis is second-order in Ce(IV), independent of pH in the range 5–8 and tentatively involves the Ce₂(OH)₇⁺ species as the active form.

Attempts to stabilize the active species by different types of added ligands failed, but the use of Ce(IV) complexes pre-synthesized in an organic solvent with potentially stabilizing ligands as precursors of active hydroxo species appeared to be more successful.

Four new Ce(IV) complexes: [Ce(mimosina)₄], [Ce(Phen)₂O(NO₃)₂], [Ce(tris)O(NO₃)(OH)] and [Ce(BTP)₂(NO₃)₄].2H₂O (BTP = bis-tris propane, 1,3-bis[tris(hydroxymethyl)methylamino]propane), were prepared by reacting cerium ammonium nitrate with the respective ligands in acetonitrile and were characterized by analytical and spectroscopic techniques.

Aqueous solutions of three of these complexes undergo rapid hydrolysis producing nearly neutral polynuclear Ce(IV) oxo/hydroxo species with high catalytic activity in BNPP hydrolysis. Potentiometric titrations of the solutions obtained from the complex with BTP revealed the formation of Ce₄(OH)₁₅⁺ species at pH >7, which are protonated affording Ce₄(OH)₁₄²⁺ and then Ce₄(OH)₁₃³⁺ on a decrease in pH from 7 to 5. The catalytic activity increases strongly on going to species with a higher positive charge.

The reaction mechanism involves first and second-order in catalyst paths as well as intermediate complex formation with the substrate for higher charged species.

1. INTRODUCCIÓN

La hidrólisis del esqueleto diéster fosfato de los ácidos nucleicos ADN y ARN es una investigación muy interesante ya que un catalizador de este proceso podrá tener aplicación directa en biología molecular como enzima de restricción.¹ O bien tendría efectos favorables ambientales ya que podrían aplicarse como agentes destoxicantes de pesticidas y armas químicas.²

Para facilitar los estudios de posibles catalizadores varios grupos de investigación emplean sustratos modelo. Un sustrato modelo muy común de ADN es el bis(p-nitrofenil)fosfato (BNPP), el cual es un sustrato activado, cromogénico.³ Su tiempo de vida media es de 2000 años a pH 7 y 25°C, al llevarse a cabo la reacción de hidrólisis, los productos son: nitrofenil fosfato (NPP), cuyo pKa es de 5.5 y nitrofenol (NP) con un pKa de 7. Dicha reacción es fácilmente monitoreada por espectroscopia de UV-Vis, ya que el nitrofenolato tiene un máximo de absorción a 400 nm y el nitrofenol a 305 nm.

En las últimas décadas varios grupos de investigación se han dado a la tarea de sintetizar enzimas artificiales, las cuales hidrolicen el enlace diéster fosfato. Se diseñaron una gran variedad de catalizadores en la hidrólisis de diéster fosfato, dichos catalizadores han sido tanto orgánicos como inorgánicos. Estos estudios han generado mucha información sobre los posibles mecanismos de acción de cada uno.

Entre 1992 y 1993 se encontró que los iones de los lantánidos actúan como catalizadores más activos de la hidrólisis de ADN y ARN.⁴ Los datos cinéticos muestran que cuando se emplean lantánidos, se tiene una mayor eficiencia en la hidrólisis de diésteres fosfato con respecto a los iones de metales alcalinos, alcalinotérreos o de transición. Así

¹ N. Boyle, V. K. Rajwanshi, M. Prhavc, G. Wang, P. Fagan, F. Chen. G. J. Ewing, J. L. Brooks, T. Hurd, J. M. Leeds, T. W. Bruice y P. D. Cook *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 2695-270

² a) F.M. Menger, L.H. Gan, E. Johnson, D.H. Durst, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 2800 b) R.A. Moss, K.Y. Kim, S. Swarup, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 788

³ a) H-J Schneider, J. Rammo, R. Hettich, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1993**, 32, 1716, b) R. Breslow, B. Zhang *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 7893 c) E. Kövari, R. J. Krämer *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 12704 d) P. Gomez-Tagle, A. K. Yatsimisky *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1998**, 2957

⁴ H-J Schneider, A.K. Yatsimirsky, in “*Metal ions in biological systems*” Ed. A. Siegel, **2003** Vol. 40 369-463

mismo se determinó que los metales con estados de oxidación altos, como Zr(IV),⁵ Th(IV)⁶ y Ce(IV),⁷ tienen la mayor actividad catalítica observada, esto es por tener un número de coordinación grande, ser más ácidos y más deficientes de electrones, lo que los hace interactuar más fuertemente con el sustrato.

A pesar de que el ion Ce(IV) es uno de los catalizadores más activos en la hidrólisis de ADN, por ser un catión tan ácido forma fácilmente hidróxidos poliméricos en forma de gel a pH fisiológico.⁸ Esta propiedad ha sido una limitación en la aplicación práctica de este catalizador.

Entre 1997 y 1998 se encontró que la interacción del Ce(IV) en forma de $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ con algunos derivados de azúcares tales como ribosa, xilosa y dextran, permite tener disoluciones con actividad catalítica a pH 7. Estos derivados de azúcares son neutros, por lo que la actividad de Ce(IV) no se ve afectada al formar un complejo con dichos azúcares.⁹ Otro intento de obtener sistemas homogéneos con Ce(IV) fue empleando disoluciones micelares de tensoactivos neutros en una combinación con ligantes hidrofóbicos.¹⁰ Sin embargo el tipo de especies activas de Ce(IV) en estos sistemas nunca se estableció.

Se realizaron experimentos enfocados en repetir algunos resultados de la literatura con el compuesto $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$. Se observó poca reproducibilidad de los parámetros de

⁵ E. Stulz; C. Leumann, *Chem Commun.*, **1999**, 239-240

⁶ R.A.Moss; J. Zhang; K. Braken *Chem. Commun.*, **1997**, 11,1639-1640

⁷ S. J Franklin, *Current Opinion in Chemical Biology* **2001**, 5:201-208

⁸ C. F Baes, R. E. Mesmer, "*The hydrolysis of cations*". Wiley-Interscience, New York, **1976**, 138-168

⁹ J. Sumoaka, A. Kajimura, M. Komiyama, *Carbohydr Res.* **1998** 309, 345-351

¹⁰ R. A. Moss, K. G. Ragunathan, *Chem. Commun.* **1998**, 1871.

velocidad encontrados, siendo frecuentemente imposible variar las condiciones de reacción (pH, temperatura, y concentraciones de los reactivos) sin observar grandes variaciones en la actividad catalítica publicada, o bien causar la formación de un precipitado.

El propósito de éste trabajo de Tesis es desarrollar sistemas catalíticos en disolución acuosa, neutra, reproducibles, con gran reactividad y estabilidad que permita determinar la composición de las especies activas con el ion Ce(IV) .

2. ANTECEDENTES

2.1 Ésteres fosfato

Los fosfatos son las sales del ácido fosfórico. Tienen en común un átomo de fósforo rodeado por cuatro átomos de oxígeno en forma tetraédrica (Fig. 2.1.1).

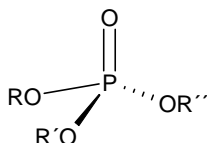


Figura. 2.1.1 Estructura del grupo fosfato

Los fosfatos más comunes son los ortofosfatos. Contienen el anión PO_4^{3-} . Los ortofosfatos se encuentran distribuidos en la naturaleza, sobre todo en forma de apatita y forman parte esencial de los dientes y huesos. También son compuestos indispensables en la formulación de los abonos minerales. Una cantidad suficiente de fósforo en forma de fosfato es esencial para el buen funcionamiento de seres vivos ya que interviene en los procesos bioquímicos más elementales. En experimentos con ratas y ratones no se han detectado efectos tóxicos con dosis de hasta varios gramos por kilo de animal. Los fosfatos forman una parte importante de la carga en las aguas residuales.

Los fosfatos orgánicos son ésteres del ácido fosfórico. Se sintetizan a partir de la reacción de $\text{O}=\text{PCl}_3$ con los alcoholes correspondientes en presencia de una base. Muchos de los ésteres resultantes son neurotóxicos y guardan una estrecha relación con algunos insecticidas.

Una razón importante para hidrolizar ésteres de fosfato es que éstos han sido utilizados como insecticidas y herbicidas. Debido a que los insecticidas son sistémicos en los vegetales, pues se absorben y distribuye en todo su sistema; además se ha encontrado que también son tóxicos para los mamíferos, por lo que en algunos países se han utilizado como armas químicas (agentes neurotóxicos).

Algunos ejemplos de insecticidas y agentes neurotóxicos son:¹¹

HETP: Este fue el primero en ser utilizado en agricultura (1942). Gracias al éxito obtenido con él, el desarrollo de insecticidas organofosforados creció de manera notable.



Figura. 2.1.2 Estructura del HETP

Paration: Reemplazó a HETP por ser más estable ante la hidrólisis, no muestra reactividad fosforilante *in vitro*. Toxicidad similar en insectos y mamíferos.

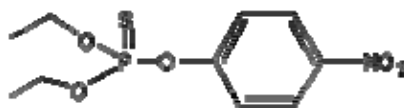


Figura. 2.1.3 Estructura del Paration

Paraoxon: Forma activa del paration, el cual se oxida en el organismo. Mucho más tóxico para mamíferos que para insectos.

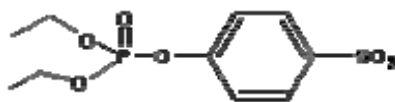


Figura. 2.1.4 Estructura del Paraoxon

Sarin: Creado en Alemania (1938) como insecticida y utilizado como arma química en la guerra de Iran-Irak y en los ataques terroristas de Japón 1994-1995.

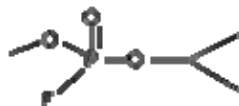


Figura. 2.1.5 Estructura del Sarin

El mecanismo de acción de los agentes neurotóxicos se puede describir a partir de un impulso nervioso en el que la acetilcolina es liberada al final del nervio y estimula al músculo o la glándula. La *acetilcolinesterasa* toma a la acetilcolina y finaliza el impulso. El agente

¹¹ B. J. Walker, *Organophosphorus Chemistry*, Penguin Books, Gran Bretaña, 1972.

neurotóxico esterifica de manera irreversible a la *acetilcolinesterasa*, sustituyendo a su grupo saliente y al no eliminarse la acetilcolina, el músculo o la glándula permanece estimulado y no se relaja, sufriendo espasmos, debilidad, agotamiento y colapso.¹¹

El tratamiento para pacientes intoxicados con gases *sarin* y/o *paration* es la administración de yoduro de pralidoxima, el cual reactiva a la *acetilcolinesterasa*, hidrolizando la unión fosfato-receptor.¹²

Los ésteres fosfato se clasifican de acuerdo al número de sustituyentes como: mono, di, y triésteres fosfato. Los diésteres poseen estructuras más estables respecto a la ruptura hidrolítica y se encuentran en los sistemas vivos como parte de las cadenas de los ácidos nucleicos.

Los ácidos nucleicos son esenciales para la vida por la información genética que guardan, el ADN almacena la información genética y la libera mediante la transcripción y el ARN participa en el mecanismo de traducción, ambas macromoléculas son especies cinéticamente estables.

Los monoésteres fosfato forman parte de los sistemas vivos como diversos intermediarios en los sistemas metabólicos.

2.2 Mecanismos de catálisis propuestos para la hidrólisis de ésteres fosfato.

Los triésteres fosfato presentan el mecanismo de hidrólisis más simple. Ya que al no tener carga negativa, el átomo de fósforo se vuelve más susceptible a sufrir un ataque nucleofílico. El nucleófilo ataca directamente al átomo de fósforo, formando un intermediario pentacoordinado, posteriormente se lleva a cabo la ruptura del enlace P-O, siendo el mejor grupo saliente el que posee el menor valor de pK_a . (Fig. 2.2.1)

Los mono y diésteres fosfato contienen átomos de hidrógeno ionizables, por lo cual dependiendo del pH pueden existir como especies neutras o aniónicas, lo que les confiere diferente susceptibilidad a la hidrólisis.¹³

¹² M. Balali-Mood, M. Shariat, *J Physiol Paris.*, **1998**, 92 (5-6), 375.

¹³ *Studies in Inorganic Chemistry* Vol. 10 Phosphorus., Elsevier, New York, **1990**, 495-554

El mecanismo de hidrólisis para los diésteres fosfato es del tipo adición-eliminación. El nucleófilo se une al átomo de fósforo formando un intermediario con geometría de bipirámide trigonal, posteriormente ocurre la ruptura de uno de los enlaces fosfodiéster, figura 2.2.1. La lentitud en la reacción de hidrólisis con diésteres aparentemente se debe a la repulsión del nucleófilo entrante y la carga negativa del grupo fosforil.

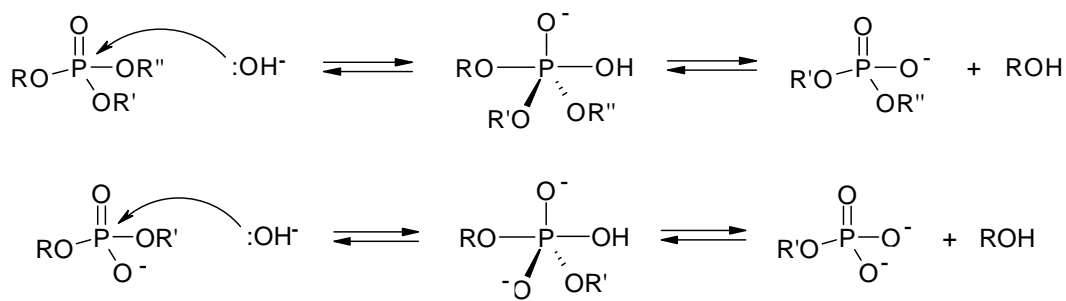


Figura 2.2.1 Mecanismo de hidrólisis básica de diésteres y triésteres fosfato

Por varios años se consideró la hidrólisis de monoésteres fosfato como un proceso disociativo tipo S_N1 , donde el paso rápido de la reacción es el ataque del nucleófilo al anión metafosfato inestable. Si efectivamente este mecanismo es el único, entonces la velocidad de hidrólisis no debe depender de la basicidad del nucleófilo, sin embargo sí hay una dependencia y esta es de una manera muy sutil.¹⁴ Otro hecho a favor de un mecanismo asociativo es que se hidrolizaron monoésteres quirales y se encontró que estos presentan inversión, en lugar de racemización.¹⁵

Por otro lado se ha observado que en disolventes orgánicos es más probable un mecanismo disociativo, ya que se tiene una racemización y esto es debido a que en un medio no polar se favorece la formación del monoanión con respecto al éster dianiónico.¹⁶ En la actualidad debido a la evidencia para ambos mecanismos disociativo y asociativo, no se ha optado por generalizar el mecanismo de los monoésteres.

¹⁴ a) D.Hershlag y W.P.Jenks, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 7938. b) W. P.Jenks, *Acc. Chem. Res.*, **1980**, *13*, 161.

¹⁵ J.P. Knowles, *Ann. Rev. Biochem.*, **1980**, *49*, 877.

¹⁶ J.M. Friedman y J.P.Knowles, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 6126.

En la naturaleza es común encontrar algunos sustratos orgánicos, cofactores o amino ácidos unidos a las enzimas que actúen como ácidos o bases de Brønsted y que estos participen en la catálisis homogénea (*ácido-base general*).¹⁷ Este tipo de catálisis es común para ésteres fosfato que tienen un grupo α -hidroxil en su estructura.

Un ejemplo de este tipo de sustratos es la nucleasa *ARNasa A*, la cual actúa por un proceso de hidrólisis inducida *ácido-base general* donde His y Lys participan en la catálisis.¹⁸

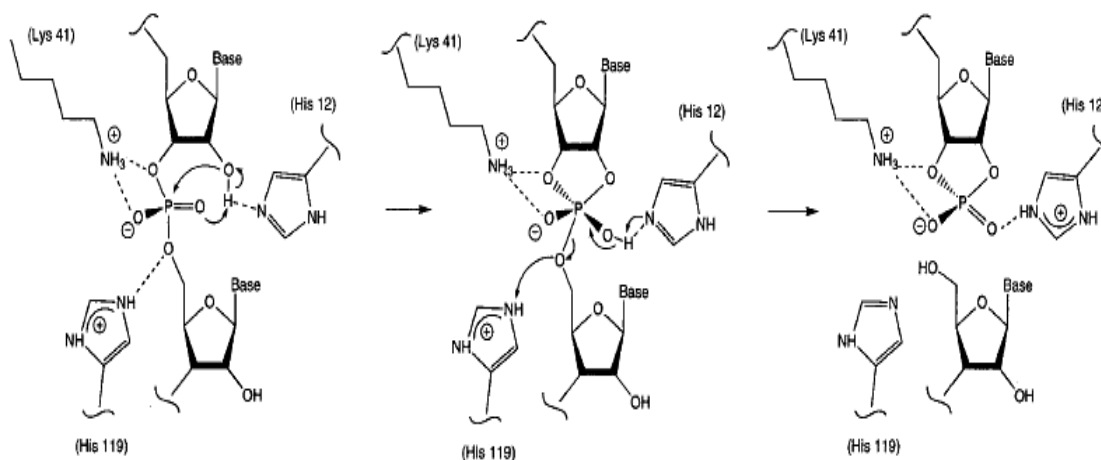


Figura 2.2.2 Mecanismo de acción de la ARNasa A

El sustrato diéster fosfato se estabiliza a través de interacciones electrostáticas con el grupo amino de Lys 41 y el grupo fosfato de la forma $N-H \cdots O$ (Fig. 2.2.2). En el estado de transición el átomo de fósforo presenta una pentacoordinación, con geometría de bipirámide trigonal, dicho átomo sufre un ataque nucleofílico intramolecular con el hidroxilo de la ribosa desprotonado por un átomo de N de His 12. Por otro lado His 119 dona un protón al grupo saliente.

La catálisis de ésteres fosfato asistida por iones metálicos M^{n+} (estas especies generalmente forman parte de los sitios activos de las enzimas) se estudian desde el siglo pasado, por lo que actualmente se conocen diferentes formas de activación de los ésteres

¹⁷ R.A. Copeland. *Enzymes, A practical introduction to structure, mechanism and data analysis*. VCH publishers, Inc. New York **1996**, 87-88

¹⁸ B.D. Wladkowski, L. A. Svensson, L. Sjolín, J.E. Ladner, G.L. Gilliland, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 5488-5498

fosfato en presencia de dichos iones.

En la activación por un ácido de Lewis se involucra la interacción del átomo de oxígeno aniónico con el metal M^{n+} , esto disminuye la densidad electrónica en el átomo de fósforo y también disminuye la repulsión con el nucleófilo dejándolo susceptible a un ataque nucleofílico (Fig. 2.2.3).

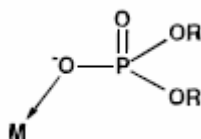


Figura 2.2.3 Activación ácido de Lewis

La activación del grupo saliente surge cuando el metal interacciona con el oxígeno del grupo saliente disminuyendo la energía del producto, alcoholato. Este efecto equivale a disminuir la basicidad del grupo saliente (Fig. 2.2.4).

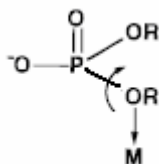


Figura 2.2.4 Activación del grupo saliente

La activación del nucleófilo se presenta cuando se coordina un nucleófilo al metal disminuyendo su pKa (Fig. 2.2.5).

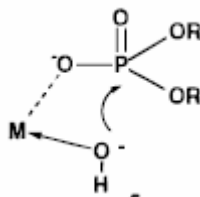


Figura 2.2.5 Activación del nucleófilo

Estas tres activaciones son consideradas de esfera interna. Se considera que existen activaciones de esfera externa cuando:

- el ion hidroxilo está coordinado al metal, este complejo actúa como un catalizador básico.
- una molécula de agua se coordina al metal, generando un catalizador ácido (Fig. 2.2.6).

a) y b) son procesos intramoleculares.

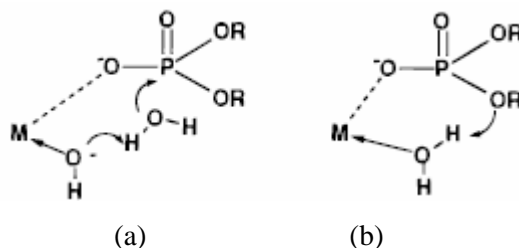


Figura 2.2.6 a) Catálisis básica general y b) catálisis ácida general

Así mismo en este tipo de mecanismo cuando existe una interacción electrostática entre el oxígeno se ha coordinado al átomo de fósforo y el metal, se obtiene un incremento de la velocidad de hidrólisis.¹⁹

En algunas ocasiones la reacción de hidrólisis se lleva a cabo por iones metálicos enlazados de forma dimérica. En este caso la velocidad de reacción es mayor, debido a la cooperatividad entre los iones y a la aplicación simultánea de varios mecanismos de activación.

Lo anterior es común en los sistemas vivos, ya que se ha observado una combinación de los mecanismos a) y b) (Fig. 2.2.6), lo que favorece una aceleración de 10^{12} o mayor en la hidrólisis, tal es el caso de la nucleasa del estafilococo, la cual acelera la hidrólisis del ADN por un factor 10^{16} veces, reduciendo el tiempo de vida media del ADN de millones de años a milisegundos²⁰ (Fig. 2.2.7).

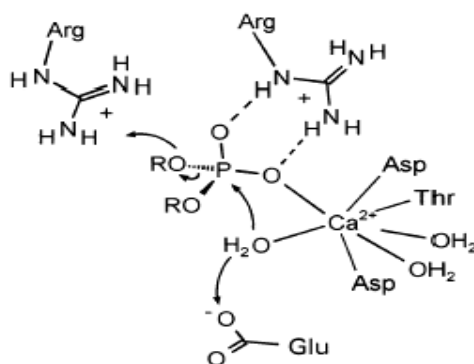


Figura.2.2.7 Mecanismo de acción de la nucleasa del estafilococo

¹⁹ N.H. Williams, B. Takasaki, M. Wall, J. Chin, *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 485-493

²⁰ J.R. Morrow, W.C. Trogler, *Inorg. Chem.* **1988**, 27, 3387-3394

Se ha propuesto un mecanismo concertado enzimático, ya que la nucleasa del estafilococo activa el grupo diéster fosfato a través de puentes de hidrógeno entre los grupos amino de la arginina y de manera electrostáticamente con el metal Ca^{2+} ; como segundo paso un grupo hidróxido coordinado a Ca^{2+} o bien una molécula de agua, es desprotonada por el grupo carboxilato. Este grupo realiza un ataque nucleofílico al átomo de fósforo eliminando el grupo alcoxo ubicado en la posición axial al nucleófilo entrante, dicho grupo alcoxo es estabilizado por interacción electrostática con una segunda arginina.²¹

En varios casos la presencia de dos iones metálicos hace que los procesos catalíticos ocurran a través de la combinación de mecanismos. Por ejemplo: puede existir una doble activación del tipo ácido de Lewis (Fig. 2.2.8 a); o bien un centro metálico realiza la activación, mientras que el otro metal activa al grupo saliente (Fig. 2.2.8 c); una última propuesta es cuando un metal realiza la activación como ácido de Lewis y el otro metal activa al nucleófilo¹⁹ (Fig. 2.2.8 b).

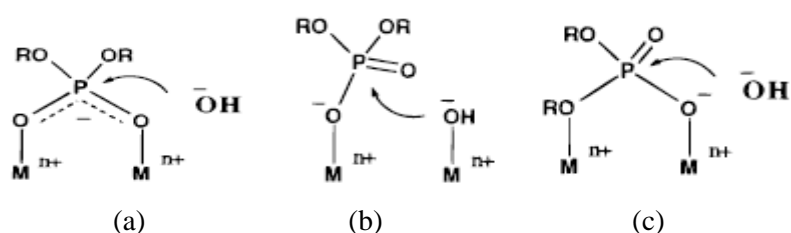


Figura 2.2.8 a) Doble activación ácido de Lewis b) activación ácido de Lewis – activación nucleófilo c) activación ácido de Lewis – activación grupo saliente

En la naturaleza existe la cooperatividad de dos centros metálicos, tal es el caso de la polimerasa I de ADN de *Escherichia coli*, cuyo mecanismo involucra el fragmento 3'-5', a través de un proceso de adición eliminación (Fig. 2.2.9).

²¹ R. Krämer: *Coordination Chemistry Reviews* **1999**, 182 243–261

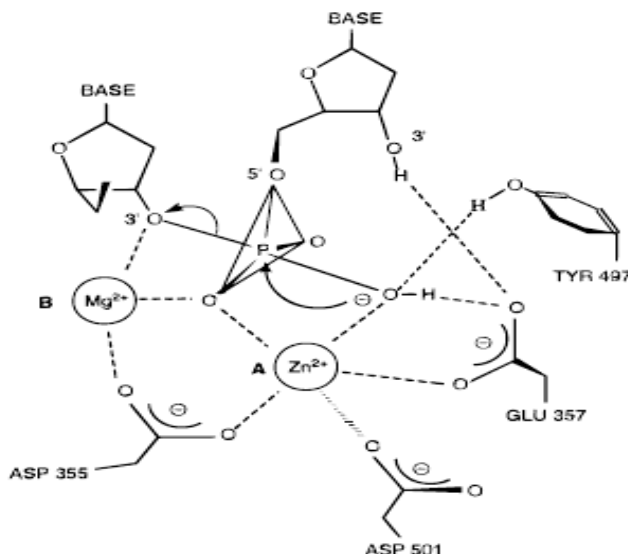


Figura 2.2.9 mecanismo de acción de la ADN polimerasa I de escherichia coli

En la figura anterior se observa la estructura que tiene el intermediario, en la cual el Zn^{2+} está pentacoordinado y con un arreglo geométrico que da lugar a una bipirámide trigonal. En este complejo se considera que existen interacciones electrostáticas a través de un núcleo de oxígeno del fosfato y los iones metálicos Zn^{2+} y Mg^{2+} , los cuales están ubicados en el sitio activo de la enzima, esto permite que el hidróxido coordinado al átomo de zinc realice un ataque nucleofílico enlazándose en la posición axial al grupo 3', el cual va a salir.²²

Este tipo de proceso es observado en enzimas fosfotransferasas tales como: alcalinafosfatasa de E.coli, fosfolipasa C de Bacillus cereus, ARNasa H de VIH, entre otras.²³

2.3 Diseño de nucleasas artificiales

El desarrollo de compuestos capaces de hidrolizar los enlaces diéster fosfato de ADN con eficiencia y selectividad es un desafío fascinante, para ello se han seguido varias estrategias en la obtención de dichas enzimas artificiales, pero aún falta obtener aquellas que sean capaces de competir con las enzimas naturales.²⁴ A continuación se presenta un breve resumen de trabajos enfocados a la obtención de catalizadores de la hidrólisis de ésteres

²² L.S. Beese, T.A. Steitz *Emb J.* **1991**, 10, 25-35

²³ A. Blaskoä, T.C. Bruice, *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 475-484

²⁴ F. Mancin, P. Scrimin, P. Tecilla, U. Tonellato *Chem. Comm.*, **2005**, 20, 2540-2548

fosfato.

Desde la década de los 80s se ha investigado el diseño de nucleasas artificiales empleando ribonucleótidos como sustrato y diversos sustratos modelo, tales como: BNPP, BDNPP, HPNP, etc. (Fig. 2.3.1).

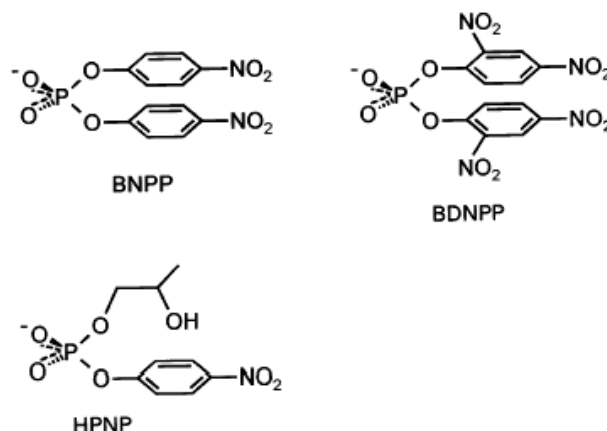


Figura 2.3.1 Estructuras de compuestos modelo que se emplean comúnmente como sustratos en la hidrólisis de ésteres fosfato

Estos sustratos (Fig. 2.3.1) tienen en su estructura química un grupo cromogénico como el nitrofenolato en el caso del *bis(p-nitrofenil)fosfato* (BNPP), éste producto de la hidrólisis se detecta fácilmente con espectroscopia de UV-vis.

El BNPP, es una molécula activada por un grupo nitro. Sin embargo a pesar de esta activación, su tiempo de vida media en agua a 50°C es de 53 años²⁵ y 2000 años a 20°C.

En el diseño de catalizadores que hidrolicen estos sustratos, se han empleado compuestos orgánicos cargados positivamente, por analogía con las enzimas que llevan a cabo una catálisis ácido-base general en la hidrólisis de ARN y sus modelos. Se emplearon algunos polipéptidos para hidrolizar el sustrato ApAp a pH 8 y temperatura de 50 °C durante siete días.²⁶ El aumento en la velocidad de hidrólisis es de 150 veces.

Se ha investigado la actividad catalítica del imidazol en poli-ribonucleótidos, y se observó que el imidazol activa al sustrato a través de una catálisis básica general cuando está

²⁵ J. Chin, M. Banasczyk, B. Jubian, X. Zou, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 186.

²⁶ B. Barbier, A. Brack, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 6880-6882

desprotonado o bien sí está protonado es a través de una catálisis ácido general.^{27,28,29} Se ha propuesto un mecanismo de acción básico general, donde en el estado de transición existe la formación y ruptura de un enlace P- O (Fig. 2.3.2).

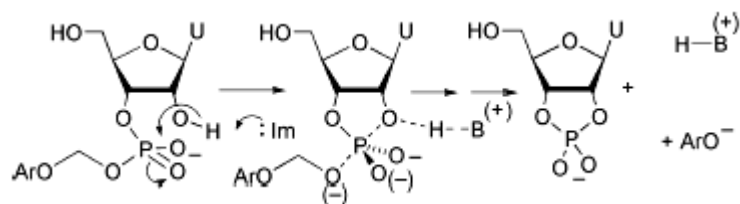


Figura 2.3.2 Mecanismo de acción de Im en la hidrólisis de 3-fosfato de 4-nitrofenoximetil uridina³⁰

Por otro lado se han utilizado compuestos con metales divalentes como Ni^{2+} , Co^{2+} y Zn^{2+} ; los cuales aceleran la velocidad de hidrólisis de la bis(8-hidroxiquinolina) fosfato ya que estabilizan el grupo saliente (Fig. 2.3.3).

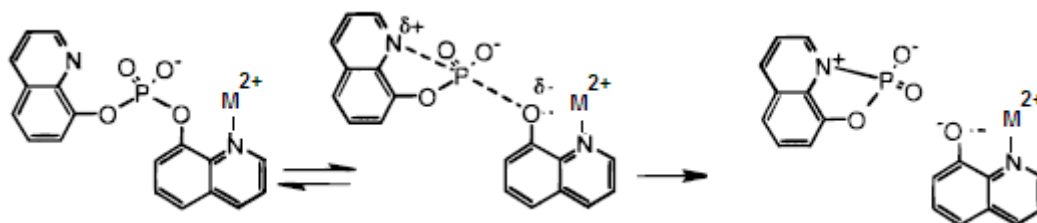


Figura 2.3.3 Mecanismo de acción de M^{2+} en la hidrólisis de bis(8-hidroxiquinolina) fosfato³¹

De estos estudios se propone que en el mecanismo de acción existe una pre-asociación del metal con el sustrato a través del cual se estabiliza el intermediario pentacoordinado, posteriormente el nitrógeno desprotonado de la quinolina vecina realiza un ataque nucleofílico intramolecular.

Varios metales divalentes (Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Pd^{2+} y Pt^{2+}) estabilizados con los ligantes

²⁷ R. Breslow, M. LaBelle, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 2655-2659

²⁸ R. Breslow, E. Anslyn, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 4473-4482

²⁹ R. Breslow, R.; D.-L Huang,.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 9621

³⁰ A.J. Kirby, R. E. Marriott, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2002**, 422-427

bpy y *tren* presentan actividad catalítica en la hidrólisis de BNPP a 75°C.²⁰

Se observó que los compuestos *M-bpy* son más activos con respecto a los formados con el ligante *tren*. De aquí que es importante la existencia de sitios *cis* libres para la coordinación e hidrólisis del sustrato.

También se determinó que los compuestos de Ni²⁺ promueven mejor la hidrólisis que los compuestos de Pd²⁺ o Pt²⁺, por lo que la actividad catalítica sigue el orden Ni(*tren*)²⁺ > Pd(*tren*)²⁺ > Pt(*tren*)²⁺. Por el contrario Cu(*tren*)²⁺ y Zn(*tren*)²⁺ son ineficaces como catalizadores.

En la hidrólisis de BNPP, la actividad catalítica de las especies activas de Cu(*bpy*)²⁺ y Cu(*bpy*)(OH)⁺ aumenta 2,000 veces la constante de pseudo-primer orden ($k = 4.2 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$), a pH 6.5 y 75 °C y una concentración $1 \times 10^{-3} \text{ M}$ del complejo.

Por analogía con las enzimas que en su sitio activo tienen dos centros metálicos se han realizado investigaciones con complejos dinucleares de Co(III)³², Zn(II)³³ y Cu(II)³⁴, (Fig. 2.3.4)

³¹ K.A. Browne, T.C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 4951-4958

³² D.H. Vance, A.E. Czarnik; *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 12165-12166, J.S. Seo, N.D. Sung, R.C. Ines, J. Chin; *Inorg. Chem.*, **1996**, *33*, 7472-7473, N.H. Williams, A.M. Lebus, J. Chin; *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 3341-3348.

³³ C. Bazicallupi, A. Bencini, A. Bianchi, V. Fusi, C. Giorgi, P. Paoletti, B. Valtacoli, D. Zanchi; *Inorg. Chem.*, **1997**, *36*, 2784-290, A. Bencini, E. Berni, A. Bianchi, V. Fedi, C. Giorgi, P. Paoletti, B. Valtacoli; *Inorg. Chem.*, **1999**, *38*, 6323-6325, C. Bazicallupi, A. Bencini, E. Berni, A. Bianchi, V. Fedi, V. Fusi, C. Giorgi, P. Paoletti, B. Valtacoli; *Inorg. Chem.*, **1998**, *38*, 4115-4122, P. Jurek, A.E. Martell; *Inorg. Chim. Acta*, **1999**, *287*, 47-51

³⁴ M.J. Young, J. Chin; *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 10577-10578; S. Liu, A.D. Hamilton; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **1997**, *7*, 1779-1784

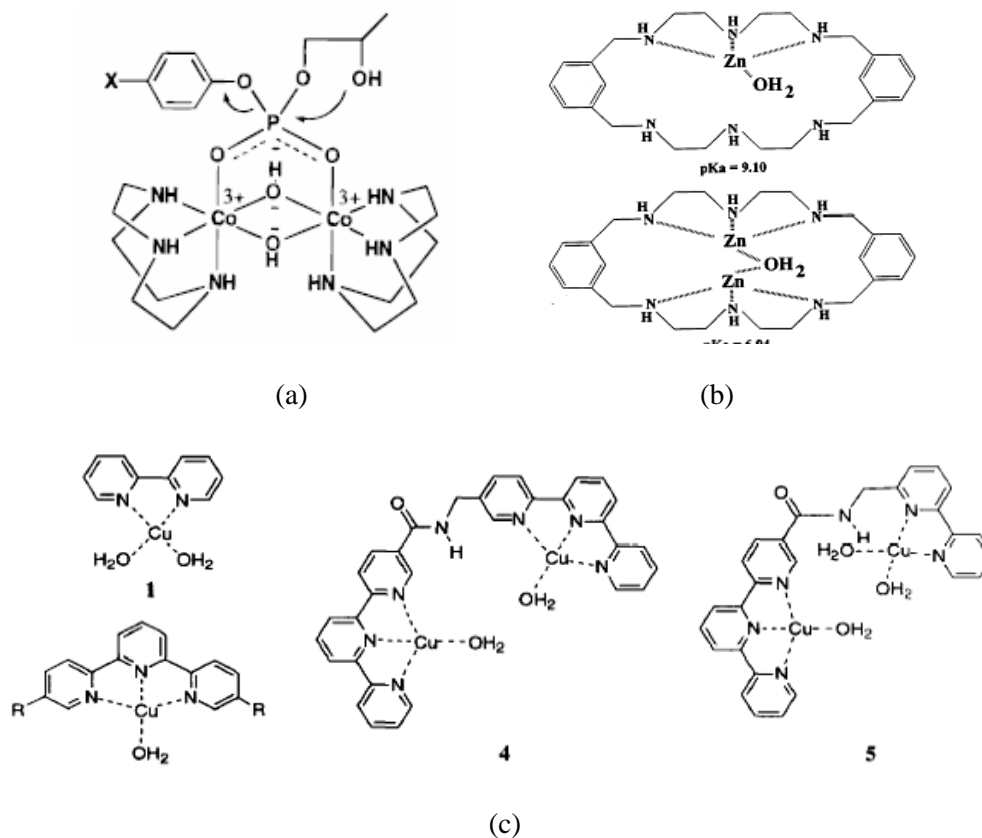


Figura 2.3.4 Estructura de compuestos empleados en la hidrólisis de ésteres fosfato³¹

Lo anterior ha implicado el diseño de ligantes que permiten coordinar varios centros metálicos y pueden tener alguna interacción con el sustrato y activarlo de una manera más eficiente. Un ejemplo es el complejo con cuatro átomos de Zn²⁺, el cual acelera la hidrólisis de HNPP 50 veces³⁵ (Fig. 2.3.5).

³⁵ J.R Morrow, Olga Iranzo *Current Opinion in Chemical Biology* 2004, 8:192–200

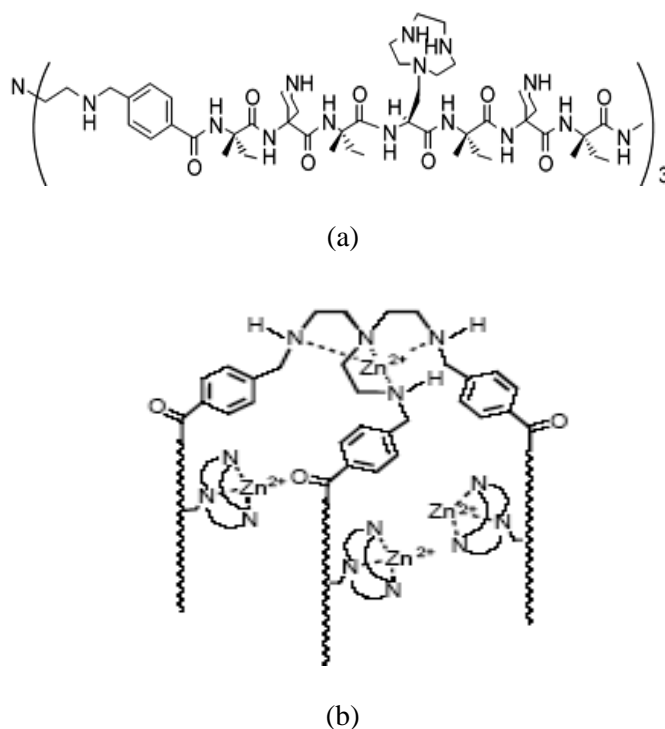


Figura 2.3.5 a) Estructura del ligante, b) estructura del complejo

En donde un átomo de Zn^{2+} interacciona con los átomos de nitrógeno del ligante trietilentetraamina al cual se enlazaron tres heptapéptidos los cuales previamente se unen al macrociclo 1,4,7-triazaciclononano (tetren).

Otros grupos de investigación han tratado de hacer complejos con ligantes que poseen cadenas en las que el grupo terminal es un nucleófilo; de esta manera se han obtenido compuestos que presentan la activación ácido de Lewis y la catálisis ácido-base general. También se han utilizado metales que participan en algunas enzimas como cofactores, tales como: $Mg(II)/Mg(II)$, $Ca(II)/Ca(II)$ y $Zn(II)/Zn(II)$.³⁶

De hecho se ha demostrado que existe cooperatividad entre diferentes centros metálicos, ya que de esta manera presentan mayor actividad con respecto a la suma de las actividades observadas en cada metal por separado en la hidrólisis de BNPP, esta cooperatividad es mayor cuando se tiene la formación de complejos con centros metálicos

³⁶ J. Yun, T. Tanase, S.J. Lippard; *Inorg. Chem.*, **1996**, *35*, 7590-7600

mixtos de La(III)/M, donde M = Fe(III), Mn(III), Sn(IV), Ga(III) y In(III).³⁷

Entonces como se ha descrito anteriormente, una primera estrategia en el diseño de nucleasas artificiales esta la participación de diferentes centros metálicos e incluso la combinación de ellos. Con el fin de estabilizar dichos centros metálicos fue necesario el uso de diferentes ligantes los cuales generalmente contienen en su estructura átomos de nitrógeno y oxígeno.

Se comenzaron a utilizar moléculas que usualmente se usan como amortiguadores biológicos, ya que se consideran poco coordinantes. Sin embargo se descubrió de manera fortuita que tienen capacidad coordinante significativa con los lantánidos.

Bis-Tris forma un complejo estable con La (III) ($K_f = 5 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$). En medios básicos se forma la especie $\text{La}_2(\text{Bis-Tris})_2(\text{OH})_4^{2+}$, esta especie es activa en la hidrólisis de BNPP ($k_{\text{obs}} = 7.3 - 8.2 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ con $[\text{M}] = [\text{L}] = 0.5 \text{ mM}$ y 2 equivalentes de base).³⁸ En la siguiente tabla (Tabla 2.3.1) se presentan las constantes de estabilidad determinadas para varios Ln^{3+} con el ligante Bis Tris Propano (BTP).³⁹

³⁷ N. Takeda, M. Irisawa, M. Komiyama, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 2773-2774.

³⁸ S. J. Oh, Y. s. Choi, S. Hwangbo, S. C. Bae, J. K. Ku, J. W. Park, *Chem. Commun.*, **1998**, 2189-2190.

³⁹ P. Gómez-Tagle and A. K. Yatsimirsky *Inorganic Chemistry*, **2001**,40, 3786

Tabla 2.3.1 Constantes de estabilidad (log K) de los complejos formados con Ln³⁺ y BTP (25 °C)³⁹

Equilibrio		log		K		
		La ³⁺	Pr ³⁺	Nd ³⁺	Eu ³⁺	Gd ³⁺
[BTP - H]/[BTP][H]	9.06 ^b					
[BTP - 2H]/[BTP][H] ²	15.87					
[BTP - M]/[BTP][M]	2.30					
[2BTP-2M[OH]/ [BTP] ² [M] ² [OH] ²	18.1	20.8	21.7	23.6	23.4	
[2BTP-2M-4OH]/ [BTP] ² [M] ² [OH] ⁴	28.9	31.6	32.7	34.9	34.9	
[2BTP-2M-5[OH]/ [BTP] ² [M] ² [OH] ⁵	33.6	36.1	37.2	39.2	33.3	
[2BTP-2M-6[OH]/ [BTP] ² [M] ² [OH] ⁶	42.7	48.7				
[M - OH]/[M][OH]	4.67	5.18	5.30	5.42	5.38	

M y BTP = 5-20mM

Se ha propuesto una estructura de los complejos en disolución, los cuales poseen dos moléculas de ligantes BTP, dos moléculas de metal y dos hidróxidos. Se sugiere que los iones hidroxilo forman puentes entre los metales y los ligantes (Fig. 2.3.6).

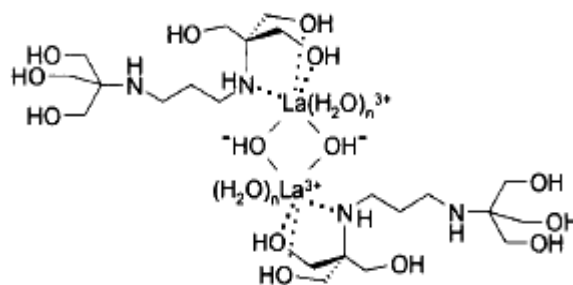


Figura 2.3.6 Estructura propuesta para complejos del tipo La₂(BTP)₂(OH)₂⁴⁺

También se ha encontrado que los ligantes BTP y Tris estabilizan complejos con ytrio y estos compuestos presentan actividad catalítica en la hidrólisis de BNPP. La molécula de BTP forma los siguientes complejos: Y(BTP)³⁺ y Y₂(BTP)(OH)_n⁶⁻ⁿ, con n = 2, 4, 5 y 6. Se observó que los complejos con n = 4 y 5 tienen actividad catalítica en la hidrólisis del BNPP, la cual es de segundo orden con respecto al metal. A pH 8.75 una disolución 1.8 mM de Y

(III) y BTP 20 mM presenta una k_{obs} de $5.8 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$. Con Tris el hidróxido $\text{Y}_2(\text{Tris})_2(\text{OH})_5^-$ tiene actividades catalíticas de primer y segundo orden. A pH 8.5 una disolución 2 mM de Y (III) y Tris 20 mM presenta una k_{obs} de $5.2 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$.

A continuación en la tabla 2.3.2 se presentan algunos valores de las constantes de velocidad observadas en la hidrólisis de BNPP con diferentes sistemas.

Tabla 2.3.2 Constantes de velocidad observadas en la hidrólisis de BNPP con diferentes sistemas

Sistema M-L	Concentración	T (°C)	pH	k_{obs} (s^{-1})
$\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ ⁴⁰	100mM	75	6.5	5.7×10^{-7}
$\text{Co}(\text{en})_2(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})^{2+}$ ⁴¹	10 mM	50	7	2.7×10^{-5}
$\text{Co}(\text{trien})_2(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})^2$	10 mM	50	7	4.8×10^{-4}
$\text{Zn}(\text{bipy})^{2+}$ ⁴⁰	100 mM	75	7	1.39×10^{-6}
$\text{Ni}(\text{bipy})^{2+}$ ⁴⁰	1 mM	75	7	4.6×10^{-7}
$\text{Cu}(\text{bipy})^{2+}$ ⁴⁰	1 mM	75	7	1.36×10^{-5}
Y^{3+} ⁴²	1.8 mM BTP 20 mM		8.7	5.8×10^{-4}
Y^{3+}	1.8 mM Tris 20 mM		8.7	5.2×10^{-4}
$\text{La}_2\text{By}(\text{OH})_4^+$	2.5 mM		8.5	3.61×10^{-4}
$\text{Pr}_2\text{By}(\text{OH})_4^+$	2.5 mM		8.5	3.18×10^{-4}
$\text{Nd}_2\text{By}(\text{OH})_4^+$	2.5 mM		8.5	3.28×10^{-4}
$\text{Eu}_2\text{By}(\text{OH})_4^+$	2.5 mM		8.5	4.4×10^{-4}
Zr^{4+} ⁴⁵	1 mM	37	3.5	8×10^{-4}
Ce^{4+} /palmitato	Error!	37	7	2.6×10^{-2}
bookmark not defined.				
ZrCl_4 -tris(hidroxiometil)aminometano ⁴³	5mM-10mM	20	7	$1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$
$\text{Ce}(\text{IV})$ Sin ligante ⁴⁴	$1 \times 10^{-3} \text{ M}$ [Brij]=	37	4	0.0173 s^{-1}
	$2 \times 10^{-3} \text{ M}$		5	0.0107 s^{-1}

⁴⁰ M.A. De Rosh, W.C. Trogler, *Inorg. Chem.*, **1990**, 29,2409-2416

⁴¹ J. Chin, X. Zou, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110,223-225

⁴² A. Calderón, A.K. Yatsimirsky, *Inorg. Chim. Acta*, **2004**, 357, 12, 3483

⁴³ R. Ott, R. Krämer, *Angew Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1957-1960

⁴⁴ K, Bracken; R.A. Moss and K.G. Ragnathan *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9323-932

Th ⁴⁺	Error! Bookmark not defined.	1 mM	37	6	2.8 x 10 ⁻²
------------------	------------------------------	------	----	---	------------------------

De la tabla 2.3.2 los datos cinéticos muestran que cuando se emplean lantánidos, se tiene una mayor eficiencia en la hidrólisis de diésteres fosfato, a diferencia de cuando se utilizan iones de metales de transición; esto se explica porque los lantánidos tienen más sitios de coordinación lo que favorece una mejor interacción con el sustrato haciéndolo susceptible a un ataque nucleofílico, es lógico pensar que cationes con estados de oxidación mayores incrementarían aun más la velocidad de hidrólisis tal es el caso de los metales: Zr(IV), Th(IV) y Ce(IV), sin embargo estos cationes tienen el inconveniente de que sus hidróxidos precipitan en valores de pH aún más ácidos que los de los lantánidos trivalentes, y aun conservando su actividad hidrolítica. Forman sistemas heterogéneos, en los cuales no es posible controlar la composición, lo que es un inconveniente para futuras aplicaciones prácticas.

A continuación se presenta un breve resumen de trabajos previos enfocados en la obtención de catalizadores de la hidrólisis de ésteres fosfato empleando metales tetravalentes.

2.4 Actividad catalítica de compuestos con M⁴⁺ en la hidrólisis de ésteres fosfato

A finales de los años 90 se publican varios artículos sobre estudios con cationes tetravalentes, Ce⁴⁺, Th⁴⁺, Error! Bookmark not defined. y Zr⁴⁺,⁴⁵ etc. La mayoría de estos cationes resultaron ser buenos catalizadores en la hidrólisis de BNPP.

Se lograron preparar disoluciones acuosas de Zr⁴⁺ y Hf⁴⁺ a pH 3.5 (37°C) los cuales hidrolizan rápidamente los sustratos ésteres fosfato, tales como BNPP y HNPP. La actividad de Zr⁴⁺ (k_{obs} 0.015 s⁻¹ para HNPP en 1 mM de Zr⁴⁺) excede a la mayoría de las observadas para otros cationes de transición. Para incrementar el valor de pH de trabajo se formaron compuestos con ligantes tales como 2,6-hidroxil piridina y Tris.

Aunado a lo anterior se experimentó la hidrólisis en medios micelares, con el catión

⁴⁵ R. A. Moss, J. Zhang, K. G. Ragunathan, *Tetrahedron Lett.* **1998**,39, 1529-1532.

Th⁴⁺. Se observó una actividad catalítica en la hidrólisis de BNPP en un medio HEPES-Brij-35, donde la k_{obs} es de $2.8 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$ a pH 6, de hecho este sistema resultó ser más activo que el sistema UO₂²⁺-HTMED, ya que a pH=4.9 se determinó una $k_{\text{obs}}=9.5 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$.⁴⁶ La actividad del sistema con Th⁴⁺ es comparable con el sistema Ce⁴⁺-palmitato en Brij-35 a 35°C a pH 7 se determinó una $k_{\text{obs}}=2.6 \times 10^{-2}$ en la hidrólisis de BNPP. Este intento por estabilizar disoluciones de cationes tetravalentes con micelas en agua funciona ya que se forman micelas que protegen al M(IV) de la precipitación y en presencia de algunos ligantes se obtienen disoluciones estables a valores de pH tan básicos como 12. La aceleración obtenida en la hidrólisis de BNPP es de 10⁹ veces con respecto a la reacción no catalizada.⁴⁶ Incluso se ha propuesto que la activación se debe a la acidez del metal y a la presencia de hidróxidos coordinados, pero aunque la actividad varía sensiblemente con el ligante empleado, con el pH y con las proporciones metal-ligante, no se tiene suficiente evidencia para proponer un mecanismo detallado, tampoco se conoce la(s) especie(s) responsable(s) de dicha actividad.

También se han utilizado otros sustratos como PNPMP y PNPMP, los cuales se hidrolizan en disoluciones ácidas (pH 3.5-6.0) en presencia de los cationes Zr⁴⁺, Ce⁴⁺ y Th⁴⁺.⁴⁷

Además se han empleado sistemas de La(III) y Ce(IV) con HTPA en una relación 2:1 para hidrolizar plásmidos de ADN a 55°C.⁴⁸ Incluso se han diseñado y sintetizado residuos de péptido, los cuales combinados con La(III) hidrolizan plasmidos de ADN.⁴⁹

Por otro lado mientras se realizaba un estudio de Ln³⁺ (La, Pr, Nd, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Er, Tm, Yb y Ce) y peróxido en la hidrólisis del dApdA se observa una gran diferencia en la actividad de los Ln³⁺ con respecto al Ce³⁺.⁵⁰ Para los primeros se detecta que la hidrólisis de dApdA se termina en promedio después de 68 h mientras que con Ce³⁺ se lleva a cabo en solo

⁴⁶ R. A. Moss, K. G. Ragunathan, *Chem. Commun.* **1998**, 1871.

⁴⁷ R. A. Moss, K. G. Ragunathan, *Langmuir* **1999**, *15*, 107-110

⁴⁸ a) M. Sirish, S. J. Franklin, Hydrolytically active Eu(III) and Ce(IV) EF-hand peptides, *Journal of Inorganic Biochemistry*, **2002**, *91*, 253–258, b) M.E. Branum, A.K. Tipton, S. Zhu, L. Que Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **123**, **2001**, 1898. c) S. J. Franklin, *Current Opinion in Chemical Biology* **2001**, *5*:201–208

⁴⁹ J.T. Welch, M. Sirish, K.M. Lindstrom, S.J. Franklin, *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 1982.

⁵⁰ B. K. Takasaki, J. Chin, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9337-9338.

unos minutos. Esto se explica por la posible oxidación de Ce^{3+} a Ce^{4+} e incluso se propone el siguiente mecanismo de acción (Fig. 2.4.1).

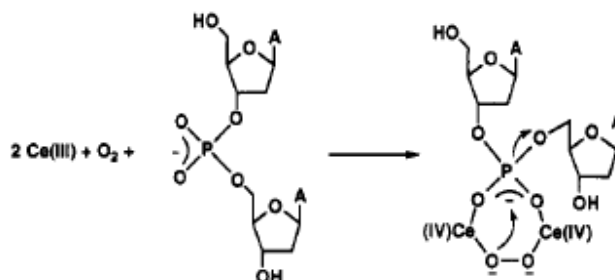


Figura 2.4.1 Mecanismo propuesto para el sistema Ce(III)/O₂ en la hidrólisis de dApdA

Este mecanismo combina un efecto de activación tipo ácido de Lewis por la coordinación del metal al fosfato, con un ataque nucleofílico intramolecular del ion peróxido coordinado al metal.⁵¹ Sin embargo este ataque es poco probable ya que el peróxido está coordinado a dos cationes tetravalentes, que difícilmente le dejarían participar como nucleófilo.

También se han empleado diversas estrategias para estudiar la hidrólisis de ésteres fosfato con el cation Ce^{4+} presentando la eficiente catálisis en disoluciones y geles de Ce(IV) en la hidrólisis de ADN.⁵² Sin embargo varios de estos estudios se hacen en medios heterogéneos, en los cuales se dificulta proponer algún mecanismo de acción.

Se ha sintetizado un complejo entre el macrociclo 1,4,7-tris(carbamoylmetil)-1,4,7-triazaciclononano, con Ce (IV), este fue caracterizado y presenta actividad catalítica en la hidrólisis de HPNPP a pH 7.4,⁵³ (Fig. 2.4.2). Sin embargo no se presentan estudios cinéticos detallados.

⁵¹ B. K. Tgasaki, J. Chin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 1121-112

⁵² a) M. Komiyama, N. Takeda, J. Sumaoka, H. Uchida, T. Shiiba, T. Kodama, M. Yashiro, *Chem. Lett.*, **1994**, 1025 b) N. Takeda, T. Imai, M. Irisawa, J. Sumaoka, M. Yashiro, H. Shigekawa, M. Komiyama, *Chem. Lett.*, **1996**, 599

⁵³ U. Baykal, M. S. Akkaya, E. U. Akkaya, *J. Mol. Cat. A Chem.* 145, **1999**, 309-312.

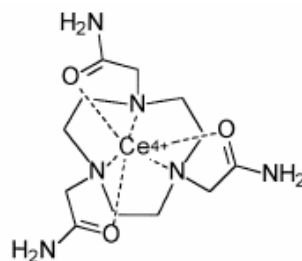


Figura 2.4.2 Estructura hipotética del complejo de Ce(IV)- 1,4,7-tris(carbamoylmetil)-1,4,7-triazacyclononano

En la literatura se ha propuesto un mecanismo de la hidrólisis de ADN catalizada con Ce(IV), el cual implica la cooperación de catálisis ácida (por medio de una interacción entre el metal y el agua), y catálisis básica (por medio de una interacción entre el metal y el ion hidróxido). Para justificar esta cooperatividad de mecanismos se propone que la especie activa sea dinuclear $[Ce_2(OH)_4]^{4+}$, dicha especie promueve la formación de un intermediario pentacoordinado, disminuyendo la energía de activación (Fig. 2.4.3).⁵⁴

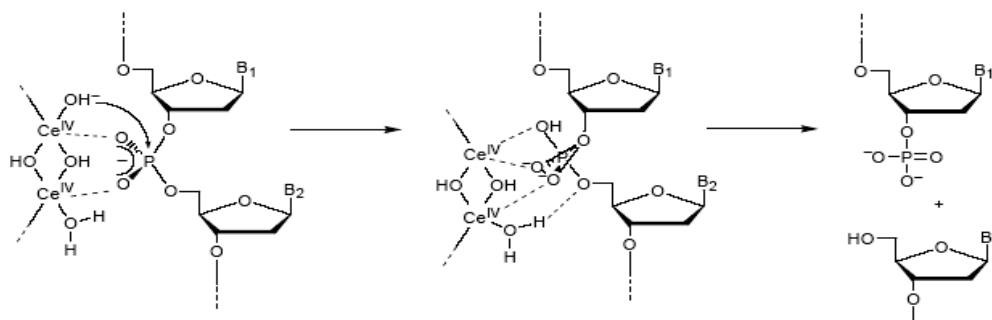


Figura 2.4.3 Mecanismo propuesto en la catálisis de la hidrólisis de ADN inducida por $[Ce_2(OH)_4]^{4+}$

Este mecanismo describe la existencia de interacciones electrostáticas entre los metales y los oxígenos con mayor densidad de carga negativa, posteriormente un hidróxido coordinado al metal realiza un ataque nucleófilico estabilizando el intermediario, finalmente una molécula de agua coordinada al metal estabiliza al grupo saliente. Sin embargo este mecanismo se ha propuesto sólo para medios homogéneos, en los cuales el pH es menor a 2.5, de esta manera se extrapolo a pH 7 y se supuso que incluso en estas condiciones existe la especie activa sin modificar su actividad, lo cual no es probable.

El efecto catalítico debido a Ce^{4+} disminuye el valor de ΔG_1 , el cual está asociado con la activación del enlace fosfodiéster de ADN. Esto implica un aumento relativo en la segunda barrera energética con respecto al estado inicial $\Delta G^\ddagger = \Delta G_1 + \Delta G_2$, lo que involucra una estabilización del intermediario pentacoordinado con el Ce^{4+} (Fig. 2.4.4).

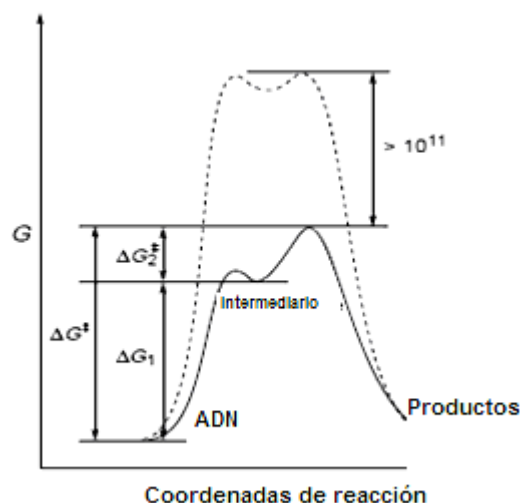


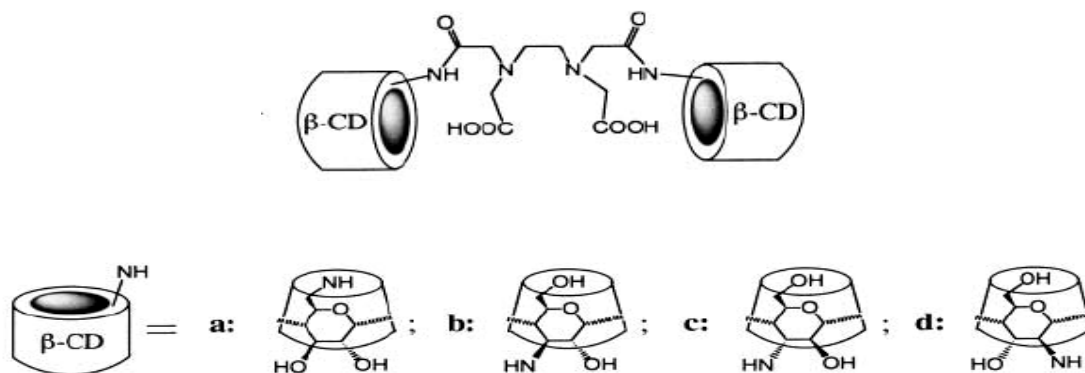
Figura. 2.4.4 Diagrama de energía de reacción donde Ce^{4+} induce la hidrólisis de ADN. La línea punteada muestra el diagrama con coordenadas en la hidrólisis alcalina de ADN.

Algunos grupos de investigación tratan de usar el catión $Ce(IV)$ en la hidrólisis de plásmidos de ADN, por ejemplo, al adicionar un péptido PUC19 a $Ce(IV)$ se determinó la constante de formación $2.6 \times 10^{-5} M^{-1}$, en una disolución de Tris 50 mM, sin embargo no presentan estudios cinéticos.⁵⁵

También se ha estudiado la hidrólisis de BNPP en presencia de complejos de Ce^{4+} con β -CD modificadas, cuya estructura es:

⁵⁴ M. Komiyama, N. Takeda, H. Shigekawa, *Chem. Commun.*, **1999**, 1443-1451

⁵⁵ R. T. Kovacic, J. T. Welch and S. J. Franklin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 6656-6662



Los estudios cinéticos fueron realizados empleando las siguientes condiciones: 25°C, pH 7 con HEPES 50mM y 0.2 M de KCl; las constantes de velocidad observadas son para: (a) 6.17×10^{-4} , (b) 3.07×10^{-4} , (c) 1.7×10^{-4} y (d) $1.53 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ respectivamente.⁵⁶ El utilizar estos ligantes tan coordinantes, desfavorecen la posible ventaja de utilizar Ce^{4+} en lugar de lantánidos trivalentes, ya que las constantes de velocidad son del mismo orden.

Por otro lado también se han utilizado γ -ciclodextrinas (Ce(IV)- γ -ciclodextrina) en la hidrólisis del monofosfato 3',5'-cíclicos de adenosina, guanosina, 2'-deoxiadenosina y timidina a pH 7 y 30 °C, se realiza con la sal $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_6$ ($10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$), las constantes de velocidad de la hidrólisis respectivas son 0.16, 0.12, 0.081 y 0.11 min^{-1} .⁵⁷

En la siguiente tabla 2.4.1 se muestra un resumen de varios sistemas y se comparan las actividades catalíticas observadas en la hidrólisis de ésteres fosfato asistida por el catión Ce(IV).

⁵⁶ J. Yan, M. Atsumi, D. Yuan and K. Fujita, *Helv. Chim. Acta*, **2002**,85, 1496-1504

⁵⁷J. Sumaoka, S Miyama, M. Komiyama, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 1755-1756.

Tabla 2.4.1 Constantes de velocidad observadas en la hidrólisis de BNPP con Ce(IV)

Sistema catalítico *	Sustrato	pH	T ⁰ C	k _{obs}	Ref
Ce(C1O ₃) ₄ (20mM)	dApdA (1 mM)	8.2	37	1.13x10 ⁻⁴ s ⁻¹	59
CeCl ₃ 0.01 M	cAMP	7	30	1.66x10 ⁻⁶ s ⁻¹	6
Ce ⁴⁺ /palmitato Brij-35	BNPP	7	37	1.8x10 ⁻² s ⁻¹	6
[Ce(IV)] 1x10 ⁻³ M [Brij]= 2x10 ⁻³ M	BNPP	4	37	0.0173 s ⁻¹	4
[Ce(IV)] 1x10 ⁻³ M [Brij]= 5x10 ⁻³ M [Palmitato] 1x10 ⁻³ M	PNPMP	7	37	0.11x10 ⁻² s ⁻¹	4
[Ce(IV)] 2x10 ⁻³ M [Brij]= 5x10 ⁻³ M [Palmitato] 1x10 ⁻³ M	PNPMP	7	37	1.8x10 ⁻² s ⁻¹	4
[Ce(IV)] 1x10 ⁻³ M [Brij]= 5x10 ⁻³ M [Palmitato] 1x10 ⁻³ M	PNPNP	7	37	0.083x10 ⁻² s ⁻¹	4
[Ce(IV)] 2x10 ⁻³ M [Brij]= 5x10 ⁻³ M [Palmitato] 1x10 ⁻³ M	PNPNP	7	37	1.7x10 ⁻² s ⁻¹	4
(NH ₄) ₂ [Ce(NO ₃) ₆] 5mM	DMPF	1.9	25	5.2x10 ⁻⁴ s ⁻¹	58
Ce(IV)-EDTA	ADN	7	37	2.16x10 ⁻⁵ s ⁻¹	59

La k_{obs} del (NH₄)₂[Ce(NO₃)₆] (5mM), se estima a través del método de velocidades iniciales, ya que a pesar del pH ácido el sistema precipita a los 1000 s.⁶⁰ Se propone un mecanismo análogo al mostrado en la figura 2.4.3 donde las especies activas coinciden en ser dímeros hidroxilo de Ce(IV) [Ce₂(OH)₄]⁴⁺ que hidrolizan el sustrato DMPF en dos posibles

⁵⁸ R A Moss., H Morales-Rojas, Vijayaraghavan S, and Tian J *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10923-10936

⁵⁹ Y. Kitamura, J. Sumaoka M Komiyama . *Tetrahedron* 59 (2003) 10403–10408

⁶⁰ R.A Moss., H Morales-Rojas *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7457-7458

rutas: (Fig. 2.4.6)

a) ocurre cuando el hidroxilo complejo ataca el carbonilo, vía la formación de un estado de transición de 5 miembros.

b) ocurre cuando el complejo hidroxilo ataca el átomo de fósforo.

El enlace C-O es cinéticamente preferida respecto al enlace P-O.

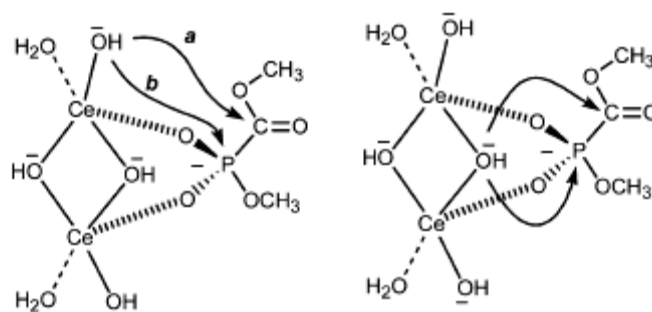


Figura 2.4.6 Mecanismo de reacción propuesto para la hidrólisis de DMPF catalizado por Ce(IV)⁵⁸

2.5 Cerio (III) y (IV)

El cerio es el elemento más abundante de la serie de elementos conocidos como lantanoides (Ln). El cerio presenta dos estados de oxidación, Ce^{4+} , cérico, y Ce^{3+} , cerioso.

El cerio es interesante debido a su estructura electrónica variable. La energía del nivel electrónico interno 4f es casi igual a la energía de los electrones de valencia, y solamente se requieren pequeñas cantidades de energía para cambiar la ocupación relativa de estos niveles electrónicos. Esto da lugar a los dos estados de oxidación.

La electronegatividad del cerio en escala de Pauling es de 1.1, sus radios iónicos en sus diferentes estados de oxidación son para (3+) 114 pm y (4+) 97 pm cuando presentan número de coordinación 8.⁶¹

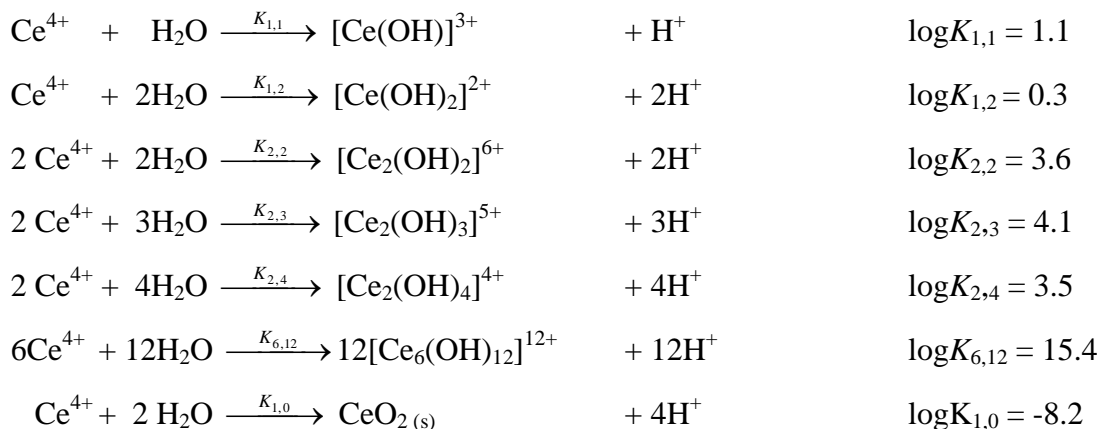
El Ce(IV) es un agente oxidante fuerte que se utiliza en química analítica y orgánica.

Como hemos visto el catión Ce(IV) ha sido utilizado como catalizador en muchas

⁶¹ <http://www.scescape.net/~woods/elements/cerium.html>

reacciones de hidrólisis de diésteres fosfato^{44,46,58,60,62,63} y ADN^{54,64,65} sin embargo, el comportamiento de Ce(IV) en agua es muy complejo debido a su inestabilidad hidrolítica y comportamiento redox. Lo que permite que Ce(IV) forme lentamente los hidroxopolímeros incluso en medio ácido, los cuales eventualmente precipitan como CeO₂.

La hidrólisis de Ce(IV) se ha estudiado en medios ácidos utilizando una concentración 0.1 mM de (NH₄)₂Ce(NO₃)₆ en ácido perclórico donde las especies principales en el intervalo de pH de 0 a 1 son Ce(OH)³⁺ y Ce(OH)₂²⁺, y en disoluciones con concentración 10 mM de (NH₄)₂Ce(NO₃)₆ se observan complejos dinucleares Ce₂(OH)₃⁵⁺, Ce₂(OH)₄⁴⁺ e incluso hexanucleares Ce₆(OH)₁₂¹²⁺; en soluciones un poco menos ácidas se observan hasta 2.35 iones OH⁻ unidos a un catión Ce(IV), sin embargo el tipo de especies hidroxopolímeros no se han identificado. A pH > 4, el hidróxido de Ce(IV) comienza a precipitarse.⁶⁶ Los equilibrios químicos de formación de estas especies son (en ácido perclórico 3 M):⁵⁸



Estos datos fueron procesados con el programa SPE dado por Martell y Motekaitis determinando un diagrama de distribución de las concentraciones de cada especie de Ce(IV) en función del pH (Fig. 2.5.1).

⁶² R. A. Moss and H. Morales-Rojas, *Org. Lett.*, **1999**, 1, 1791-1793

⁶³ R. A. Moss and K. G. Ragunathan, *Langmuir*, **1999**, 15, 107-110

⁶⁴ M. Komiyama, N. Takeda, Y. Takahashi, H. Uchida, T. Shiiba, T. Kodama, M. Yashiro, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1995**, 269

⁶⁵ A. Kajimura, J. Sumaoka and M. Komiyama, *Carbohydr. Res.*, **1998**, 309, 345-351

⁶⁶ C. F. Baes, Jr., R. E. Mesmer, *The Hydrolysis of Cations*, Wiley, New York, **1976**, 138-146

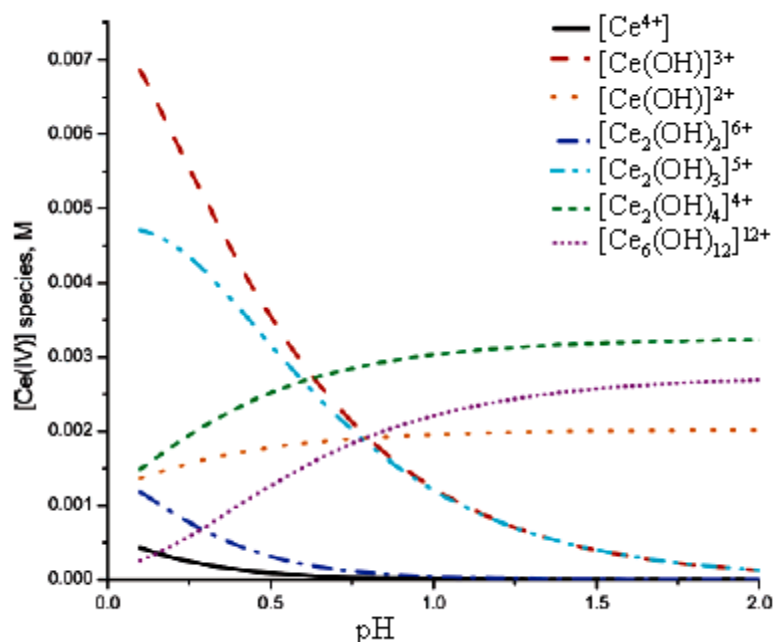


Figura2.5.1 Diagrama de distribución de especies de Ce(IV) en función del pH, con $[Ce(IV)] = 0.025 M$, $I = 3 M (ClO_4^-)$.⁵⁸

A pH 0.2 las especies diméricas y hexaméricas de Ce(IV) son dominantes. La información estructural es escasa, sin embargo la especie hexanuclear $Ce_6(OH)_{12}^{12+}$ se ha relacionado con la estructura cristalina de $CeO_4(OH)_4(SO_4)_6$, en el cual 6 iones de Ce^{4+} están en un arreglo octaédrico, y cada uno de los cuatro iones O^{2-} e OH^- están centrados en las caras del octaedro.

Por otro lado, los compuestos de coordinación de Ce(IV), son desde hexa hasta dodeca coordinados; se coordina preferentemente a átomos de oxígeno y nitrógeno.

Algunas estructuras químicas donde se ejemplifica el número de coordinación de Ce(IV) se presentan a continuación.

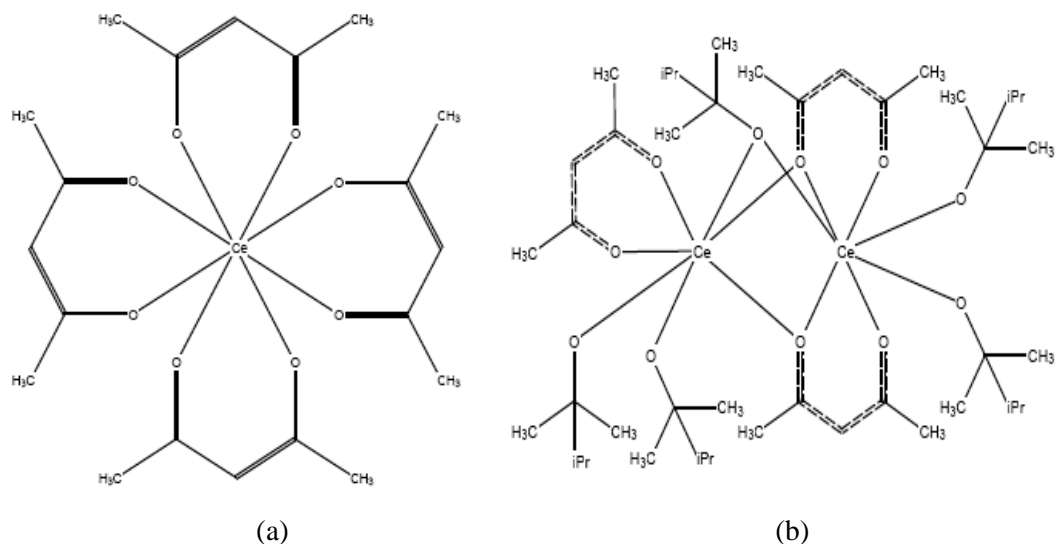


Figura 2.5.2 a) Tetrakis(Acetilacetonato-O,O')-cerio(IV)⁶⁷ b) bis(μ -2-Acetilacetonato-O,O,O')-(μ -2,3-dimetil-2-butoxi)-(acetilacetonato-O,O')-tetrakis(2,3-dimetil-2-butoxi)-di-cerio⁶⁸

Con acetilacetonato forma un compuesto octacoordinado cuya estereoquímica se presenta de forma intermedia entre una geometría de un antiprisma cuadrado y un dodecaedro. En ambas estructuras el cerio está coordinado a átomos de oxígeno, en la estructura b se reduce el número de coordinación de cerio a heptacoordinado por efectos estéricos.

⁶⁷ T.Behrsing, A.M.Bond, G.B.Deacon, C.M.Forsyth, M.Forsyth, K.J.Kamble, B.W.Skelton, A.H.White *Inorg.Chim.Acta* ,**2003**, 352,229

⁶⁸ Seigi Suh, Jun Guan, L.A.Miinea, J.-S.M.Lehn,D.M.Hoffman *Chem.Mater.* ,**2004**, 16,1667

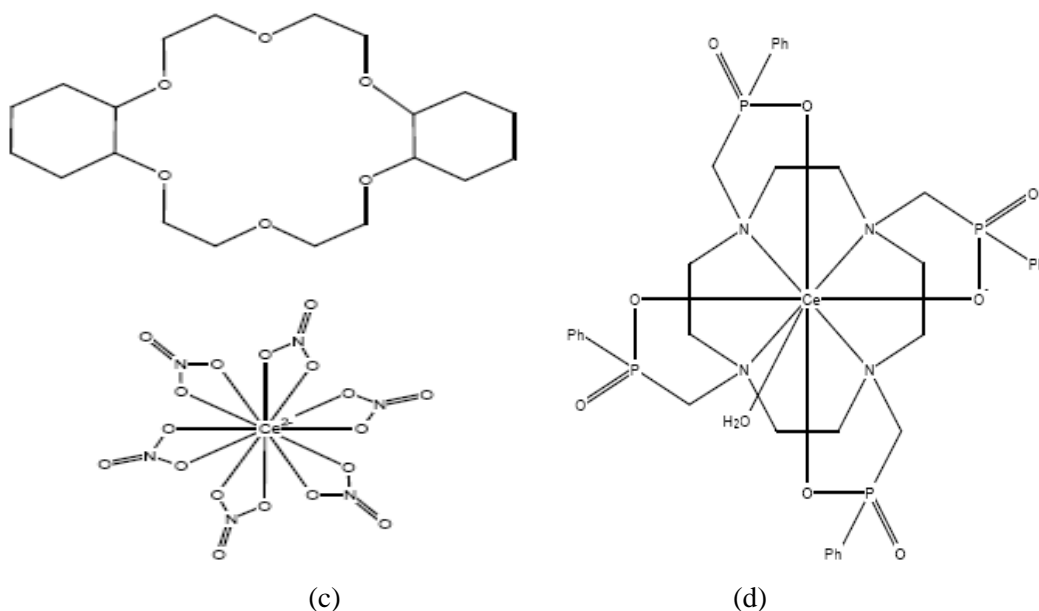


Figura 2.5.3 c) tetrakis(Diciclohexil-18-corona-6) hexakis(nitrato-O,O')-cerio(IV)bis(oxonio) trihidratado⁶⁹ d) Litio aqua-(1,4,7,10-tetra-azaciclododecano-1,4,7,10-tetrametilenitetrakis (fenilfosfina-cerio decahidratado⁷⁰

Se han utilizado macrociclos del tipo aza y éteres corona, encontrando con estos últimos que el metal cerio no se coordina dentro de la corona, en varias ocasiones se ha encontrado que sólo sirve como contraion. En cambio el 1,4,7,10-tetra-azaciclododecano quelata al cerio coordinandolo con los átomos de nitrógeno, estabilizando especies mononucleares.

⁶⁹ A.A.Dvorkin, N.F.Krasnova, Yu.A.Simonov, V.M.Abashkin, V.V.Yakshin, T.I.Malinovskii *Kristallografiya(Russ.)(Crystallogr.Rep.)***1984**,29,471

⁷⁰ J.Rohovec, P.Vojtisek, P.Hermann, J.Mosinger, Z.Zak, I.Lukes *J.Chem.Soc.,Dalton Trans*, **1999**.3585

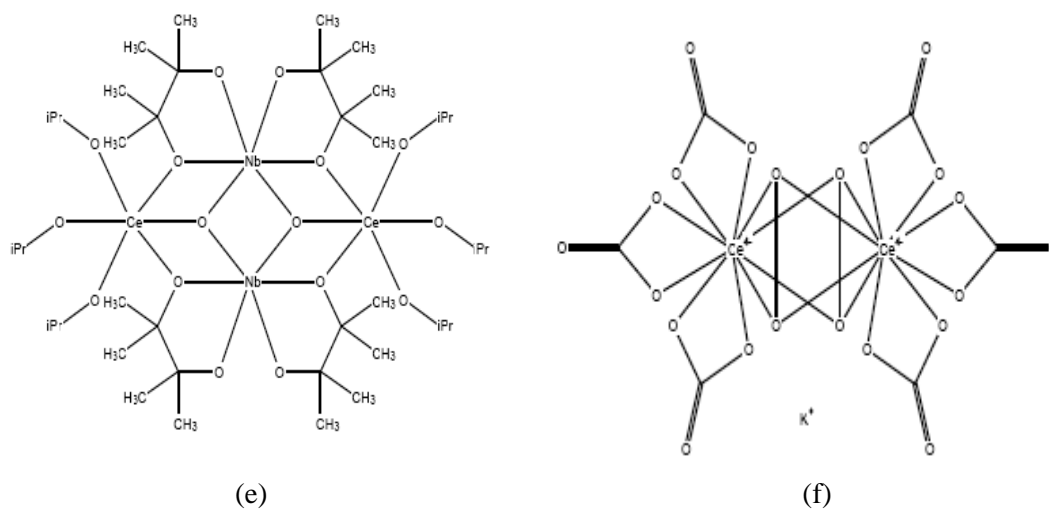


Figura 2.5.4 e) bis((μ -3-Oxo)-bis(μ -2-pinacolato)-tris(isopropoxi)-cerio(IV)-niobio)⁷¹ f) Hexa-potasio bis(μ -2-peroxo)-hexakis(carbonato-O,O')-dicerium(IV)⁷²

El compuesto de la figura 2.5.4 (e) muestra como el Ce octacoordinado puede formar cubos, esta geometría es muy interesante, ya que en lantanoides trivalentes (La, Nd, Pr y Eu) se ha observado y se han propuesto especies activas en la hidrólisis de BNPP⁷³.

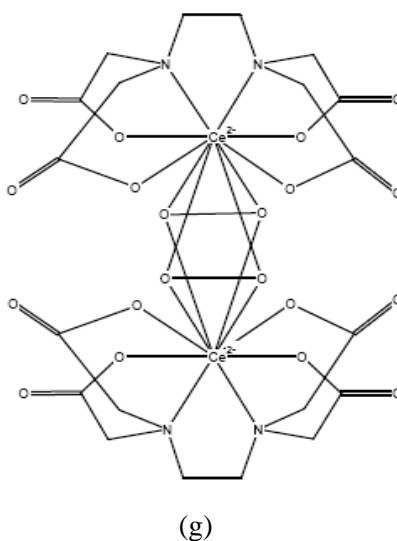


Figura. 2.5. g) Di-potassium di-sodium bis(m2-peroxo)-bis(ethylenediamine-N,N,N',N'-tetra-acetato-O,O',O'',O''',N,N')-di-cerium(iv) tridecahydrate⁷⁴

⁷¹ L.G.Hubert-Pfalzgraf, V.Abada, J.Vaissermann *Polyhedron*, **1999**, 18,3497

⁷² L.J.C.Barnes, C.S.Blyth, J.D.Paton, I.G.B.Smith *Lanth.Actin.Res.***1990**,3,181

⁷³ Y. Mejia-Radillo, A.K. Yatsimirsky, *Inorganica Chimica Acta*, **2003**, 351, 97-106

⁷⁴ J.C.Barnes, C.S.Blyth, J.D.Paton, I.G.B.Smith *Lanth.Actin.Res* **1990**, 3,181

La formación de complejos con ligantes más coordinantes como EDTA soluciona el problema de la estabilidad, en disoluciones acuosas^{75,76,77,78} pero aunque se ha informado que el sistema Ce(IV)-EDTA es activo en la hidrólisis de ADN, la actividad que presenta en la hidrólisis de BNPP no es mayor que la observada para lantánidos trivalentes perdiendo así la ventaja de utilizar un metal más ácido.

En resumen existe el problema de estabilizar al Ce(IV) en disolución sin que éste precipite. Con el afán de encontrar un sistema donde el Ce(IV) sea el responsable de una alta actividad catalítica, en el trabajo de Tesis que se presenta a continuación está enfocado a desarrollar sistemas catalíticos que permitan determinar la composición de las especies activas. En los capítulos siguientes se presenta una discusión de la síntesis de cuatro nuevos compuestos de Ce(IV): $[\text{Ce}(\text{fen})_2\text{O}(\text{NO}_3)_2]$, $[\text{Ce}(\text{Tris})\text{O}(\text{NO}_3)(\text{OH})]$ y $[\text{Ce}(\text{BTP})_2(\text{NO}_3)_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ así como su caracterización por técnicas analíticas y espectroscópicas. Estos compuestos se hidrolizan en agua produciendo especies polinucleares de Ce(IV) oxo e hidroxilo con alta actividad catalítica en la hidrólisis de fosfodiésteres.

Además se presentan estudios potenciométricos de $[\text{Ce}(\text{BTP})_2(\text{NO}_3)_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, que revelan la formación de especies tetraméricas.

Finalmente se propone un mecanismo formal de reacción catalítica en presencia de estas especies activas.

⁷⁵ T. Igawa, J. Sumaoka and M. Komiyama, *Chem. Lett.*, **2000**,356;

⁷⁶ Y. Kitamura, J. Sumaoka and M. Komiyama, *Tetrahedron*,**2003**, 59, 10403

⁷⁷ M. Komiyama, H. Arishima, M. Yokoyama, Y.Kitamura and Y. Yamamoto, *ChemBioChem*, **2005**, 6, 192

⁷⁸ N. Raymond, J. Xu and M. Ziegler *Inorg. Chem*, **2000**, 39, 4156

3.-ENCUADRE TEMÁTICO

3.1 Objetivo General

Desarrollar sistemas catalíticos en disolución acuosa, neutra, reproducibles, con gran reactividad y estabilidad que permitan determinar la composición de las especies activas con el ion Ce(IV) y con ello proponer un mecanismo

3.2 Objetivos Particulares

- Determinar en que condiciones el catión Ce(IV) obtenido in situ a partir del compuesto $(\text{NH}_4)_2[\text{Ce}(\text{NO}_3)_6]$ no precipita a pH neutro. Y evaluar su actividad catalítica en la hidrólisis de BNPP.
- Realizar experimentos in situ para evaluar la posible cooperación de diversos ligantes con Ce(IV) en la actividad catalítica de la hidrólisis de ésteres fosfato.
- Determinar la estabilización del catión Ce(IV) obtenido a partir de la sal $\text{Ce}(\text{NO}_3)_3$ en disoluciones neutras. Y evaluar su actividad catalítica en la hidrólisis de BNPP.
- Sintetizar y caracterizar nuevos compuestos del catión Ce(IV) con los ligantes fenantrolina, BTP, Tris y mimosina.
- Determinar si los compuestos presentan actividad catalítica.
- Caracterizar la composición de las especies en disolución, para determinar cuáles son las especies activas.
- Realizar un estudio para determinar los parámetros cinéticos en la hidrólisis de BNPP.
- Establecer el mecanismo formal de acción de las especies de Ce(IV).

3.3 Hipótesis

Por la carga tetravalente del cerio (Ce^{4+}), será muy eficiente como catalizador en la hidrólisis de diésteres fosfato.

Si este catión es estabilizado con ligantes neutros, poco coordinantes, esto no afectará la electrofília del metal Ce(IV), conservando su eficiencia como catalizador en la hidrólisis de diésteres fosfato.

4.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1.- Estudios cinéticos con el compuesto $(\text{NH}_4)_2[\text{Ce}(\text{NO}_3)_6]$

Se realizaron experimentos enfocados a repetir algunos resultados de la literatura con el compuesto $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$.

Disolución estandar A

Esto se hizo utilizando una disolución estandar de $(\text{NH}_4)_2[\text{Ce}(\text{NO}_3)_6]$ en HNO_3 3M, (estandar "A"), se prepararon disoluciones de Ce(IV) en el intervalo de 0.1 a 5 mM; se observó que al utilizar la concentración 0.2 mM se obtuvieron disoluciones homogéneas en el intervalo de pH de 3.3 hasta pH 4.3 con actividad catalítica en la hidrólisis de BNPP, el ajuste de pH se realizó adicionando NaOH 1M.

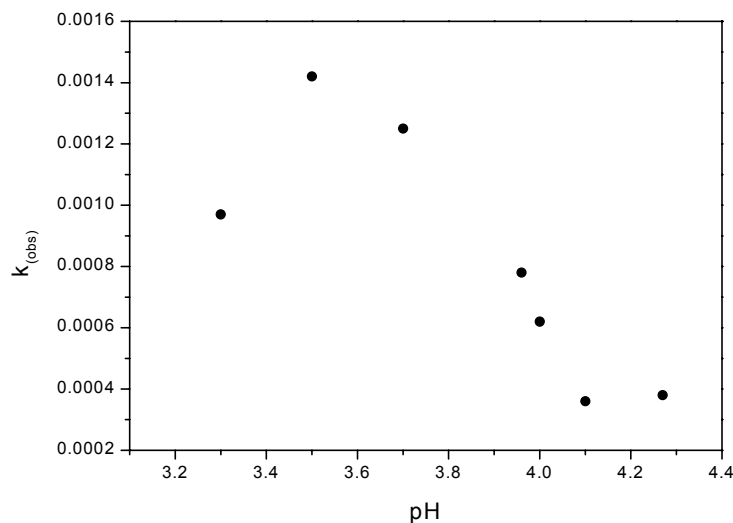


Figura 4.1.1 Perfil de pH de la velocidad de hidrólisis de BNPP en presencia de Ce(IV) obtenido por dilución de la disolución estandar "A" a una concentración de $2 \times 10^{-4} \text{M}$ a 25°C

Se observó poca reproducibilidad de los parámetros de velocidad encontrados, siendo frecuentemente imposible variar las condiciones de reacción (pH, temperatura, y concentraciones de los reactivos) sin observar diferencias en la actividad catalítica o bien causar la formación de un precipitado.

A pH 3.5 se observaron constantes de velocidad de primer orden para la hidrólisis de BNPP con 0.2 mM de $(\text{NH}_4)_2[\text{Ce}(\text{NO}_3)_6]$ a 25 °C de 0.001 s^{-1} .

A pH mayor de 3.5 la actividad catalítica disminuye, (Fig. 4.1.1), esto se debe a la formación de cadenas poliméricas hidroxilo - neutras o aniónicas $[\text{Ce}_n(\text{OH})_m]^{4n-m}$, las cuales no interaccionan con el sustrato. Ya que, de acuerdo con lo descrito en los antecedentes, es necesario que la especie activa tenga carga positiva para estabilizar el estado de transición y efectuar la hidrólisis del sustrato.

No se observó actividad catalítica en sistemas heterogéneos, las cuales se obtienen a mayor pH, esto es porque se formó un gel $\text{Ce}(\text{OH})_4$ y precipitó el CeO_2 .

Con la finalidad de evaluar en condiciones fisiológicas (pH 7.3 y 37°C) la actividad catalítica del catión $\text{Ce}(\text{IV})$, evitando la formación de polímeros del tipo $[\text{Ce}_n(\text{OH})_m]^{4n-m}$, se probó estabilizar complejos de $\text{Ce}(\text{IV})$ en disolución con diferentes ligantes, variando la estequiometría.

Un requisito indispensable de los ligantes a usar es que no deben ser muy coordinantes o bien que el enlace Ce-L sea lábil, de tal forma que se favorezca la interacción del compuesto de $\text{Ce}(\text{IV})$ con el sustrato BNPP haciéndolo susceptible a un ataque nucleofílico.

Los ligantes que se emplearon en esta primera parte fueron: glicina, bicina, IDA, Tris, Bis-Tris propano.

-Glicina: Se utilizó con relación estequiométrica M:L hasta 1:100, se obtuvieron disoluciones homogéneas en el intervalo de pH de 3 a 4.4, estas disoluciones presentaron actividad catalítica; sin embargo esta aproximación no es óptima, ya que la elevada concentración de glicina en el sistema evitó la caracterización de las especies activas.

-Bicina: Se utilizó con relación M:L 1:1, se observó actividad catalítica en el intervalo de pH de 3 a 4.9. Es importante mencionar que la actividad catalítica en estos sistemas depende mucho de la forma de preparar las soluciones, pues es alta la actividad cuando se preparó la disolución de $\text{Ce}(\text{IV})$ 0.2 mM, ajustando lentamente el pH con una disolución de NaOH [0.01 M], posteriormente se adicionó el ligante; cabe hacer notar que si se modifican las condiciones de reacción, la actividad es nula.

-IDA: Utilizando las relaciones estequiométricas M:L a) 1:1, b) 1:2, c) 1:10, se obtuvieron disoluciones homogéneas en los intervalos de pH de 2.4-3, 2.4-5.14, 2.4-8.6 respectivamente, la actividad catalítica en todos los casos es insignificante, debido

probablemente a que el ligante tiene varias posiciones para coordinarse al metal y de esta manera se forma un compuesto muy estable de Ce(IV) sin actividad catalítica en la hidrólisis de BNPP.

-*TRIS*: Se utilizó la relación estequiométrica M:L 1:1, se obtuvieron soluciones homogéneas en el intervalo de pH 2.5 a 4.3, pero en este caso la actividad catalítica sólo se observó a pH 3.45.

-*BTP*: Se utilizó la relación estequiométrica M:L 1:1, teniendo soluciones homogéneas en el intervalo de pH de 2.4 a 5.32. La actividad catalítica de este sistema comparada con los anteriores se resume en la Tabla 4.1.1.

Tabla 4.1.1 Constantes de velocidad $k_{\text{obs}}(10^{-4}\text{s}^{-1})$ determinadas con el sistema Ce(IV)-L en la hidrólisis de BNPP a diferentes pH

pH	Gly l:100)	Bicina (1:1)	Tris (1:1)	BTP (1:1)
2.60				1.40
3.00	2.10			
3.25				11.70
3.45			11.70	
3.48		5.40		
3.50	1.40			
3.66		5.30		
3.70	1.20			
3.76		5.90		
3.90	0.70			
4.00		5.66		
4.09				8.20
4.10	5.00			
4.12				7.30
4.40	3.40			
4.60		1.5		
5.00				8.90
5.32				8.90

Como se observa en la tabla 4.1.1 existe un óptimo de actividad con dos ligantes Tris y BTP, ambos son aminoalcoholes.

Cabe señalar que la disolución estandar “A”, a pesar de su concentración de HNO_3 , presenta una rápida desactivación, ya que después de una semana de haber sido preparada pierde el 90 % de la actividad inicial.

Por lo tanto se buscó otra manera de preparar la disolución estandar, de tal forma que la

disolución se mantuviera estable por un lapso de tiempo prolongado, se preparó y probó la estabilidad de dicha disolución en diferentes ácidos.

Los resultados mostraron que cuando se utilizó la disolución estandar en HClO_4 3 M la actividad decrece drásticamente, a la vez que cuando se utilizó la disolución estandar en ácido sulfúrico 3 N, la actividad desapareció.

Al utilizar disoluciones ácidas se generó el problema y necesidad de adicionar una gran cantidad de base para neutralizar el ácido.

Al observar que la actividad desaparece en presencia de ácidos minerales, se planteó utilizar algunos disolventes orgánicos tales como: dioxano, tetrahidrofurano, dimetilformamida y acetonitrilo. Además sabiendo que el Ce(IV) es un oxidante fuerte, se optó por elegir a un disolvente en el cual el Ce(IV) no se reduzca.

Disolución estandar B

Los resultados mostraron que al utilizar acetonitrilo como disolvente para preparar disoluciones con concentraciones de 0.05 a 0.1 M del compuesto $(\text{NH}_4)_2[\text{Ce}(\text{NO}_3)_6]$, el Ce(IV) es estable a la reducción a diferencia de cuando se utilizan otros disolventes.

De acuerdo con lo anterior se preparó la disolución estandar 0.1 M del compuesto $(\text{NH}_4)_2[\text{Ce}(\text{NO}_3)_6]$ en acetonitrilo, disolución estandar “B”.

Cuando se diluyó en agua la disolución *estandar B* se observó que en el intervalo de concentración de 1 mM a 0.1 mM se tienen soluciones homogéneas estables hasta por una hora.

Estabilidad de la disolución B

A partir de la disolución *estandar B*, se prepararon varias diluciones de con concentración 0.2 mM y con pH de 3.5 hasta 9. Los resultados fueron positivos ya que no se observó la presencia de gel o precipitado de los hidroxocompuestos de cerio $(\text{Ce}_n(\text{OH})_{4n-m})$ durante un ensayo preeliminar en la hidrólisis de BNPP. Se determinó la constante de velocidad de primer orden en la hidrólisis catalítica de BNPP a diferentes pHs.

Los resultados mostraron una significativa actividad catalítica pero poca reproducibilidad, que se ve reflejada en la gran dispersión de resultados. (Tabla 4.1.2).

Tabla 4.1.2 Constantes de velocidad en la hidrólisis de BNPP a diferentes valores de pH obtenidas, con $\text{Ce(IV)} 2 \times 10^{-4} \text{ M}$ (disolución estandar "B").

pH	$k_{\text{obs}} (10^{-4} \text{ s}^{-1})$	$\text{Chi}^2 \times 10^{-5}$
3.55	7.7	7.00
4.45	4.9	0.22
5.22	10.9	3.00
7.65	4	0.70
9	2.3	0.03
9.4	1.6	0.14

El sistema que se obtiene a partir de la disolución *estandar B* permitó preparar disoluciones a diferente pH, sí y solo si antes de adicionar el Ce(IV) se adiciona NaOH para basificar la disolución o bien HCl para acidificar la disolución. Pero si se trata de modificar el pH de la disolución con Ce(IV) se forma un gel, lo que hizo imposible la determinación de la composición de las especies por titulación potenciométrica, sin embargo se calculó el número de protones liberados en el proceso de formación de los hidroxocomplejos de Ce(IV) adicionando el compuesto $(\text{NH}_4)_2[\text{Ce}(\text{NO}_3)_6]$ directamente a agua y midiendo el cambio de pH producido.

El pH disminuye hasta aproximadamente 3, con esto se determinó el número de protones liberados el cual varía de 3 a 2.3 por cada catión de Ce(IV) (Fig. 4.1.2).

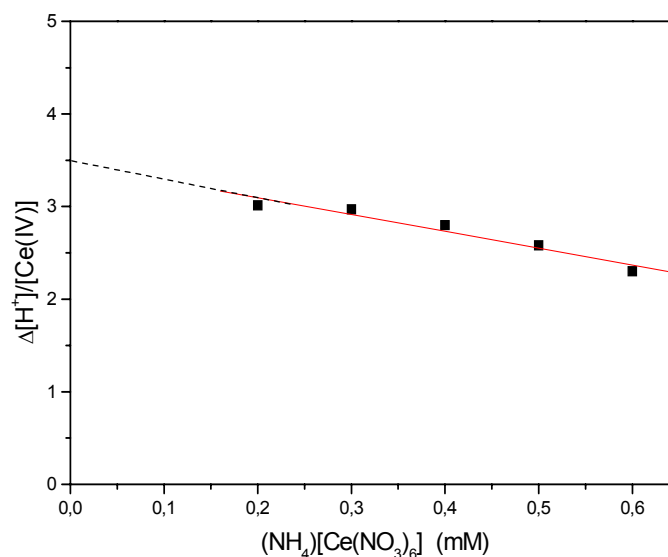


Figura 4.1.2 Número de protones liberados por mol de Ce(IV) al adicionar $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ a agua.

En la gráfica (Fig. 4.1.2) se observa una pendiente negativa esto es porque al tener mayor cantidad de $(\text{NH}_4)[\text{Ce}(\text{NO}_3)_6]$ disminuye más rápido el pH y disminuye el grado de hidrólisis del Ce(IV). En general se observa la formación de hidroxocomplejos, si se liberan tres protones, lo que indica que se forma un complejo de Ce(IV) con 3 iones hidroxilo, los cuales tienen una carga positiva $[\text{Ce}(\text{OH})_3]^+$.

Se realizó un experimento en el que se utilizaron diferentes cantidades de acetonitrilo en agua, variando desde 0.2 hasta 5% v/v el porcentaje de acetonitrilo en la celda de reacción, no se observó ninguna alteración en la cinética de hidrólisis al utilizar estos porcentajes de acetonitrilo. Es importante hacer notar que para nuestros estudios cinéticos sólo se adiciona 0.2 % de acetonitrilo en las celdas de reacción.

Una vez establecido como se prepara la disolución estándar de Ce(IV) en acetonitrilo, además de conocer cuál es la concentración óptima de Ce(IV) ($2 \times 10^{-4} \text{M}$), para realizar los estudios cinéticos. Se inicia una búsqueda del ligante o ligantes óptimos que den estabilidad al sistema.

Actividad Catalítica de Ce(IV)-L

Se utilizaron diferentes compuestos como ligantes adicionándolos *in situ* en relación estequiométrica M:L 1:1. Se determinó el intervalo de pH en el cual no se observa gel o precipitado con cada ligante. En la tabla 4.1.3 se presenta el intervalo de pH donde existe una disolución homogénea por lo menos durante una hora.

Tabla 4.1.3 Intervalos de pH de estabilidad del sistema Ce(IV)-L (1:1) a 25°C

	Ligante (L)	pH
A	BTP	3-7
	bipy	2-8.4
B	Fenantrolina	3-9.3
C	Trietanolamina	3.5-9.8
D	Trietilamina	3.8-9.5
E	2,3-butanodiona monoxima	3.5-6.45
F	HEPPSO	4-8.8
G	Dietanolamina Piridil-2-aldoxima	3.5-9 3.8-7.2
H	HEPES	4-7
I	MOPS	4-8
J	MES Glicina	3-6.8 3.6-8

Cuatro de estos sistemas A, B, F y G permitieron realizar estudios en condiciones fisiológicas, ya que se observaron soluciones homogéneas a pH neutro e incluso básico. Con respecto a la actividad catalítica de cada sistema, en la tabla 4.1.4 se presentan los valores de las constantes de velocidad de primer orden que se observaron en cada sistema Ce-L con L= ligantes A-J a diferentes pHs.

Tabla 4.1.4 k_{obs} (10^{-4} s^{-1}) del sistema Ce(IV)-L con L= ligantes A-J, en la hidrólisis de BNPP a T=25°C y diferente pH

pH	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
4	13		18	19	13	1	7	1	3	4
5	5		19	13	7	8		7	1	7
6	6		26	27	11	3	3	8		3
7	15	12				9	7			
9		12		46		8	4			

De la tabla 4.1.4 es claro que la mejor actividad catalítica observada está en el sistema Ce-D donde D=trietilamina. Para los ligantes L = BTP (A), fen (B), trietanolamina (C), de 2,3-butanodiona monoxima (E), se observa claramente que se mejoró la actividad catalítica con respecto al sistema (disolución *estandar B*) donde sólo se emplea cerio sin ligante. Mientras que los ligantes: HEPPSO (F); dietanolamina (G), HEPES (H), MOPS (I) y MES (J) conservan la actividad catalítica observada.

Algunos de los compuestos como IDA y 2-piridil-aldoxima, previenen completamente la precipitación de Ce(IV) en soluciones neutras y básicas pero también inhiben completamente la actividad catalítica en la hidrólisis del BNPP. Y con los ligantes glicina y bipyridina, al inicio se observan soluciones homogéneas pero al finalizar la reacción de hidrólisis hay precipitado.

4.1.1 Estudio cinético del sistema Ce(IV)-butanodiona monoxima

El sistema Ce(IV)-butanodiona monoxima, presentó una buena actividad catalítica, ya que la constante de velocidad observada promedio es de $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ en la hidrólisis de bis(para-nitrofenil)fosfato (BNPP), y no se observa mucha dispersión en los resultados experimentales. Como se describe más adelante, este ligante en realidad no afecta la actividad catalítica del Ce(IV), sin embargo incrementa la estabilidad del sistema.

Se utilizaron amortiguadores biológicos para tener un mejor control del pH en la disolución durante la reacción de hidrólisis de BNPP.

Utilizando Imidazol (10 mM) como amortiguador en el sistema Ce(IV)-butanodiona monoxima (Ce-E) en relación 1:1 (0.2 mM) se realizó el estudio cinético con el sustrato BNPP. A continuación se discuten los efectos que tiene el modificar las variables.

a) Efecto de pH

Se encontró que la acción de la variación del pH sobre la hidrólisis catalítica es prácticamente nula, los resultados se presentan en la figura 4.1.3.

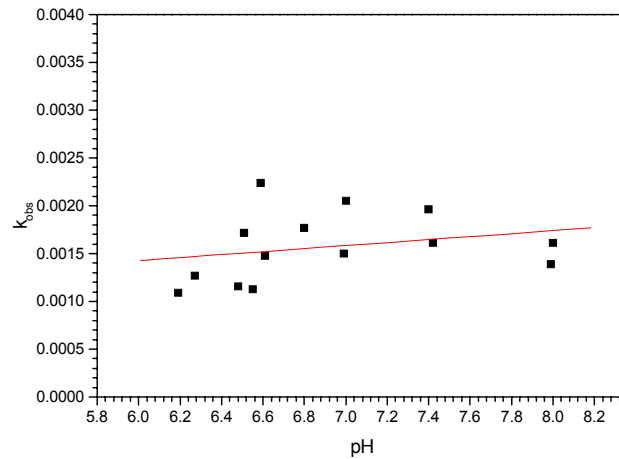


Figura 4.1.3 Perfil de pH en la actividad de Ce(IV)-butanodiona monoxima 0.2 mM en la hidrólisis de BNPP empleando como amortiguador imidazol 1×10^{-2} M a $T= 25^{\circ}\text{C}$.

b) Efecto de la concentración del Ce(IV)

A 25°C y $\text{pH}=7$, manteniendo la concentración de butanodiona-monoxima constante 0.2 mM, se observó que al incrementar la concentración de Ce(IV) en el sistema Ce-E, aumenta la actividad catalítica (Fig. 4.1.4).

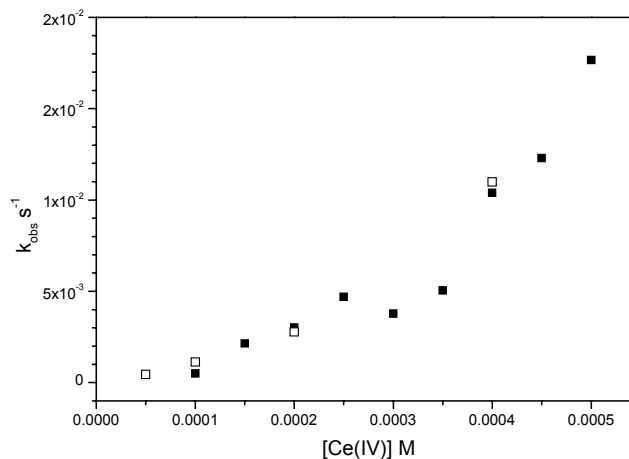


Figura 4.1.4 Efecto de la variación de la [Cerio (IV)] en imidazol 10mM a $T= 25^{\circ}\text{C}$

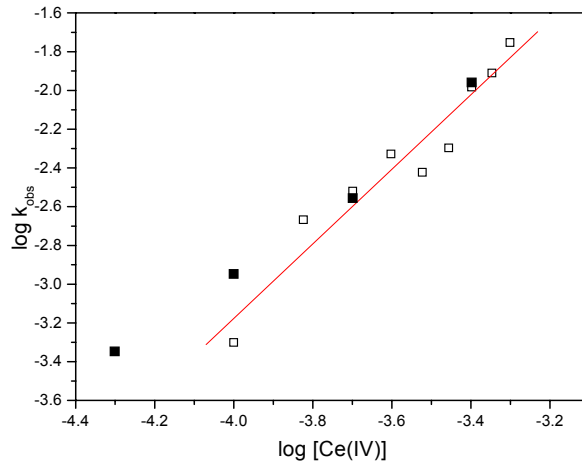


Figura 4.1.5 Efecto de la variación de la [Cerío (IV)-butandiona monoxima] en imidazol 10mM a T= 25°C (cuadros abiertos) y de la variación de la concentración del Ce(IV) a la concentración fija del ligante (cuadros llenos). La línea recta tiene el pendiente de 1.9 ± 0.2 .

En otra serie de experimentos al aumentar la concentración de la mezcla Ce-E en relación 1:1, se construyó un diagrama de $\log k_{\text{obs}}$ vs $\log [\text{Ce}]$ encontrando que el sistema tiene una dependencia cinética de segundo orden (Fig. 4.1.4, cuadrados abiertos). Aparentemente los puntos de ambas series coinciden indicando que la presencia de la butanodiona monoxima no afecta la reactividad del Ce(IV). Para corroborar esto se determinó el efecto que tiene el variar la concentración de E.

c) Efecto de la concentración de butanodiona monoxima

Para ver el efecto de la concentración de la butanodiona monoxima se hizo variar ésta y se fijó la concentración del metal. En un diagrama de k_{obs} vs $[\text{E}]$ se encontró una pendiente ligeramente negativa ($m = -0.2 \pm 0.3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$) lo que indica que E tiene un pequeño efecto inhibitor en la hidrólisis del BNPP (Fig. 4.1.5).

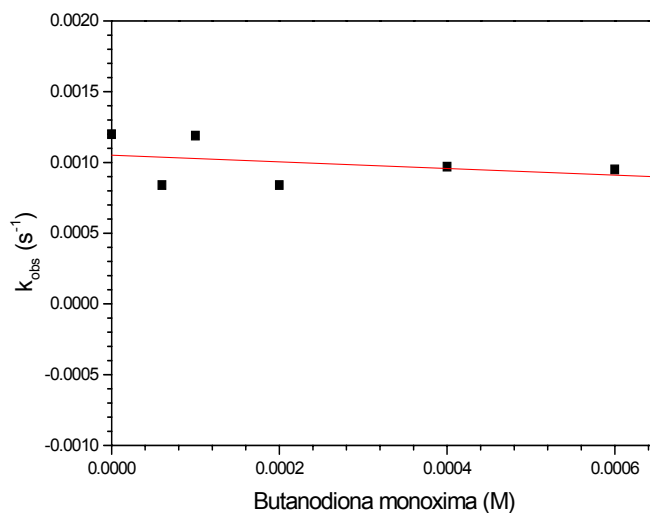


Figura 4.1.5 Efecto de la concentración de butanodiona monoxima en imidazol 10mM en presencia de Ce(IV) 0.2 mM a T= 25°C

Ya que la velocidad en ausencia y en presencia del ligante es prácticamente igual, lo que hace probable que la oxima no forme ningún complejo estable con Ce(IV). De lo anterior surge la pregunta: ¿qué está estabilizando el sistema? Ya que no se observa la formación de gel o precipitado. Lo único adicional que se tiene es el amortiguador imidazol, por ello se determinó el efecto que tiene sobre la k_{obs} la variación de la concentración del imidazol.

d) Efecto de la concentración del amortiguador

El efecto de la concentración de imidazol en la reacción de hidrólisis de BNPP con Ce(IV) sin butanodiona monoxima tiene un efecto inhibitorio, esta tendencia revela que el imidazol interactúa con el centro metálico, ya que entre mayor sea la concentración de imidazol, éste rodeará en su totalidad al Ce(IV) de tal forma que no hay espacio suficiente para que el sustrato se aproxime al metal y se catalice la reacción (Figura 4.1.6).

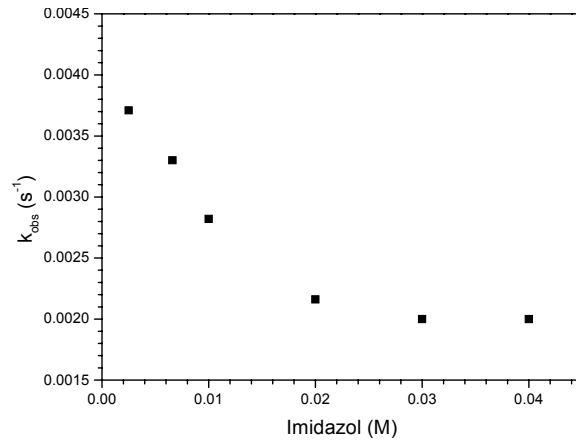


Figura 4.1.6 Perfil de la concentración de imidazol sobre la hidrólisis de BNPP con $Ce(IV)$ 2×10^{-4} M

Con estos resultados proponemos que el imidazol es un buen candidato como estabilizador del catión $Ce(IV)$ en disoluciones neutras, por su doble función ligante y amortiguador. De aquí que a continuación presentamos un estudio cinético del sistema $Ce(IV)$ -Imidazol.

4.1.2 Estudio cinético del sistema $Ce(IV)$ -Imidazol

a) Efecto de la variación del pH en el sistema $Ce(IV)$ -Imidazol

Se determinó la actividad catalítica del sistema $Ce(IV)$ 2×10^{-4} M e imidazol 1×10^{-2} M en el intervalo de pH 3.5 a 8 (Fig. 4.1.2.1) .

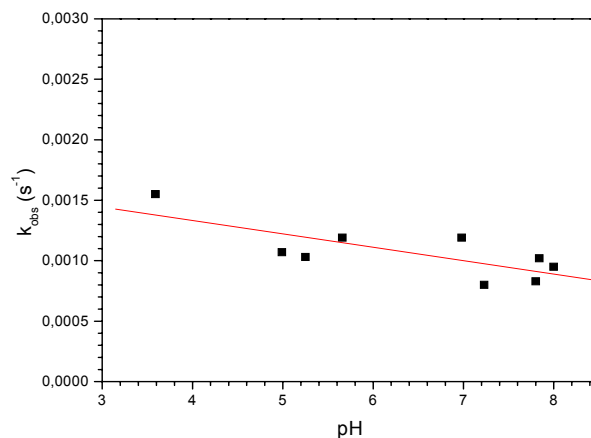


Figura 4.1.2.1 Dependencia de la k_{obs} vs pH para el sistema Cerio (IV) y imidazol ($Ce-Im$) (2×10^{-4} y 1×10^{-2} M respectivamente)

De la gráfica anterior se observa una pendiente ligeramente negativa, lo que indica que

no hay una fuerte dependencia de la constante de velocidad con respecto a la acidez o basicidad del medio, de hecho es evidente que la velocidad disminuye ligeramente al incrementar el pH.

Es importante mencionar que la variación de pH se llevó a cabo modificando el pH inicial de la disolución del amortiguador, después se adicionó la alícuota de la disolución *estandar B*. Cabe hacer notar que es muy importante el orden de adición de los reactivos, ya que cuando se intenta variar el pH adicionando ácido o base a la disolución con Ce(IV) no hay reproducibilidad de las mediciones cinéticas y de hecho con frecuencia se obtiene un precipitado en el medio de reacción, debido probablemente a que el sistema no está en equilibrio químico.

De acuerdo a los resultados obtenidos en el máximo de absorción del producto de hidrólisis del BNPP de algunas cinéticas llevadas a cabo en las mismas condiciones que otras, se encontró que el rendimiento de la reacción es del 50%. Esto se explica solo si se lleva a cabo la hidrólisis del diéster, lo que da lugar a la formación del monoéster y este último ya no se hidroliza debido a que solo se observa un equivalente molar de nitrofenol, a pesar de que es más factible que se hidrolice un monoéster a un diéster.

Con la finalidad de determinar si se efectúa la hidrólisis de un monoéster se utilizó como sustrato el p-nitrofenilfosfato, observamos que sí hay actividad catalítica. (Figura 4.1.2.2).

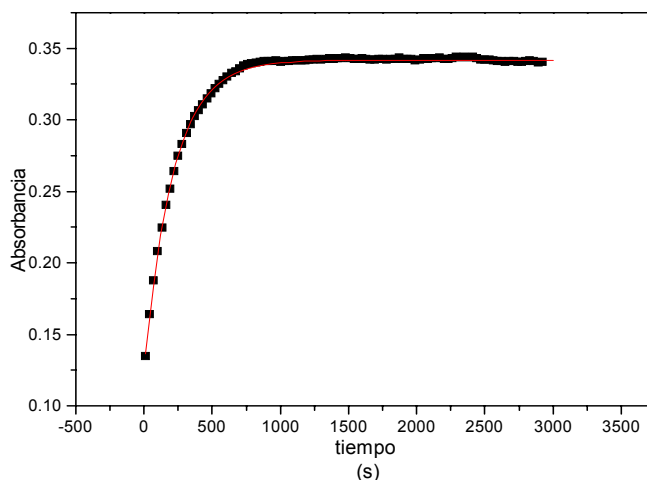


Figura 4.1.2.2 Ajuste no lineal de la reacción de hidrólisis de p-nitrofenilfosfato catalizada con el sistema Ce-Im (2×10^{-4} – 1×10^{-2} M) a $T = 25^{\circ}\text{C}$ y $\text{pH} = 7$

Del diagrama anterior se observa un drástico incremento en la absorbancia en el

intervalo de 0 a 700 s, el comportamiento exponencial de abs vs t demuestra que el sistema no está en equilibrio al adicionar el sustrato ya que se acelera la velocidad de hidrólisis. De acuerdo con estos resultados, el bajo rendimiento (50%) que se observó al utilizar el sustrato BNPP, solo se explica si el sistema Ce-Imidazol no está en equilibrio ya que al mismo tiempo que hidroliza al sustrato también se forman especies inactivas.

Para confirmar lo anterior realizamos el siguiente experimento: Se llevo a cabo una cinética de hidrólisis de BNPP con el sistema Ce-Im cuando se observó que ya no continuó la reacción de hidrólisis, se adicionó otra alícuota de la disolución *estandar B*, observando que comienza nuevamente la reacción de hidrólisis del sustrato. Esto habla de que la formación de las especies activas está controlada por cinética más que por la termodinámica. Éste sistema es reproducible.

Para determinar el orden de reacción (sistema Ce-Imidazol) con respecto al metal se hizo un estudio del efecto de la concentración del Ce(IV).

b) Efecto de la concentración del Ce(IV) en Imidazol

De los resultados del estudio del efecto de la concentración de Ce(IV) sobre la velocidad de la reacción se elaboró un diagrama de k_{obs} en función de la concentración de cerio (Fig. 4.1.2.3).

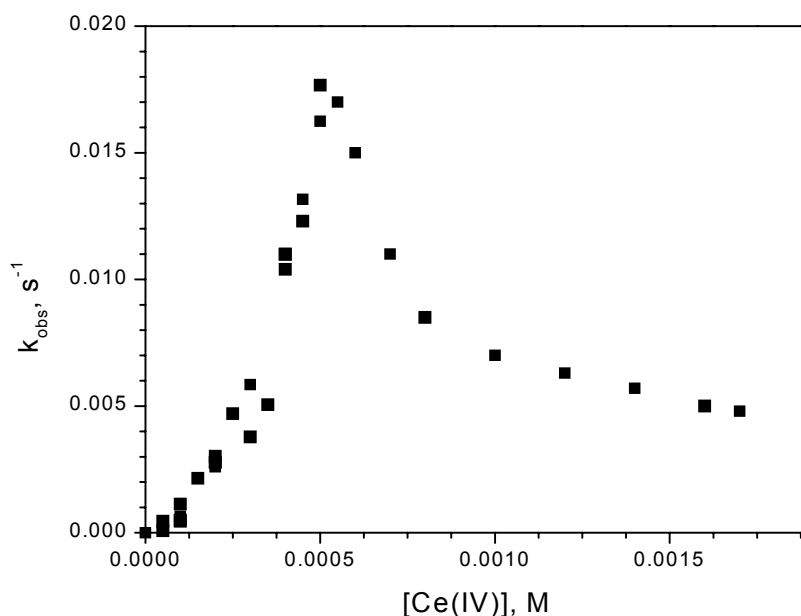


Figura 4.1.2.3 Constantes de velocidad observada de primer orden para la hidrólisis de BNPP a 25 °C en función de la concentración de $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ a pH 7.

De la gráfica anterior se observa que en el intervalo de 0 a 0.5 mM hay un comportamiento cuadrático de la k_{obs} . Esto se observa mejor si elaboramos un diagrama de $\log k_{obs}$ vs $\log [Ce]$ (Fig. 4.1.2.4).

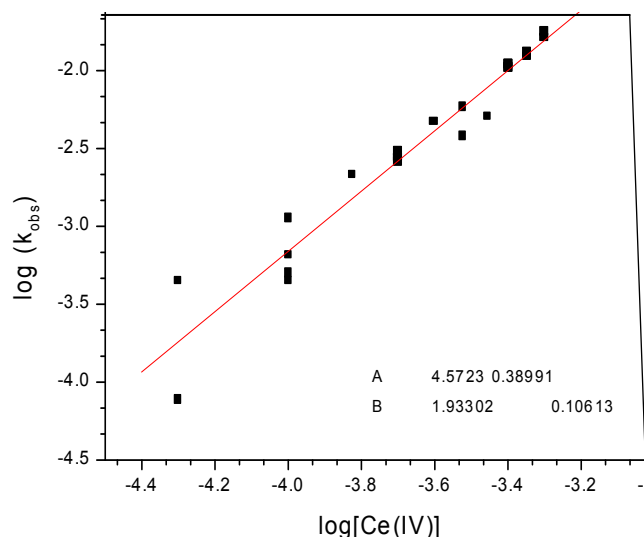


Figura 4.1.2.4 Constantes de velocidad observada de primer orden en coordenadas logarítmicas para la hidrólisis de BNPP a 25 °C en función de la concentración de $(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$ a pH 7. de 0 a 0.5 mM.

En la gráfica 4.1.2.4 se observa que los resultados siguen una dependencia lineal con pendiente 1.9, esto se interpreta como una dependencia cinética de segundo orden con respecto al catalizador (Ce (IV)).

Es importante hacer notar que la constante de velocidad observada óptima (k_{obs}) es de 0.02 s^{-1} , dicho valor es analogo al observado cuando se tiene mayor concentración de Ce(IV) y/o mayor temperatura pero en un medio micelar. **Error! Bookmark not defined.**

Cabe hacer notar que después del valor de $[Ce(IV)] = 0.5 \text{ mM}$ en la gráfica de la figura 4.1.2.3 disminuye exponencialmente el valor de k_{obs} , esto se explica por la formación de agregados menos activos de Ce(IV).

Finalmente en el efecto de la concentración del Ce(IV) en Imidazol, se observó que después de varias horas se da la precipitación del Ce(IV) con imidazol en soluciones neutras. pero al preparar la disolución en agua después de 20 minutos se pierde parte de la actividad inicial y después de una hora la disolución aun homogénea fue prácticamente inactiva. La razón de esta disminución en la actividad se debe a la agregación de especies hidroxilo aun solubles pero neutras, por lo que no se asocia con la hidrólisis de Ce(IV) ya que el pH de la

disolución se estabilizó en pocos minutos. A continuación se presenta el estudio del efecto de la temperatura en el sistema Ce-Imidazol.

c) Efecto de la temperatura

Este estudio se realizó con dos series de experimentos a diferente concentración de Ce(IV). Las temperaturas empleadas son 15, 25, 37 y 45 °C (Fig. 4.1.2.5).

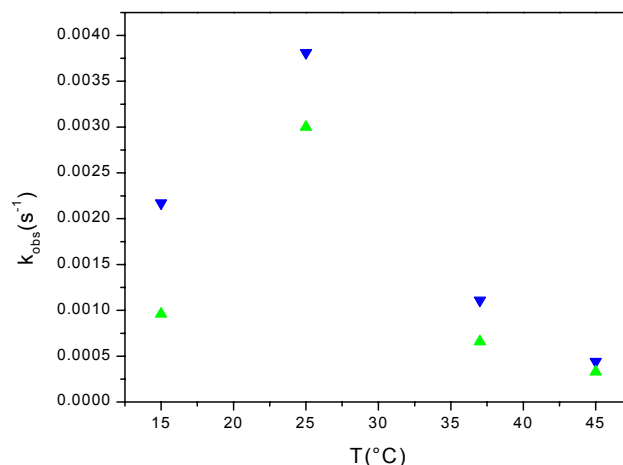


Figura 4.1.2.5 Dependencia de la k_{obs} vs T con a) [Ce(IV)] es 2×10^{-4} M (▼) y b) [Ce(IV)] 4×10^{-4} M (▲) en imidazol 10mM

De la gráfica anterior se observa un aumento de la k_{obs} en el intervalo de temperatura de 0 a 25 °C y al aumentar aún más la temperatura ($T > 25$ °C) disminuye el valor de la constante de velocidad observada, debido probablemente a la rápida desactivación de las especies activas. Es decir, se acelera la formación de los complejos poliméricos Ce(IV)-hidroxo, los cuales abaten la velocidad de hidrólisis debido a la nula actividad catalítica (Fig. 4.1.2.5).

d) Caracterización de las especies activas

El sistema Ce-Imidazol no se puede caracterizar por titulación potenciométrica ya que el imidazol está 50 veces más concentrado que el Ce(IV). Por ello se determinó la cantidad de Ce(IV) e OH⁻ en el sistema para conocer la estequiometría de las especies activas.

El análisis se realizó a partir de disoluciones de imidazol con concentración de 3 a 10 mM, se midió el pH, el cual varió de 6 a 8, posteriormente a estas disoluciones se les adicionó una alícuota de la disolución *estandar B* para obtener concentración final de 0.1 a 0.6 mM de

Ce(IV). Se encontró que estas adiciones inducen una disminución en el pH; se calcula la concentración de imidazol protonado de las lecturas de los valores de pH antes y después de adicionar Ce(IV), sabiendo que el pKa de imidazol es 7.1. Considerando que la diferencia entre estas concentraciones es igual al número de protones liberados durante la hidrólisis de Ce(IV) y consecuentemente igual al número de enlaces Ce-OH en las especies hidróxido de Ce(IV) que se forman, en la tabla 4.1.2.1 se presentan los resultados de este experimento.

Tabla 4.1.2.1 Relación [OH]/[Ce] en función de la concentración de imidazol

[Imidazol] (mM)	pH _o	pH _{eq}	[OH]/[Ce]
0	6.14	2.772	5.76
10	8.442	7.655	5.55
5	8.419	7.472	4.49
3	7.628	6.863	3.6
10	7.757	7.335	3.39

De los resultados de la tabla 4.1.2.1 se observa que en ausencia de imidazol la relación OH/Ce es 5.76, lo que indica la formación de especies aniónicas del tipo $\text{Ce}(\text{OH})_6^{2-}$ las cuales no tienen actividad. Al adicionar imidazol la relación OH/Ce disminuye, pero aún se tienen algunas especies aniónicas y otras neutras a las cuales se les puede atribuir actividad catalítica.

Cuando a una disolución de imidazol 10 mM (con ajuste previo de pH) se le adiciona Ce(IV), se forman especies con carga positiva las cuales efectivamente tienen actividad catalítica en la hidrólisis del sustrato BNPP. De aquí que es importante preparar las disoluciones sistemáticamente ajustando el pH antes de adicionar el Ce(IV).

De las series del experimento anterior se elige aquella, en la cual se utilizó 10 mM de imidazol y pH inicial de 7.5. Los resultados obtenidos se muestran en la gráfica 4.1.2.6

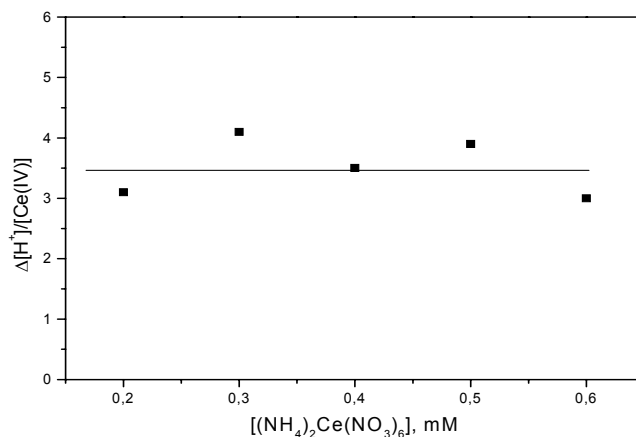


Figura 4.1.2.6 Número de protones liberados por mol de Ce(IV) al adicionar $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ a una disolución de 10 mM imidazol.

Como se observa en el diagrama de $\Delta[\text{H}^+]/[\text{Ce}]$ vs $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$, a medida que se incrementa la concentración de $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$, el valor de $\Delta[\text{H}^+]/[\text{Ce}]$ oscila entre 3 y 4. De estos resultados estimamos que el número de protones liberados por un mol de Ce(IV) en promedio es de 3.5 lo cual indica la formación de una especie hidroxio positiva $\text{Ce}(\text{OH})_{3.5}^{0.5+}$ cuya composición probable es $\text{Ce}_2(\text{OH})_7^+$.

En realidad los complejos activos de cerio pueden tener ligantes del tipo oxo e hidroxio los cuales tienden a formar puentes entre los iones metálicos, obteniéndose compuestos con alta nuclearidad. Las estructuras probables de $\text{Ce}_2(\text{OH})_7^+$ con alta nuclearidad pueden tener las formas: $\text{Ce}_2\text{O}_3(\text{OH})^+$ o $\text{Ce}_6\text{O}_9(\text{OH})_3^{3+}$. De hecho se ha informado que algunos complejos de lantánidos trivalentes, ya fueron identificados como complejos hidroxio y alcoxo binucleares $\text{La}_2(\text{OH})_5^+$ y $\text{La}_2(\text{OMe})_5^+$ en la hidrólisis de diésteres fosfato en agua o metanol respectivamente.⁷⁹ También el fragmento $\text{Ln}_2(\text{OH})_5^+$ estabilizado por el fragmento neutro BTP se encontró en la hidrólisis de BNPP con varios lantánidos.⁸⁰

e) Hidrólisis de DPP con el sistema Ce-Imidazol

La excelente actividad catalítica del sistema Ce-Imidazol, es tal que incluso funciona para el diéster no activado difenil fosfato (DPP) Al llevarse a cabo la hidrólisis del DPP se

⁷⁹ a) P. Hurst, B. K. Takasaki and J. Chin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118,9982. b) A. A. Neverov and R. S. Brown, *Inorg. Chem.*, **2001**, 40, 3588.

⁸⁰ P. Gomez-Tagle and A.K. Yatsimirsky, *Inorg. Chem.*, **2001**, 40, 3786.

forman dos equivalentes de fenol, un diagrama de la concentración de este en función del tiempo de reacción se presenta en la figura 4.1.2.6.

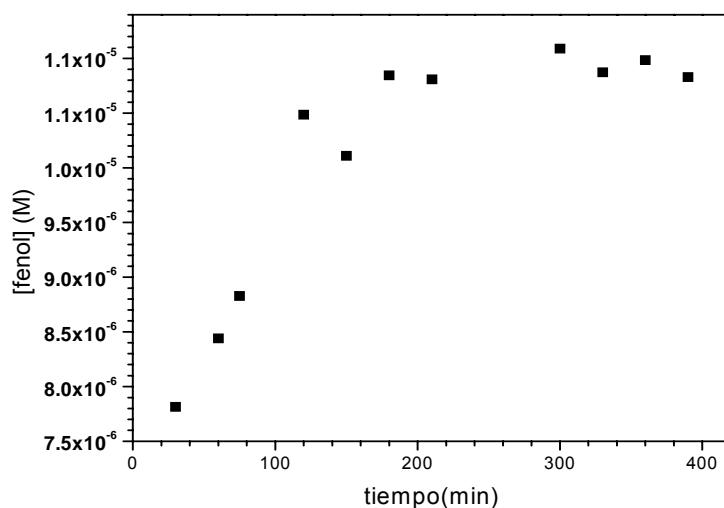


Figura 4.1.2.6 Cinética de la reacción de hidrólisis de difenilfosfato con Ce(IV)-imidazol a 25°C y pH=7 monitoreada por la formación de fenol (ver parte experimental)

De la gráfica anterior se observa que la concentración de fenol se incrementa a medida que avanza la reacción, esto indica que efectivamente se está hidrolizando el DPP; al obtener un rendimiento del 10% de los productos de reacción, nuevamente comprobamos que el sistema Ce-Imidazol no está en equilibrio. Por lo que se propuso explorar otros sistemas similares al Ce-Imidazol, es decir utilizar otras moléculas como ligantes estabilizadores y que estas tengan una estructura análoga al imidazol, una de estas moléculas es la histidina. A continuación se presentan los resultados.

f) Sistema Ce-Histidina

Para el experimento del sistema Ce-Histidina (CeIH) se tuvo cuidado de mantener la relación estequiométrica metal:ligante 1:1 en presencia de imidazol 10 mM como amortiguador.

Los valores de las constantes de velocidad difieren de los hallados en el sistema Ce-Imidazol (Tabla 4.1.2.2).

Tabla 4.1.2.2 Constante de velocidad observada (10^{-4} s^{-1}) en el sistema Ce-Histidina (CeIH)

pH	k_{obs} (10^{-4} s^{-1})	ΔA	$A_{\text{teórico}}$
6.8	12	0.228	0.2780
6.7	20	0.1193	0.2400
6.5	17	0.1263	0.1991
6.4	18	0.1182	0.1959
6.3	19	0.0983	0.1197

Se encontró que el sistema CeIH fue más inestable que el sistema Ce-Imidazol, el rendimiento de los productos de la reacción de hidrólisis del BNPP fue del 20%, por lo que se probó la actividad catalítica de otros ligantes como: Ala-His, His-Ala, 1,4,7-triazaciclononano y 1,5,9-triazaciclododecano de los cuales el primero presentó una actividad muy baja (aprox. 10^{-6} s^{-1}) y los últimos tres ligantes presentaron un abatimiento de la actividad catalítica.

Es importante mencionar que la mayoría de los sistemas Ce-Ligantes estudiados son muy inestables, lo que impidió la caracterización de estos sistemas tanto por titulación potenciométrica como por titulación espectrofotométrica.

A pesar de estos resultados se tiene un gran avance en la cinética de hidrólisis catalítica del BNPP, ya que al comparar los resultados cinéticos que se obtuvieron al utilizar la disolución *estandar A* versus los resultados cinéticos que se obtuvieron al utilizar la disolución *estandar B* (Fig. 4.1.2.7) se encontró que se mejora considerablemente la reproducibilidad de k_{obs} .

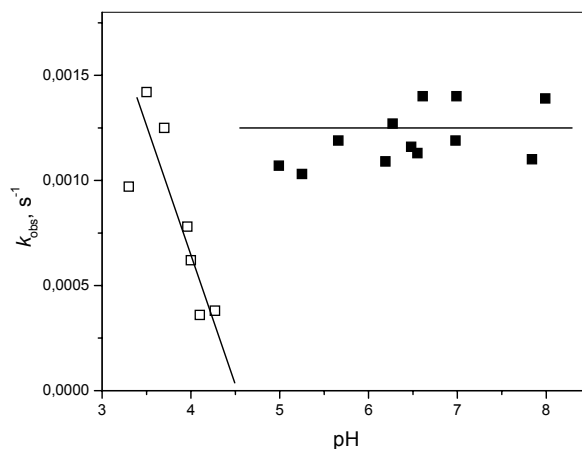


Figura 4.1.2.7 Constantes de velocidad observadas de primer orden para la hidrólisis de BNPP a 25 °C en presencia 0.2 mM $(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$ de la disolución *estandar A* diluida en agua (□) y de la disolución *estandar B* diluida en una disolución 10 mM de imidazol (•) en función de pH

Del diagrama se observa claramente que al utilizar 0.2 mM $(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$ de la disolución *estandar A* (cuadros blancos) la actividad catalítica disminuye drásticamente, mientras que cuando se trabaja con 0.2 mM $(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$ de la disolución *estandar B* en presencia de una disolución de imidazol 10 mM, hay actividad catalítica incluso a pH neutro. Las constantes de velocidad observadas son de primer orden en la hidrólisis de BNPP a 25 °C y oscilan en promedio a $0.0012 s^{-1}$.

En general de los estudios cinéticos determinamos que la reacción catalítica es de segundo orden o mayor con respecto al catalizador, por ello es importante la polinuclearidad de las especies catalíticas activas.

De todos los resultados obtenidos hasta el momento se considera que es recomendable trabajar con un ligante capaz de estabilizar complejos polinucleares. Y de los resultados hasta aquí descritos observamos que los mejores ligantes, es decir, aquellos con los cuales se obtuvieron mejores valores de k_{obs} son los aminoalcoholes. De acuerdo con lo anterior a continuación se presentan los resultados obtenidos del estudio cinético de cerio con amikacina.

4.1.3 Estudio cinético del sistema Ce(IV)-Amikacina

Un ligante interesante por su estructura química y sus propiedades es la amikacina, la cual pertenece a la familia de los aminoglucósidos muchos de los cuales se emplean como antibióticos (Fig. 4.1.3.1).

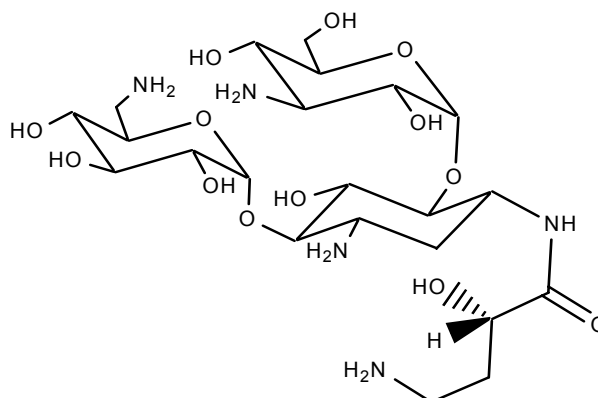


Figura 4.1.3.1 Estructura molecular 4-Amino-N-[5-amino-2-(4-amino-3,5-dihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-4-(6-aminomethyl-3,4,5-trihydroxy-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-3-hydroxy-cyclohexyl]-2-hydroxy-butyramidede (amikacina)

Previamente se prepararon varias disoluciones de Ce-amikacina con diferente estequiometría, este ensayo se realizó con el fin de determinar si al mezclar ambos reactivos se tendría un sistema homogéneo, encontrando que para lograr esto es importante disolver previamente los reactivos, se encontró que la forma más adecuada para preparar la disolución Ce-amikacina es disolver la sal de Ce(IV) en acetonitrilo y el ligante amikacina en agua, de tal forma que al mezclarlos se tenga una disolución en la que la mezcla de disolventes tenga la relación 2:3 de acetonitrilo-agua; además se debe tener cuidado de adicionar la disolución del ligante a la disolución del metal y no viceversa.

a) Efecto de la variación de la concentración de Ce(IV)

Al estudiar el efecto de la concentración de Ce(IV) manteniendo constante la concentración de amikacina (1mM) a pH 7 y T=25°C determinamos la relación estequiométrica en la cual se observa una mayor actividad Ce-amikacina (Fig. 4.1.3.2).

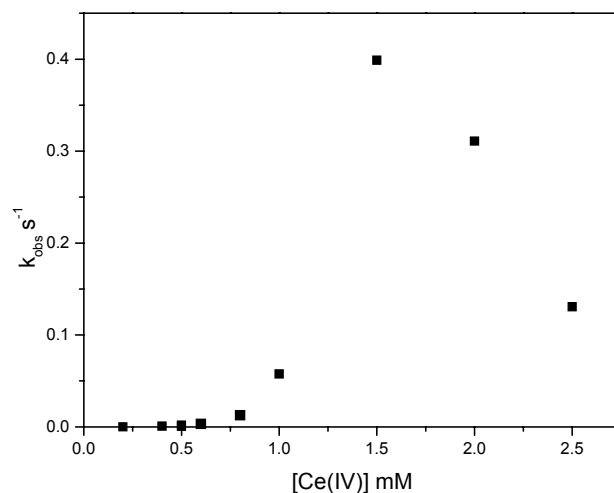


Figura 4.1.3.2 Variación de la [Ce] con amikacina 1mM a pH=7 y T=25°C

De la gráfica anterior se observa un máximo en $[Ce^{4+}] = 1.5$, este valor indica que la relación estequiométrica de Ce:amikacina es 1.5:1.0. Una vez que se determinó esta estequiometría se preparó una disolución estandar de Ce-amik 1.5:1.0 de la cual se toman alícuotas y se evalúa el efecto catalítico que tiene la concentración de este sistema a pH 7.45 y $T=25^{\circ}C$, cabe hacer notar que se utilizó imidazol 10 mM como agente amortiguador del sistema Ce-amik (Fig. 4.1.3.3).

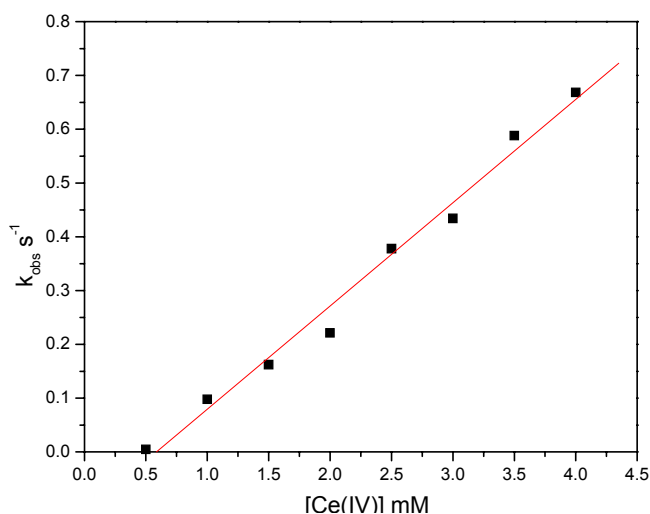


Figura 4.1.3.3. Variación de la [Ce-Amik] (1.5-1) a pH 7.45 y T=25°C

Del diagrama de arriba se observa una dependencia lineal de k_{obs} vs $[Ce^{4+}]$ del sistema Ce-Amik., es decir a mayor concentración de cerio se tiene una mayor actividad catalítica.

En resumen la disolución resultante Ce-amik presenta una excelente actividad catalítica en la hidrólisis de BNPP ya que se obtienen constantes de velocidad observadas del orden de 0.05 s^{-1} , lo que equivale a disminuir el tiempo de vida media de este sustrato de 2000 años a segundos. Es importante evaluar el efecto del pH en este sistema, a continuación se presentan los resultados de este análisis.

b) Efecto de la variación del pH

Se estudió el efecto que tiene el pH en este sistema Ce-Amik, de los resultados se construyó un diagrama de k_{obs} en función del pH, el cual se presenta en la figura 4.1.3.4.

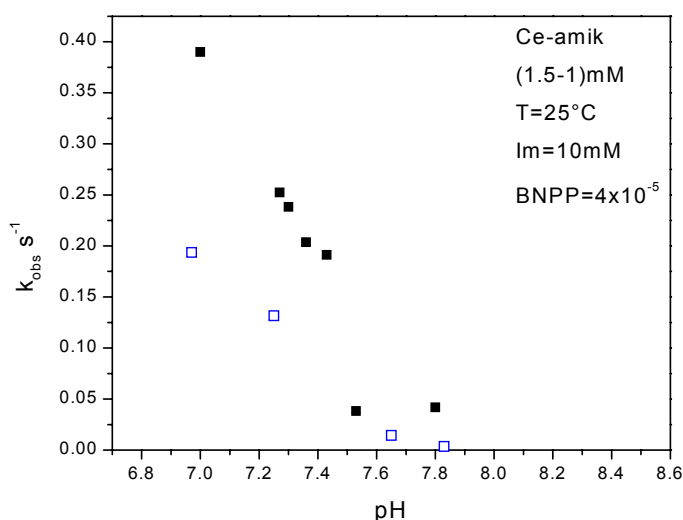


Figura 4.1.3.4 Variación del pH del sistema [Ce-Amik] (1.5-1) a $T=25^{\circ}\text{C}$

Del diagrama anterior se observa que hay un intervalo muy corto de pH donde es soluble y no precipita el cerio ($\text{pH} = 6$ a 8). De este experimento se concluye que al aumentar el pH disminuye la actividad catalítica del sistema Ce-Amik.

El comportamiento observado en este sistema, es diferente al observado con los iones lantánidos trivalentes, ya que estos al aumentar el pH aumenta la actividad, lo que se explica con la formación de especies hidroxilo activas a dichos pHs; sin embargo con Ce(IV) no es así, tal vez porque dichas especies se formaron a pHs ácidos.

La composición química de las especies activas en disolución a través de titulaciones potenciométricas no fue determinada, ya que al adicionar NaOH se forma un precipitado.

Retomando la diferencia del perfil de pH que hemos observado para Ce(IV) con

respecto a los La(III) se hizo un estudio cinético utilizando La(III) y amikacina. A continuación se presentan los resultados.

4.1.4 Estudio cinético del sistema La-Amik

a) Efecto de la concentración de La(III)

Se estudio cual es el efecto de la concentración de La(III) cuando se mantiene constante la concentración de amikacina (1 mM) a pH 8.7 utilizando Tris 10 mM como agente amortiguador en la reacción de hidrólisis de BNPP. De los resultados se construyo un diagrama de k_{obs} vs $[La^{3+}]$ (Fig. 4.1.4.1).

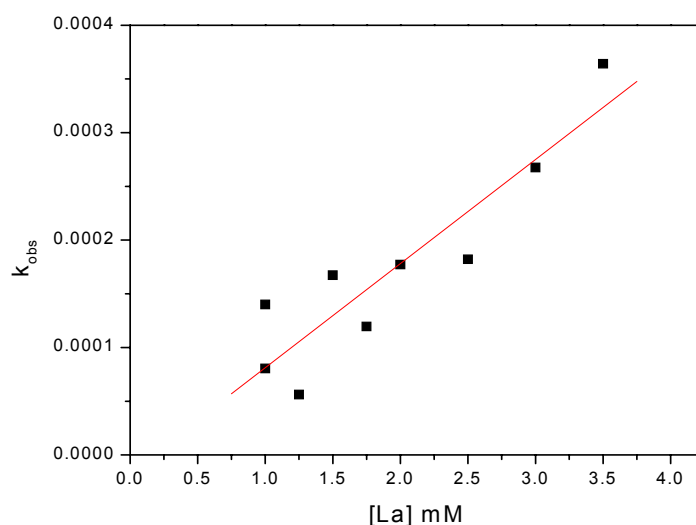


Figura 4.1.4.1 Variación de la $[La]$ con amikacina 1mM a pH 8.7 y $T=25^{\circ}C$

Del diagrama anterior se observa una dependencia lineal de k_{obs} con respecto a la concentración de lantano, con una pendiente positiva de la recta. De estos resultados se encontro que con respecto al La(III), la dependencia cinetica en la reacción de hidrólisis es de primer orden.

b) Efecto de la concentración de La-Amik

Por analogía con el sistema Ce-Amik realizamos un estudio del efecto de la concentración del sistema La-amik. De los resultados se construyo un diagrama de k_{obs} vs $[La-amik]$ (Fig. 4.1.4.2).

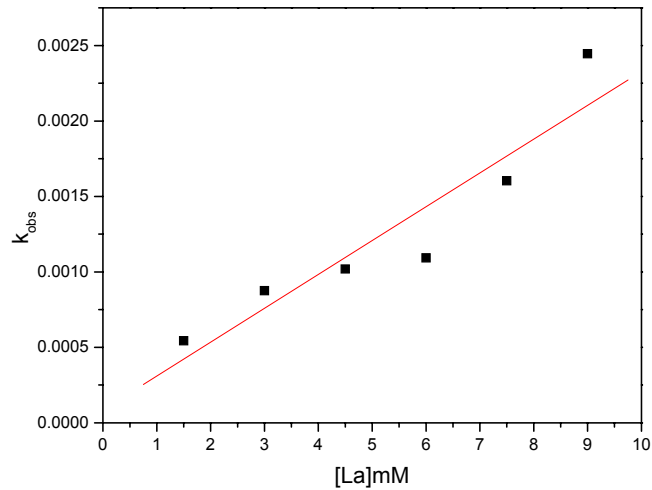


Figura 4.1.4.2 Efecto en la $k_{(obs)}$ al variar la concentración [La-Amik] (1.5-1) a pH=8.9 y T=25°C

De la figura anterior se observa una dependencia lineal k_{obs} con respecto a la [La-amik]. Es decir, a mayor concentración hay mayor actividad catalítica, tal como se presenta en el sistema Ce-Amik.

c) Efecto de la variación del pH

Se determinó cuál es el efecto del pH en este sistema utilizando una relación estequiométrica 1:1 de La-Amik. Con los resultados se construyó un diagrama de k_{obs} vs pH (Fig. 4.1.4.3).

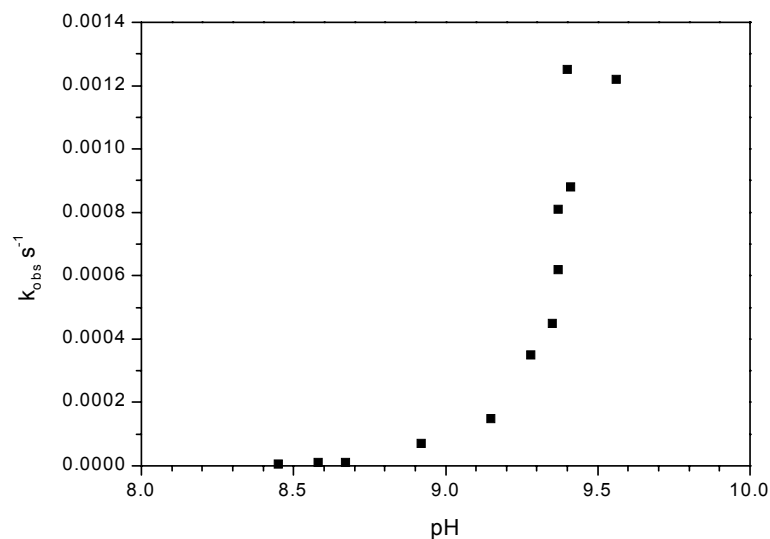


Figura 4.1.4.3 Efecto en la k_{obs} en la reacción de hidrólisis de BNPP al variar el pH utilizando como catalizador el sistema [La-Amik] (1-1)

De la figura anterior se observa que a pH mayor de 9 se incrementa drásticamente la dependencia del valor de la k_{obs} con respecto al pH, el efecto inmediato de este comportamiento es reflejado en la constante de velocidad observada en la hidrólisis de BNPP.

d) Caracterización de las especies activas del sistema La-Amik

Un hecho importante de utilizar el sistema La-amik y particularmente La(III) permite determinar las especies activas en disolución a través de titulación potenciométrica; los equilibrios químicos presentes en este análisis son:

Amik + H	AmikH	log K = 9.79
Amik + 2H	AmikH ₂	log K = 18.73
Amik + 3H	AmikH ₃	log K = 26.39
Amik + 4H	AmikH ₃	log K = 33.14
La + H ₂ O	La(OH) + H	log K = -9.06
2La + 2 H ₂ O	La ₂ (OH) ₂ + 2H	log K = -17.74
La + Amik	LaAmik	log K = 3.72
LaAmik + 2 H ₂ O	LaAmik(OH) ₂ + 2H	log K = -14.59

De los equilibrios químicos anteriores se observa que los cuatro primeros presentan la protonación de la amikacina, los dos equilibrios químicos siguientes describen la hidrólisis de La(III) y los dos últimos equilibrios se caracterizan por presentar la formación de dos especies químicas La-amik y La-amik(OH)₂,

En la grafica de abajo se presenta un análisis detallado de los datos cinéticos de las especies químicas La-amik y La-amik(OH)₂ (Fig. 4.1.4.4).

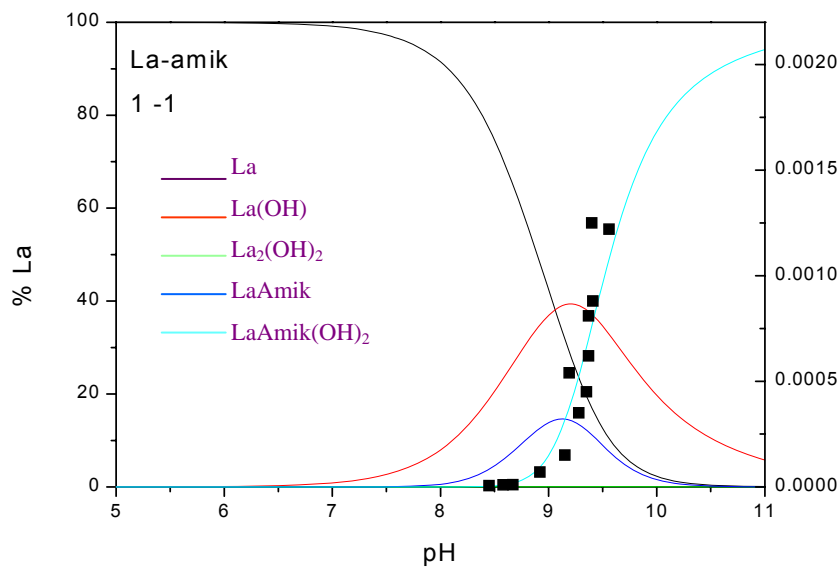


Figura 4.1.4.4 Diagrama de distribución de especies del sistema [La-Amik] (1-1) con correlación del perfil de pH

De la figura anterior se deduce que la especie activa es LaAmik(OH)_2^+ . Dicha especie corresponde a un compuesto donde los dos hidróxidos se encuentran en la parte terminal de la estructura del ligante y probablemente están coordinados al metal.

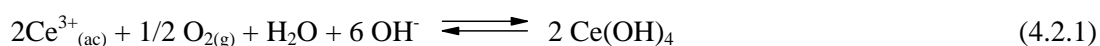
Del análisis de los resultados anteriores se deduce que el mecanismo probable para este sistema sugiere la coordinación del sustrato con el complejo y un subsecuente ataque nucleofílico por uno de los hidróxidos coordinados.

4.2.-Estudios cinéticos con la sal $Ce(NO_3)_3$

Es importante mencionar que la mayoría de los sistemas estudiados hasta este momento, son inestables y con el tiempo pierden su actividad, esto no sólo ha dificultado la caracterización de las especies activas, sino también ha impedido realizar los estudios cinéticos detallados necesarios para proponer un mecanismo.

Una posible explicación a la pérdida de la actividad catalítica, es debido a una reducción de Ce(IV) a Ce(III), el cual no tiene tanta actividad como Ce(IV). Para descartar esta posibilidad, se realizaron las siguientes pruebas, se adicionaron agentes reductores tales como hidrazina, hidroxilamina y sulfito a la disolución de Ce(IV). Para monitorear el avance de la reacción se observó el comportamiento que tiene el máximo de absorción en 300 nm que corresponde al Ce(IV), se encontró que la reducción de Ce(IV) a Ce(III) a pH 3 es casi nula.

El potencial de media celda Ce(IV)/Ce(III) a pH 0 es ($E=1.76V$) más alto que el potencial de media celda del O_2/H_2O ($E=1.24V$), sin embargo al aumentar el pH el catión Ce(IV) rápidamente se transforma en complejos hidroxilo y finalmente en $Ce(OH)_4$ mientras que Ce(III) se encuentra en forma de acuo-ion hasta pH 8.



Con esto es posible descartar que la pérdida de actividad se deba a la reducción de Ce(IV) a Ce(III), y es probable que se deba a la formación de otras especies hidrolizadas de Ce(IV) sin actividad catalítica. Además, vemos que el Ce(IV) puede ser obtenido a partir del Ce(III) en disolución acuosa neutra o alcalina y en principio esta ruta de generar las especies de Ce(IV) parece ser una alternativa a la dilución de una sal de Ce(IV). Por esto, en otra etapa del trabajo se utilizó la sal de cerio trivalente $Ce(NO_3)_3$ como precursor del catión Ce(IV) en medios neutro y/o alcalinos.

Se prepararon *in situ* los compuestos de Ce(IV) a partir de la sal de Ce(III) con dos ligantes: imidazol (*sistema 1*), y ácido picolinico (*sistema 2*), en ambos casos se usó BNPP como sustrato.

4.2.1 Estudio cinético para el sistema 1 (Ce(IV)-imidazol)

Una curva cinética típica para el sistema Ce(III) – imidazol se presenta en la Figura 4.2.2. Al inicio de la reacción se observa un periodo de espera aparentemente debido a la acumulación de Ce(IV) mediante oxidación de Ce(III). Ya que esto afecta el ajuste de la curva cinética para calcular el valor de k_{obs} en los experimentos cinéticos posteriores, las disoluciones de Ce(III) con amortiguador fueron incubados durante 10 minutos antes de adicionar el sustrato. Eliminando así el periodo de espera.

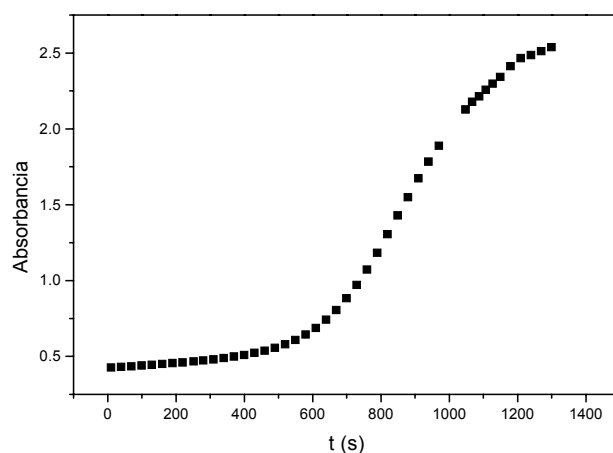


Figura. 4.2.2 Cinética de hidrólisis de BNPP en presencia de 1 mM Ce(III) en imidazol 10 mM a pH 7.

Para realizar el estudio cinético en la hidrólisis de BNPP del sistema Ce(IV)-imidazol (*sistema 1*) a partir de $Ce(NO_3)_3$, se analizó en la primera etapa el efecto de la concentración del Ce(III) a pH= 7 (Figura 4.2.3).

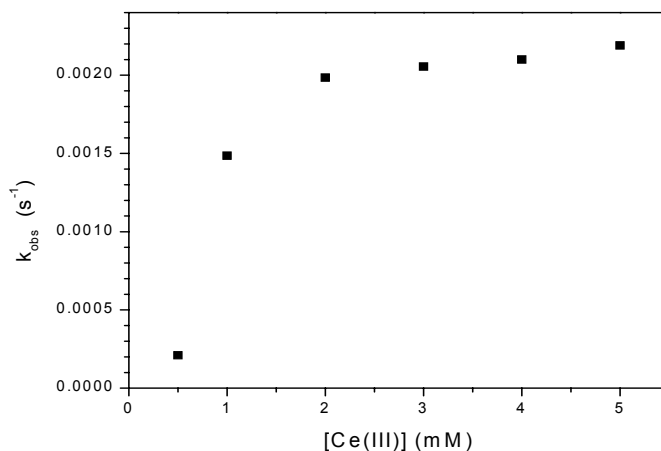


Figura 4.2.3 Dependencia de la k_{obs} con respecto a la variación de la concentración del metal precursor de la formación de Ce(IV) en imidazol 10 mM

Comparando los resultados con el perfil de concentración obtenido para Ce(IV)-Imidazol de la sección 4.1.2, (Fig. 4.1.2.3), observamos que a bajas concentraciones la dependencia es también aproximadamente cuadrática, sin embargo la reactividad no es tan grande como cuando se utiliza $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$. Además no se observa un máximo sino una saturación en k_{obs} a partir de 2 mM de Ce(III). La interpretación de estos resultados es más difícil que en el caso $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ ya que no sabemos cual es la cantidad de Ce(III) que se ha oxidado.

Probablemente la reactividad más baja es el resultado de la oxidación incompleta.

La saturación refleja la formación de una concentración de Ce(IV) en forma activa estacionaria como resultado de dos procesos consecutivos: oxidación de Ce(III) a Ce(IV) y la hidrólisis de Ce(IV) a polímeros inactivos.

Para evaluar el efecto de pH en el *sistema I* se utilizó 1mM de Ce(III), con los resultados se construyó la gráfica $\log k_{\text{obs}}$ vs pH y se realizó el ajuste lineal obteniendo una pendiente de 2.5 (Fig. 4.2.4).

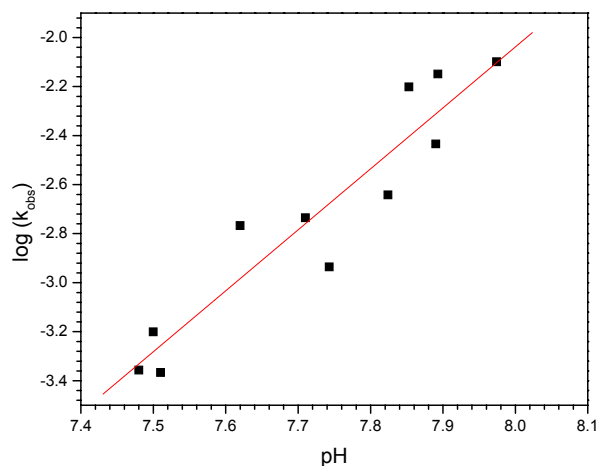


Figura 4.2.4 Dependencia de la k_{obs} con respecto a la variación de pH utilizando 1 mM de Ce(III) precursor de la formación de Ce(IV) en imidazol 0.08 M.

La pendiente de 2.5, corresponde al orden formal de la reacción con respecto a la concentración de OH^- o bien al imidazol como base libre. Sin embargo dado que el intervalo de pH estudiado es mayor al valor del pKa del imidazol, es decir, la concentración de imidazol en forma de base libre no varía significativamente con respecto al pH del medio, entonces se descarta la contribución de imidazol en el orden de reacción y dicho valor 2.5 sólo corresponda a los iones OH^- del medio.

De los resultados de la sección anterior, cuando se utiliza $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ con imidazol indican que la reactividad de Ce(IV) no depende significativamente del pH (Figura 4.1.2.1). Por esto un efecto fuerte de pH observado con Ce(III) se atribuye al aumento en el rendimiento del Ce(IV) por la oxidación de Ce(III) en medios básicos de acuerdo con la reacción (4.2.1).

Para entender mejor el efecto del metal se determinó la energía de activación de la reacción de hidrólisis, utilizando 4 temperaturas diferentes en el *sistema I*; Observando que este sistema sigue un comportamiento tipo Arrhenius utilizamos la ecuación $k=Ae^{-E_a/RT}$ para calcular la energía de activación, la cual es de 13.175 kJ/mol. Comparada con la energía de activación de la hidrólisis básica del BNPP de 101.6 kJ/mol, es claro que este sistema disminuye drásticamente la E_a (Fig. 4.2.5).

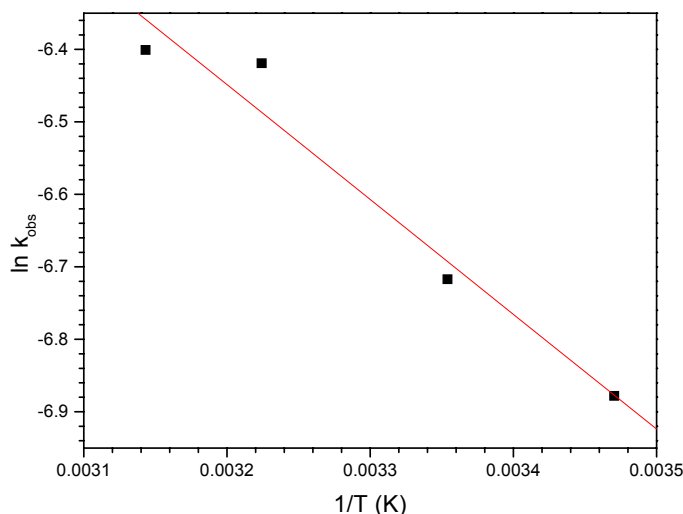


Figura 4.2.5 Efecto de la temperatura ($\ln k_{\text{obs}}$ vs $1/T$) sobre el sistema Ce(IV) – imidazol (**1**) cuando se emplea la sal de Ce(III) para formar Ce(IV).

Como ya se mencionó es más prolongada la actividad catalítica en el *sistema I* a diferencia de cuando se parte directamente de la sal $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$. En la gráfica de la figura 4.2.6 se observa que la actividad catalítica del sistema **I** se mantiene constante en un lapso de tiempo de 35 min y la disolución se mantiene homogénea durante 6 horas.

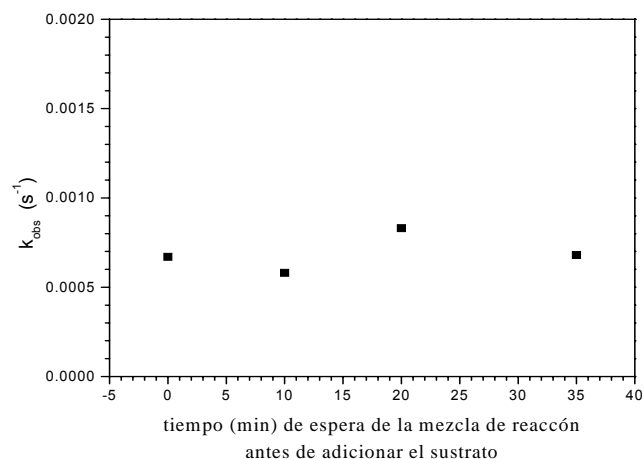


Figura 4.2.6 Actividad catalítica del sistema *I* en función del tiempo de incubación de la disolución de Ce(III) a 25 °C y pH 7.3

En un estudio adicional se encontró que cuando se prepara el sistema *I* utilizando: (a) Ce(III) 1×10^{-3} M y (b) Ce(III) 2×10^{-3} M ambos en imidazol 1×10^{-2} M también tiene actividad en la hidrólisis del sustrato no activado difenilfosfato DPP (1×10^{-3} M), (Fig. 4.2.7).

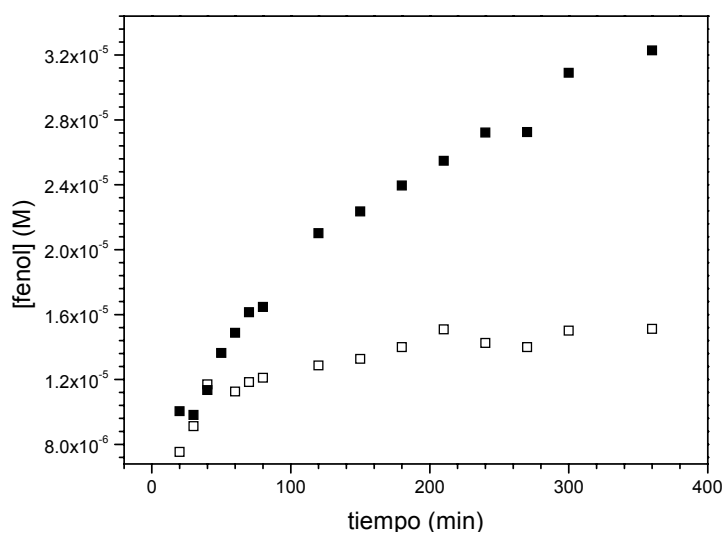


Figura 4.2.7 Cinética de hidrólisis de DPP catalizada con el sistema *I* a pH 7.5 a partir de a) 1mM de Ce(III) (puntos abiertos) y b) 2mM de Ce(III) (puntos cerrados)

Como se puede observar en la figura 4.2.7, aproximadamente en 100 minutos la pendiente es mayor en (b), es decir existe una mayor cantidad de especie activa en este intervalo de tiempo, posteriormente a pesar de que la disolución es homogénea se forman especies no activas, por lo que se tiene un rendimiento del 15% para el sistema a) y 32% para

el sistema b) en la hidrólisis de DPP. En cambio con el sustrato BNPP se tiene un rendimiento del 90%, ya que el tiempo de vida del catalizador es suficiente para hidrolizar este sustrato.

4.2.2 Estudio cinético del sistema 2 (Ce(IV)-ácido picolínico)

Por otro lado el *sistema 2* (1mM-1mM) formado a partir de Ce(III) en presencia del amortiguador Tris (5mM) tiene una $k_{\text{obs}}=0.00023 \text{ s}^{-1}$ a pH 8 y $T=25^\circ\text{C}$ en la hidrólisis de BNPP. La actividad catalítica del *sistema 2* es menor que la del *sistema 1*.

Al realizar un estudio de la actividad catalítica en función del pH en el *sistema 2*, se encontró que hay un incremento de la constante de velocidad observada (k_{obs}) a partir de pH = 8 y realizando el ajuste lineal se obtiene el valor formal de la reacción con respecto a la concentración del ion OH es 1 a diferencia del *sistema 1*, donde este valor es 2.5 (Fig. 4.2.8).

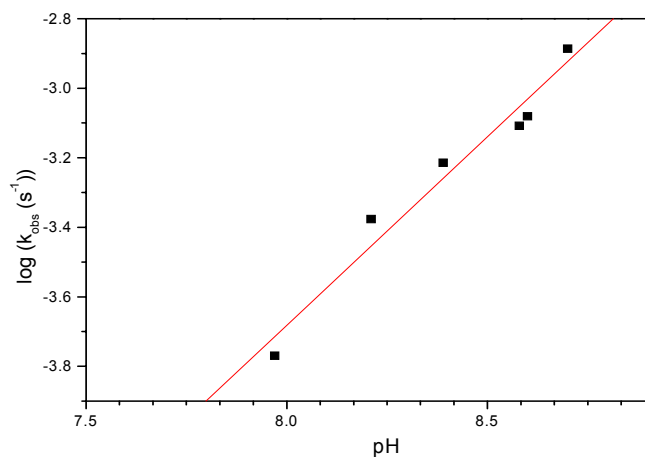


Figura 4.2.8 Dependencia de la k_{obs} con respecto al pH en el sistema 2

En resumen, al variar la concentración de ácido picolínico (picolH) y manteniendo la concentración de Ce(III) 1mM y TRIS 5mM a pH= 8.5, se observa que a mayor concentración de picolH es menor la actividad catalítica en la hidrólisis del BNPP, lo que evidencia una competencia del BNPP con el picolH.

De acuerdo con los resultados obtenidos en la preparación de los compuestos *in situ*, se ha encontrado actividad catalítica en algunos casos, sin embargo no se han podido caracterizar por completo las especies activas, por lo que se llevarón al estado sólido los compuestos y se caracterizaron utilizando diversas técnicas espectroscópicas como: infrarrojo medio (IR), resonancia magnética nuclear de ^1H , difracción de rayos X de monocristal, susceptibilidad magnética y análisis elemental. Se utilizarán otros ligantes que contengan algunos grupos funcionales análogos a los ligantes que presentan muy buena actividad catalítica.

4.3- Complejo $\text{Ce}(\text{mimosina})_4$ sintetizado en medio acuoso

Se sintetizó un compuesto de Ce(IV) con el ligante mimosina cuya estructura química se muestra en la figura 4.3.1

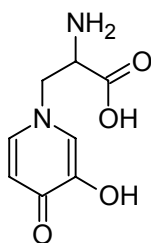


Figura 4.3.1 Estructura química del ácido L-2-amino-3-(3-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidro-1-piridinil)propanóico (**mimosina**)

Con la finalidad de confirmar la presencia de Ce(IV) y no de Ce(III), en el compuesto estabilizado se midió la susceptibilidad magnética a 25 °C resultando diamagnético este compuesto.

Se realizaron pruebas de solubilidad, los resultados se presentan en la tabla 4.3.1

Tabla 4.3.1 Pruebas de solubilidad del compuesto $\text{Ce}(\text{mimosina})_4$ a 25°C.

Compuesto	Agua	DMSO	MeCN	MeOH	acetona	CH_2Cl_2	CHCl_3	hexano
$\text{Ce}(\text{mimosina})_4$	√	√	X	√	X	X	X	X

Simbología: √ soluble X insoluble

Se encontró que el compuesto $\text{Ce}(\text{mimosina})_4$, solo es soluble en disolventes polares como lo es el agua. Para continuar con la caracterización se llevo a cabo la deeterminación del análisis elemental, los resultados se encuentran en la tabla 4.3.2

Tabla 4.3.2 Análisis elemental (calc/exp) del compuesto $\text{Ce}(\text{mimosina})_4$

Compuesto	Fórmula propuesta	% C	%H	%N
$\text{Ce}(\text{mimosina})_4$	$\text{Ce}(\text{C}_8\text{N}_2\text{O}_4\text{H}_9)_4 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$	(35.82/35.11)	(4.89/4.68)	(10.44/10.74)

De la tabla se observa que los valores de % de C, H y N tanto calculado como experimental se ajustan adecuadamente a la formula mínima propuesta.

Para la caracterización de este compuesto también se utilizó la espectroscopia de infrarrojo con el fin de encontrar los grupos funcionales del ligante. Los espectros de infrarrojo se registraron a temperatura ambiente. (Apéndice 8: Fig. 8.1.1)

En la tabla 4.3.4 se resumen algunas de las bandas de absorción más significativas del compuesto en comparación con el ligante libre.

Tabla 4.3.4 Bandas características de absorción (cm^{-1}) del espectro de infrarrojo en pastilla de KBr del ligante y compuesto

Tipo de vibración	$\nu_{\text{O-H}}$ (cm^{-1})	$\nu_{\text{=C-H}}$ (cm^{-1})	$\nu_{\text{-C-N}}$ (cm^{-1})	$\delta_{\text{p=C-H}}$ (cm^{-1})	$\nu_{\text{>C=O}}$ (cm^{-1})	$\delta_{\text{N-H}}$ (cm^{-1})	$\delta_{\text{N-H}}$ (cm^{-1})
Mimosina	3410	2972	1160	1462	1641	1608	837
$\text{Ce}(\text{mimosina})_4$	3414	3044	1161	1468	1633	1608	836

La absorción cercana a 3414 cm^{-1} corresponde a la vibración $\nu_{\text{O-H}}$, la anchura de esta banda indica que hay puentes de hidrógeno en este complejo. Las absorciones debidas a los modos de alargamiento $\nu_{\text{N-H}}$ de la amina quedan ocultas en el espectro, pero se corrobora la presencia de una amina primaria con la señal en 1608 cm^{-1} que es asignado al movimiento de elongación de la amina primaria $\delta_{\text{N-H}}$. La banda de absorción en 3044 cm^{-1} corresponde a la vibración de alargamiento =C-H del anillo aromático.⁸¹

⁸¹ K. Nakamoto, *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, 3a ed. Ed. Jonh Wiley & Sons, N.Y. 1977

A partir de los resultados de infrarrojo se constata la presencia de los grupos funcionales del ligante en el compuesto, al comparar los espectros del ligante y el compuesto se observan algunas diferencias en los desplazamientos y formas de algunas señales.

Para continuar con la caracterización del compuesto 1, se obtuvieron cristales del tamaño adecuado para realizar un estudio por difracción de rayos X de monocristal. A continuación se presentan los resultados de difracción de RX y con esto se conoce la estructura química de este compuesto.

La unidad asimétrica del cristal está representada por una especie neutra de $[\text{Ce}(\text{mimosina})_4]$, estabilizada en el estado sólido con diez moléculas de agua de cristalización. Una vista en perspectiva del compuesto se muestra en la figura 4.3.2.

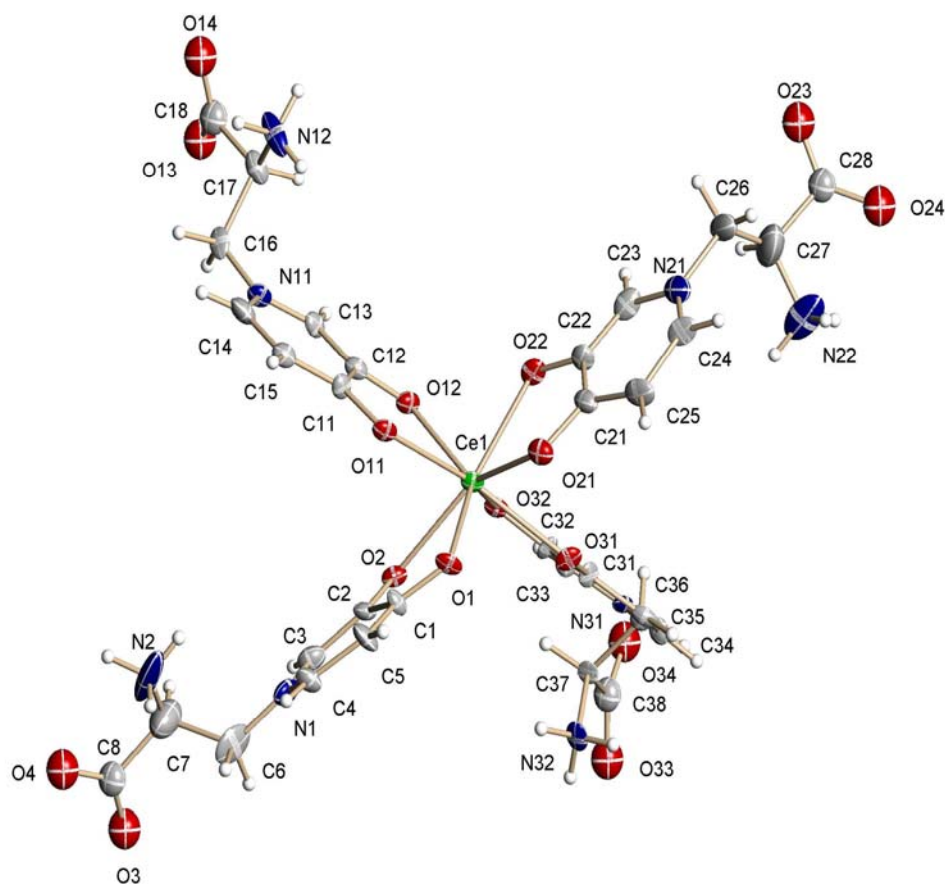


Figura 4.3.2.- Vista en perspectiva del $[\text{Ce}(\text{mimosina})_4]$

Como se observa de la vista en perspectiva en la unidad asimétrica de $[\text{Ce}(\text{mimosina})_4] \cdot 10\text{H}_2\text{O}$, el centro metálico establece un enlace de la forma Ce-O y presenta

una octa-coordinación con ocho átomos de oxígeno los cuales a su vez están enlazados en forma covalente a ocho átomos de carbono y que en conjunto forman cuatro moléculas de mimosina, es importante observar que cada mimosina actúa como un ligante bidentado. Los enlaces que se establecen entre el Ce y la mimosina tienen la particularidad de formar anillos de cinco miembros, los cuales son muy estables en compuestos de coordinación. La geometría que adquiere el complejo Ce(IV) con el ligante mimosina es de un antiprisma de base cuadrada.

Es interesante hacer notar que la coordinación del ligante se llevó a cabo por los oxígenos del anillo aromático y no por los grupos funcionales amino y carboxilato que le dan el carácter de un aminoácido a este ligante, los cuales son posiciones preferidas para los lantánidos trivalentes.

En este compuesto se tiene un sistema cristalino hexagonal, con un grupo espacial P6(1), en la figura 4.3.3 se muestra la celda unitaria.

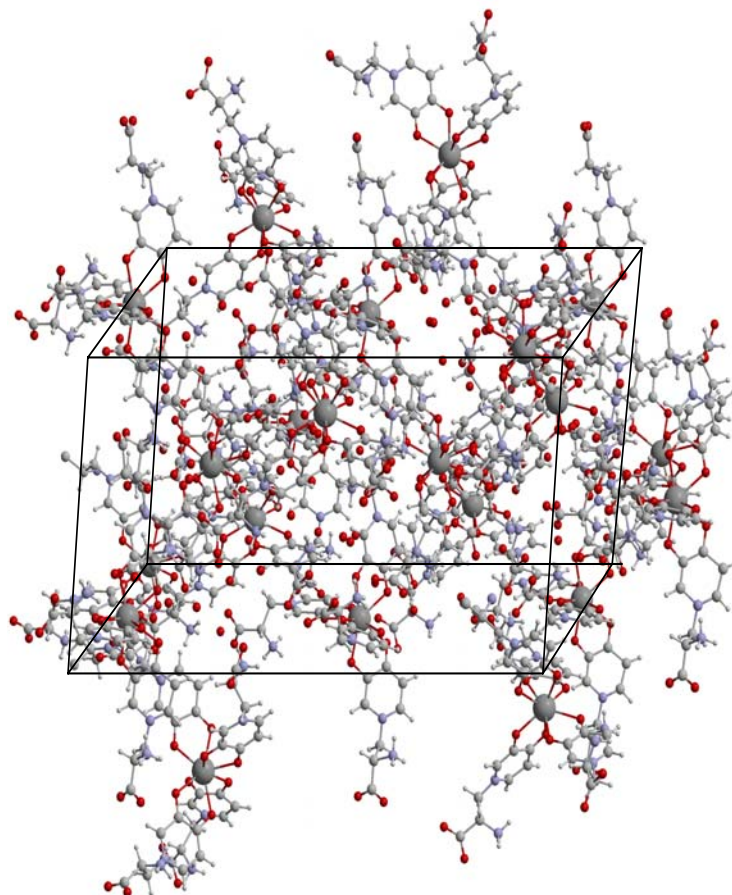


Figura 4.3.3 Empaque cristalino del compuesto [Ce(mimosina)₄]

En la tabla 4.3.5 se presentan algunos parámetros de la difracción.

Tabla 4.3.5. Resumen de algunos datos cristalográficos Ce(mimosina)₄

Fórmula empírica	C ₃₂ H ₅₆ Ce N ₈ O ₂₆	
Peso fórmula	1108.97	
Temperatura	100(2) K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Hexagonal	
Grupo espacial	P6(1)	
Dimensiones de celda unitaria	a = 16.3108(11) Å	α = 90°.
	b = 16.3108(11) Å	β = 90°.
	c = 31.147(3) Å	γ = 120°.
Volumen	7176.2(10) Å ³	
Z	6	
Densidad (calculada)	1.540 Mg/m ³	
Coefficiente de absorción t	1.046 mm ⁻¹	
F(000)	3420	
Tamaño de cristal e	0.11 x 0.12 x 0.43 mm ³	
Intervalo theta para la colección	1.44 to 23.00°.	
Intervalos de índices	-17<=h<=17, -17<=k<=17, -34<=l<=34	
Reflecciones colectadas	44626	
Reflecciones independientes	6645 [R(int) = 0.0867]	
Metódo de refinamiento	Matríz completa de mínimos cuadrados sobre F ²	
Fórmula empírica	C ₃₂ H ₅₆ Ce N ₈ O ₂₆	
Peso fórmula	1108.97	
Temperatura	100(2) K	

A pesar de que en el compuesto Ce(mimosina)₄ el metal sólo tiene número de coordinación 8 no presenta actividad catalítica, probablemente debido a que la geometría que tiene el compuesto, dificulta la interacción con el sustrato BNPP, desfavoreciendo de esta manera la actividad hidrolítica.

Se intentó preparar un compuesto $\text{Ce}(\text{mimosina})_4$ con actividad catalítica, para ello se llevo a cabo la reacción de $\text{Ce}(\text{IV})$ y mimosina en relaciones estequiométricas 1:1 y 1:2; sin embargo en disolución siempre se estabiliza la especie neutra $[\text{Ce}(\text{mimosina})_4]$, esto se corroboró utilizando el método de Job (Fig. 4.3.4).

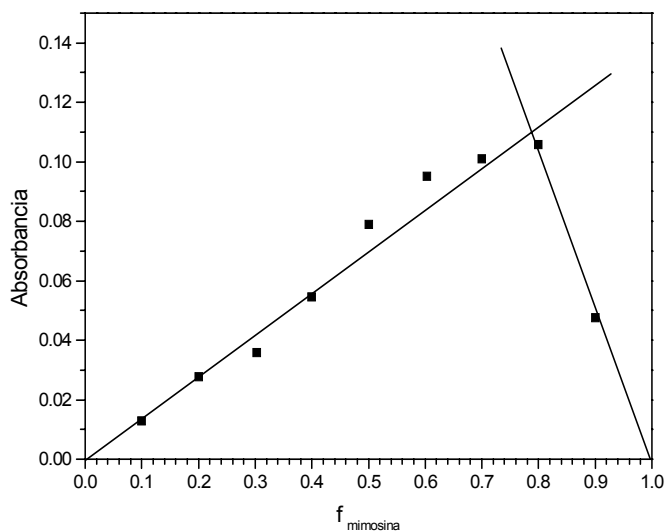


Figura 4.3.4 Gráfica Absorbancia vs f_L de la mezcla $\text{Ce}(\text{IV})$ Mimosina donde $M+L=4 \times 10^{-4} \text{M}$ en $I_m=10 \text{ mM}$ a $\text{pH}=7.3$ y $T=25 \text{ C}$

De la figura 4.3.4 se observa que la relación estequiométrica entre $\text{Ce}(\text{IV})$ y mimosina es 1:4, por lo que no es posible formar una especie activa con este ligante.

4.4- Complejos pre - sintetizados en medios no acuosos

Los estudios en disolución muestran que los ligantes más adecuados deben ser aminoalcoholes, ya que ligantes aniónicos más coordinantes disminuyen la actividad catalítica del catión $\text{Ce}(\text{IV})$.

Si las moléculas utilizadas como ligantes no pueden prevenir la hidrólisis de $\text{Ce}(\text{IV})$, podrían trabajar como mediadoras, haciendo que la hidrólisis de $\text{Ce}(\text{IV})$ sea más lenta y selectiva en el proceso de formación de hidroxu o oxo complejos de composición definida, como ha sido demostrado en la realización del proceso llamado “ligand-controlled self-assembly” (ligantes que controlan su enlace) de complejos polinucleares oxo e hidroxu de

lantánidos trivalentes.⁸²

En este proceso ligantes como los amino ácidos, están presentes en una disolución de lantánidos, a dicha disolución se ajusta el pH para inducir la precipitación, con ello se han aislado complejos oxo-hidroxo di, tetra y hasta pentanucleares con buenos rendimientos dependiendo del catión y del ligante.⁸³

Sin embargo es de esperarse que el proceso de hidrólisis de Ce(IV) sea más rápido respecto a los lantánidos trivalentes, por ello cuando se adiciona el ligante al metal en disolución acuosa, éste no puede dirigir el proceso de precipitación. Pero podríamos esperar que el ligante se coordine al catión Ce(IV) en un disolvente orgánico (no prótico) y una vez formado el compuesto al disolverlo en agua la hidrólisis de Ce(IV) sería controlada.

Este procedimiento lo hemos considerado y preparamos tres nuevos compuestos utilizando como reactivo el compuesto $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ en acetonitrilo con los ligantes fen, BTP y Tris; los tres compuestos al disolverlos en agua producen complejos que generan sistemas más estables y reproducibles, los cuales permiten manipular fácilmente la disolución con actividad catalítica.

4.4.1.-El compuesto $\text{Ce}(\text{fen})_2(\text{NO}_3)_2\text{O}$

El complejo de composición $\text{Ce}(\text{fen})_2(\text{NO}_3)_2\text{O}$ fue preparado haciendo reaccionar la sal de $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ con dos equivalentes de fenantrolina monohidratada en acetonitrilo.

Ce(IV) sufrió una hidrólisis parcial durante esta síntesis ya que se observa un ligante del tipo oxo en la fórmula mínima. Con la finalidad de confirmar la presencia de Ce(IV), es decir que no haya sufrido una reducción este catión, se midió la susceptibilidad magnética del compuesto $\text{Ce}(\text{fen})_2(\text{NO}_3)_2\text{O}$ a 25 °C resultando diamagnético.

Se utilizó la espectroscopia de infrarrojo para caracterizar el compuesto $\text{Ce}(\text{fen})_2(\text{NO}_3)_2\text{O}$, son pocas las diferencias entre el espectro de IR del compuesto y el ligante, (Apéndice 8: figura 8.1.2). La absorción cercana a 3426 cm^{-1} corresponde a la vibración $\nu_{\text{O-H}}$, la anchura de esta banda indica que hay puentes de hidrógeno en este complejo. La banda de

⁸² Z. Zheng, *Chem. Commun.*, **2001**, 2421

⁸³ R. Wang, H. Liu, M. D. Carducci, T. Jin, C. Zheng and Z. Zheng, *Inorg. Chem.*, **2001**, 40, 2743.

absorción en 3098 cm^{-1} corresponde a la vibración de alargamiento $\nu_{\text{C-H}}$, los cuales tienen una vibración $\delta_{\sigma=\text{C-H}}$ en 1630 cm^{-1} y una vibración $\delta_{\rho=\text{C-H}}$ en 1491 .

A partir de los resultados de infrarrojo se corroboró la presencia de los grupos funcionales $=\text{CH}$, H_2O y $-\text{NO}_3$, en el compuesto 2

Este compuesto es soluble en DMSO y otros disolventes orgánicos, pero insoluble en agua; los resultados se resumen en la tabla 4.4.1.1

Tabla 4.4.1.1 Pruebas de solubilidad del compuesto $\text{Ce}(\text{fen})_2(\text{NO}_3)_2\text{O}$ a 25°C .

Compuesto	Agua	DMSO	MeCN	MeOH	acetona	CH_2Cl_2	CHCl_3	hexano
Cefen	X	√	√	√	√	√	√	√

Simbología: √ soluble X insoluble

De los resultados de las pruebas de solubilidad se encontró que el compuesto $\text{Ce}(\text{fen})_2(\text{NO}_3)_2\text{O}$ es soluble en casi todos los disolventes, esto es debido a la presencia de un centro metálico con carga positiva de $4+$ y con un ligante hidrofóbico, factores que favorecen la interacción tanto con disolventes polares como con los no polares.

El espectro de ^1H de RMN del compuesto $\text{Ce}(\text{fen})_2(\text{NO}_3)_2\text{O}$ en DMSO (Apéndice 7 Fig. 7.2.2) muestra pequeños desplazamientos en las señales de todos los protones del ligante cerca de 0.1 ppm al ser comparados con los desplazamientos observados del espectro del ligante libre en DMSO. Las señales que aparecen cerca de 9 ppm pierden la multiplicidad. (Apéndice 7 Figura 7.2.1). Estas observaciones indican que hay una interacción débil del catión $\text{Ce}(\text{IV})$ con el ligante.

Las pruebas de solubilidad en mezclas DMSO-agua se hicieron para determinar si es posible evaluar la actividad catalítica de este compuesto en la hidrólisis de BNPP en medio acuoso. Se encontró que el $\text{Ce}(\text{fen})_2(\text{NO}_3)_2\text{O}$ tiene actividad catalítica en la hidrólisis de BNPP en una mezcla de disolventes $80\% \text{ v/v}$ DMSO y $20\% \text{ v/v}$ H_2O , y se determinó una $k_{\text{obs}} = 4 \times 10^{-4}\text{ s}^{-1}$ para 1.5 mM de $\text{Ce}(\text{fen})_2(\text{NO}_3)_2\text{O}$ en presencia de BTP (4 mM) como un amortiguador.

Considerando que la hidrólisis se efectúa en medio acuoso y en condiciones fisiológicas, se hizo un análisis de la relación DMSO/ H_2O para determinar hasta dónde es posible disminuir la cantidad de DMSO sin que precipite el compuesto $\text{Ce}(\text{fen})_2(\text{NO}_3)_2\text{O}$ (Fig. 4.4.1.1).

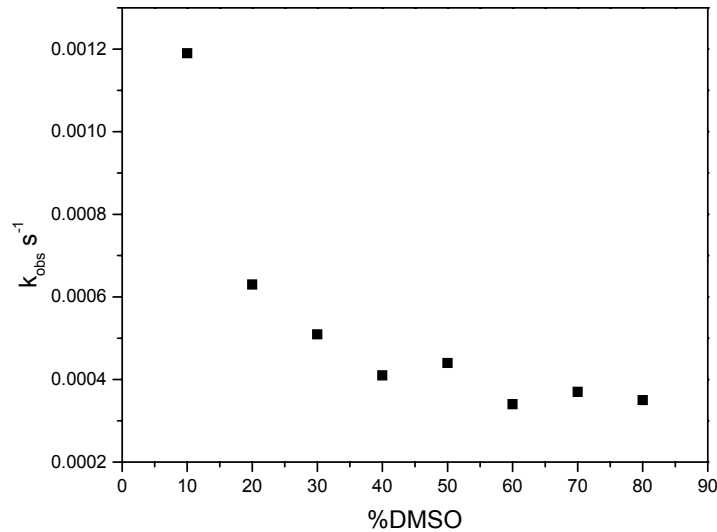


Figura 4.4.1.1 Dependencia de la k_{obs} con respecto a la cantidad de DMSO (%) cuando se emplea el compuesto $\text{Ce}(\text{fen})_2(\text{NO}_3)_2\text{O}$ 0.001 M, $T=25$ C, $\text{BTP}=0.004$ M en la hidrólisis de BNPP.

De la figura 4.4.1.1 se observa que se mantiene la actividad catalítica cuando el porcentaje de DMSO va del 30 al 70 % y se incrementa drásticamente la actividad cuando se disminuye el porcentaje de DMSO entre 20 y 10%. Conociendo la relación óptima de los disolventes, se hicieron algunos estudios cinéticos donde todas las mediciones se hacen utilizando la cantidad mínima de DMSO 10% v/v la cual es suficiente para disolver en concentraciones milimolares el compuesto 2.

Se evaluó el efecto de la concentración del compuesto $\text{Ce}(\text{fen})_2(\text{NO}_3)_2\text{O}$ sobre la constante de velocidad observada de primer orden (k_{obs}) (Figura 4.1.2). A partir de los resultados es evidente que el compuesto es menos activo que el $(\text{NH}_4)_2[\text{Ce}(\text{NO}_3)_6]$.

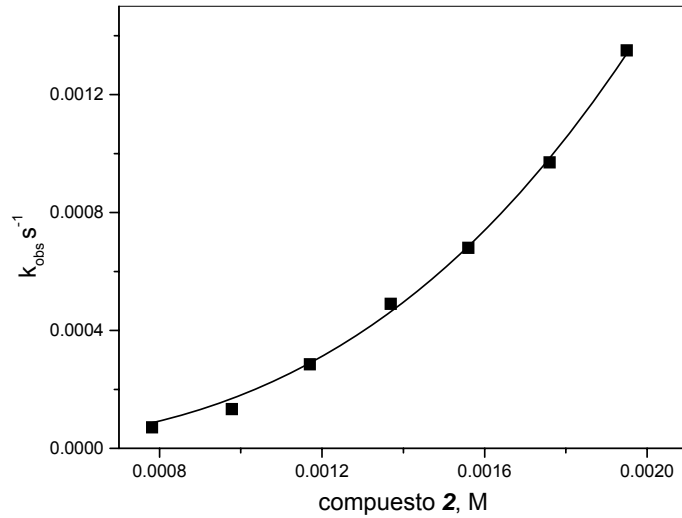


Figura 4.4.1.2 Dependencia de la k_{obs} con respecto a la concentración del compuesto $Ce(fen)_2(NO_3)_2O$ en la reacción de hidrólisis de BNPP

La línea es un ajuste que indica un orden de reacción con respecto a la concentración del catalizador de 3.26 ± 0.1 en coordenadas logarítmicas. Nuevamente la polinuclearidad de las especies catalíticas activas es importante.

Otro factor que se analizó es la influencia que ejerce el pH en la actividad catalítica del compuesto en disoluciones con 10 % v/v de DMSO. Observando que en el intervalo de pH de 7 a 9 disminuye la velocidad de reacción (Fig. 4.4.1.3).

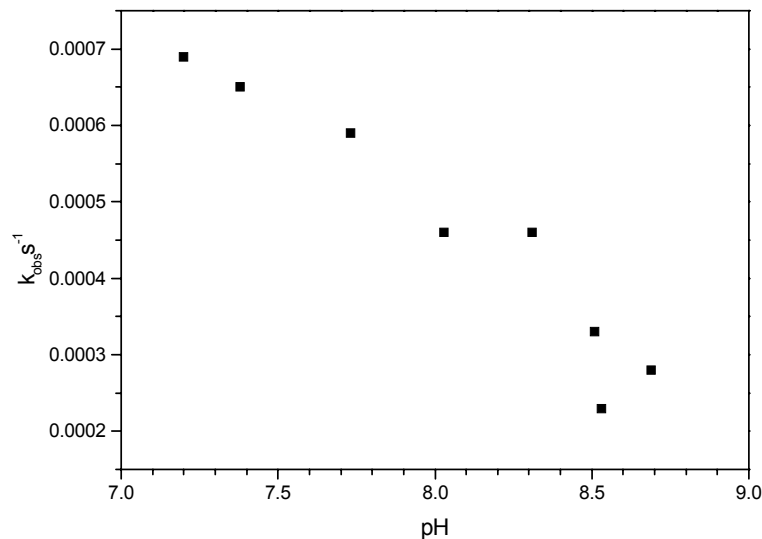


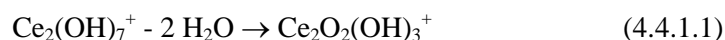
Figura 4.4.1.3 Dependencia de la k_{obs} con respecto al pH cuando se emplea el compuesto $Ce(fen)_2(NO_3)_2O$ 0.0015 M a $T=25$ C en 10% DMSO con 0.004 M de BTP como amortiguador en la hidrólisis de BNPP.

La adición del compuesto $Ce(fen)_2(NO_3)_2O$ a agua produce una acidificación considerable, lo que refleja la hidrólisis del compuesto.

Los cambios en el pH son menores con respecto a los cambios observados al adicionar el compuesto $(NH_4)_2[Ce(NO_3)_6]$ en agua.

Si estimamos el número de protones liberados por mol de complejo tenemos en promedio 1.57 protones liberados por 1 mol de $Ce(IV)$; esto significa que la hidrólisis del compuesto $Ce(fen)_2(NO_3)_2O$ en agua genera aproximadamente 3 iones hidroxilo por dos cationes de $Ce(IV)$.

Tomando en cuenta que este compuesto $Ce(fen)_2(NO_3)_2O$ contiene un ligante oxo por cada $Ce(IV)$, la composición final de la especie en disolución debe ser $Ce_2O_2(OH)_3^+$, la cual es un arreglo diferente de la especie $Ce_2(OH)_7^+$, sólo que doblemente deshidratado:



Así que usando este compuesto como precursor de las especies catalíticas de $Ce(IV)$, se generan en disolución menos especies diferentes, respecto a las generadas al utilizar $(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$, teniendo mediciones cinéticas más reproducibles y actividad catalítica más estable durante el tiempo de incubación.

Esto se puede atribuir a que las especies generadas a partir del compuesto $Ce(fen)_2(NO_3)_2O$ tienen diferentes estructuras, probablemente diferente nuclearidad y/o diferente balance de los ligantes oxo e hidroxilo los cuales pueden formarse de manera reversible por adición o eliminación de moléculas de agua.

4.4.2 El compuesto $Ce(BTP)_2(NO_3)_4 \cdot 2 H_2O$

El complejo de composición $Ce(BTP)_2(NO_3)_4 \cdot 2 H_2O$ fue preparado haciendo reaccionar la sal de $(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$ con dos equivalentes de BTP en acetonitrilo.

Algunas propiedades físicas de este compuesto son: punto de fusión = 243-245°C, soluble en DMSO, insoluble en H_2O . Polvo opaco de color amarillo.

El espectro de infrarrojo del compuesto $Ce(BTP)_2(NO_3)_4 \cdot 2 H_2O$ se muestra en el apéndice 7, Fig. 7.1.3.

La absorción cercana a 3361 cm^{-1} corresponde a la vibración $\nu_{\text{O-H}}$, la anchura de esta banda indica que hay puentes de hidrógeno en este complejo. La banda localizada en 3082 cm^{-1} es debida a los modos vibración de alargamiento $\nu_{\text{N-H}}$ de la amina. La banda de absorción en 2891 cm^{-1} corresponde a la vibración de alargamiento C-H de los metilenos, los cuales tienen una vibración δ_{CH_2} en 825 cm^{-1} .

La comparación de los espectros de RMN de ^1H de BTP libre y el compuesto indica una mayor interacción del ligante BTP más que las observadas con fenantrolina.

Las señales centrales y adyacentes a N de los grupo metilenos del fragmento propano del BTP son desplazadas a campo bajo por 0.54 y 0.47 ppm respectivamente y además pierden su multiplicidad. (Apéndice 7.2, Fig. 7.2.3)

Las señales de los protones NH sufren un fuerte desplazamiento a campo bajo 4.87 ppm debido a la interacción con el catión Ce(IV). También se observan pequeños desplazamientos de los metilenos y protones unidos a oxígeno del grupo CH_2OH de 0.24 y 1.06 ppm respectivamente, lo que indica una débil coordinación con los grupos OH.

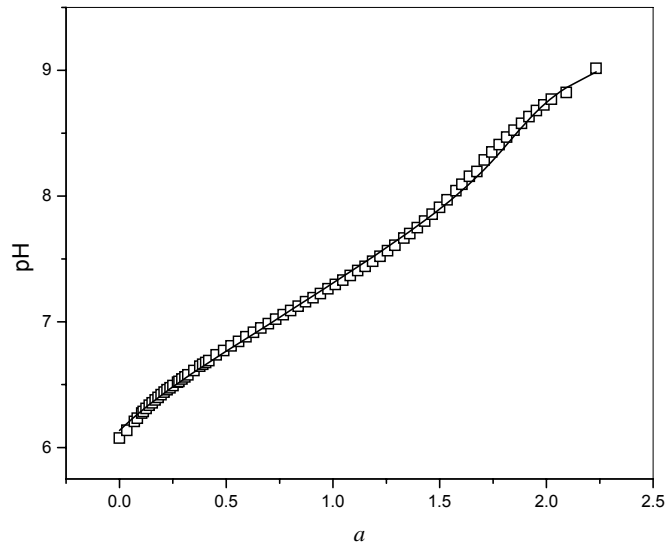
La estructura reportada de rayos X de un compuesto de La(III) con Bis-Tris⁸⁴ muestra que el fragmento Tris es tetradentado. Por lo tanto 2 ligantes BTP pueden ocupar el número de coordinación máximo para este catión.

Sin embargo después de la dilución de la disolución del complejo $\text{Ce}(\text{BTP})_2(\text{NO}_3)_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en DMSO- d_6 con D_2O , el espectro del compuesto es idéntico al del ligante libre en el mismo valor de pH. Lo que indica una completa disociación del compuesto en agua. (Apéndice 7.2, Fig. 7.2.5)

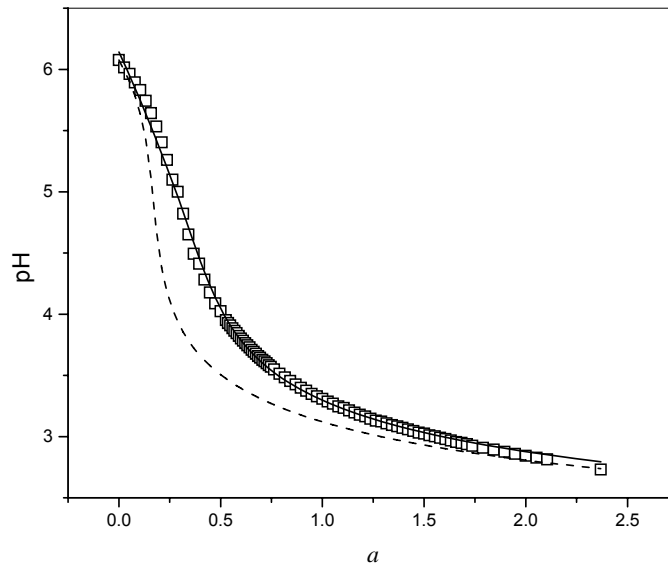
En contraste a todos los sistemas estudiados, la adición del compuesto $\text{Ce}(\text{BTP})_2(\text{NO}_3)_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en agua no cambia el valor de pH. Esto se explica por la completa neutralización del ácido liberado durante la hidrólisis de Ce(IV) por el ligante BTP, el cual es más básico que la fenantrolina. La disolución neutra del compuesto $\text{Ce}(\text{BTP})_2(\text{NO}_3)_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ es estable durante 2 h y después comienzan a precipitar los hidroxos polímeros de Ce(IV).

Las especies fueron más estables en este caso, por ello fue posible realizar una titulación potenciométrica de la disolución en un intervalo de pH grande (Fig. 4.4.2.1).

⁸⁴ S. J. Oh, Y.-S. Choi, S. Hwangbo, S. Bae, J. K. Ku and J. W. Park, *Chem. Commun.*, **1998**, 2189.



(A)



(B)

Figura 4.4.2.1 Curvas de titulación para 1mM de $Ce(BTP)_2(NO_3)_4 \cdot 2 H_2O$ con NaOH (A) y HCl (B). a es el número de equivalentes mol de base o ácido por mol de $Ce(BTP)_2(NO_3)_4 \cdot 2 H_2O$.

La titulación con NaOH fue terminada en pH 9 ya que en medios más básicos precipita. La titulación que se realiza con NaOH coincide exactamente con la titulación de BTP libre y protonado ($pK_{a1}=6.81$ y $pK_{a2}=9.06$) sin grupos protonados atribuibles a especies de Ce(IV).

De los resultados de esta titulación con NaOH determinamos que el 94% del total de BTP esta protonado en la disolución. Esto significa que en promedio 3.76 protones son liberados por catión metálico durante la hidrólisis de Ce(IV) y corresponde a la formación de

un hidroxio complejo casi neutro de composición $Ce_4(OH)_{15}^+$, el cual probablemente se encuentra deshidratado. La ausencia de protones titulables indica que esta especie se encuentra invariable hasta pH 9.

Los resultados del modelo que presenta un mejor ajuste sugiere 2 protonaciones consecutivas representadas por:



Las constantes de protonación son un promedio de los resultados de cuatro titulaciones. Con esto corroboramos que el ligante no está coordinado al metal en disolución, las especies activas son tetrámeros el primero monocatiónico, el segundo dicatiónico y el tercero tricatiónico.

El complejo $Ce_4(OH)_{14}^{2+}$ actúa como un ácido con pKa 5.2 y el complejo $Ce_4(OH)_{13}^{3+}$ funciona como un ácido con pKa 4.5. Esto nos indica que $Ce_4(OH)_{14}^{2+}$ probablemente sea un dímero de $Ce_2(OH)_7^+$ el cual fue el producto de la hidrólisis de $(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$.

La cinética de hidrólisis de BNPP catalizada con el compuesto 3 fue estudiada en 5% de DMSO, ya que este compuesto es soluble en DMSO/agua, e incluso en menor cantidad de disolvente orgánico.

El perfil de pH para las especies formadas al disolver el compuesto $Ce(BTP)_2(NO_3)_4 \cdot 2 H_2O$ en agua, se hizo en el intervalo de pH de 5 a 9. A pHs por arriba de 7 la reacción procede con la liberación simultánea de ambos grupos nitrofenolatos de BNPP vía una cinética de primer orden, pero en medios ácidos es distinto ya que se ajustan con un modelo de reacción consecutiva donde se observan el diéster y monoéster.

Este comportamiento es inverso al observado en los sistemas informados en la literatura donde se emplean lantánidos trivalentes en los cuales muestran que a mayor pH, se observa mayor actividad lo que los autores correlacionan con la formación de especies hidroxio a mayor pH los cuales presentan mejor actividad.

En este caso, dichas especies debido a la gran acidez de Ce(IV) se forman desde valores de pHs muy bajos y por el contrario al aumentar el pH se forman especies poliméricas neutras o incluso aniónicas lo que impedirá su interacción con el sustrato el cual también es

aniónico.

Las constantes de velocidad de la hidrólisis de BNPP de primer orden determinadas en presencia del compuesto $\text{Ce}(\text{BTP})_2(\text{NO}_3)_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ son graficadas contra pH. El diagrama de distribución de especies calculado en acuerdo con las ecuaciones 1 y 2 se sobrepone con los datos cinéticos en la misma figura. 4.4.2.2

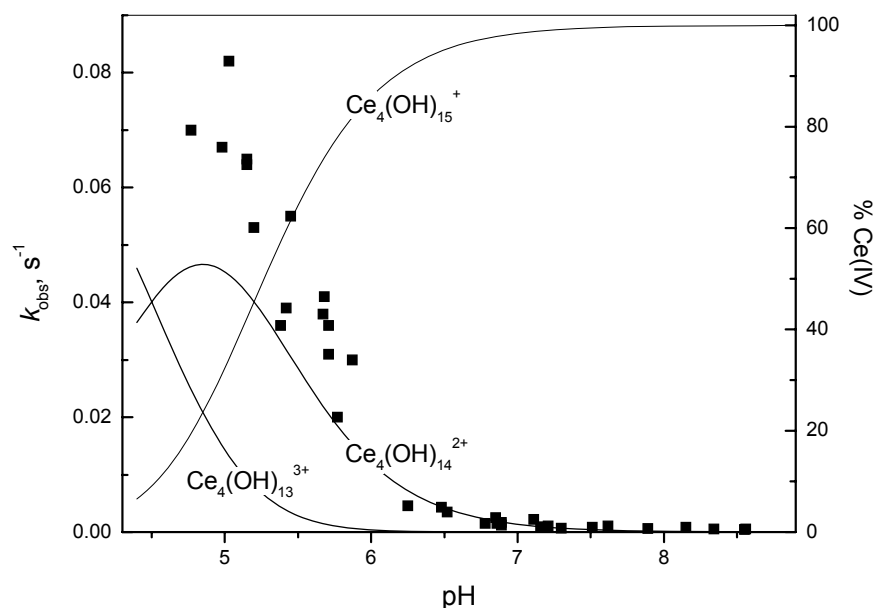


Figura 4.4.2.2 Constantes de velocidad observada de primer orden para la hidrólisis de BNPP a 25 °C contra pH y diagrama de distribución de especies para $\text{Ce}(\text{BTP})_2(\text{NO}_3)_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ 1 mM

Los resultados mostrados en la figura 4.4.2.2 indican que la actividad catalítica en el intervalo de pH 7.5 a 9 es independiente del pH y puede ser atribuida a la especie $\text{Ce}_4(\text{OH})_{15}^+$, la cual en este intervalo de pH constituye el 100% de Ce(IV). El valor promedio de la constante de velocidad observada es $6.9 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ en presencia de 1 mM del compuesto $\text{Ce}(\text{BTP})_2(\text{NO}_3)_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$.

Al disminuir el pH causa un incremento en las constantes de velocidad observadas de primer orden el cual se correlaciona con el grado de formación de las especies $\text{Ce}_4(\text{OH})_{14}^{2+}$ y $\text{Ce}_4(\text{OH})_{13}^{3+}$, los cuales tienen carga positiva (2+ y 3+ respectivamente) lo que les hace interactuar mejor con el sustrato e hidrolizarlo.

La constante de velocidad alcanza valores cerca de 0.1 s^{-1} un efecto catalítico de 10^{10} , la constante de velocidad observada de primer orden para la hidrólisis de BNPP espontánea a

25 °C es 10^{-11} s^{-1} .

Analizando el efecto de la concentración del compuesto $\text{Ce}(\text{BTP})_2(\text{NO}_3)_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ en la velocidad a dos valores de pH: **7.9** cuando la reactividad es debida a la especie $\text{Ce}_4(\text{OH})_{15}^+$ y **5.8** cuando la mayor contribución es de la especie $\text{Ce}_4(\text{OH})_{14}^{2+}$ en coordenadas logarítmicas en la figura 4.4.2.3 se observa una doble dependencia de primer y segundo orden.

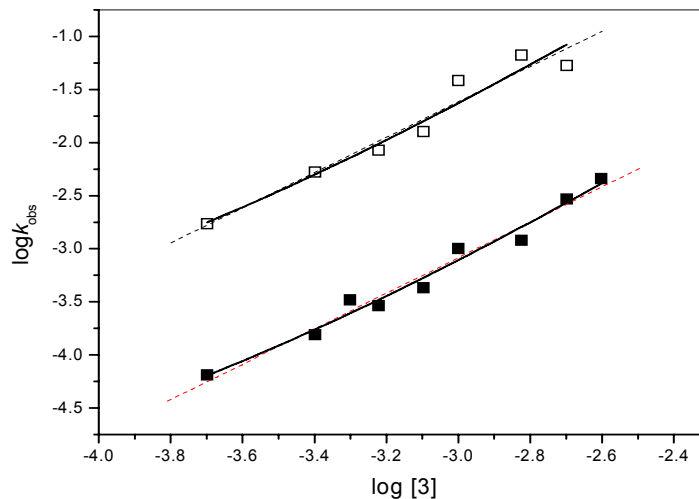


Figura 4.4.2.3 Dependencia de la k_{obs} con respecto a la concentración del $[\text{Ce}(\text{BTP})_2(\text{NO}_3)_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}]$ a pH 5.8 (cuadros abiertos) y pH 7.9 (cuadros cerrados) las líneas punteadas son un ajuste lineal

La línea se debe a un ajuste que da una reacción de orden fraccional 1.7 del compuesto $\text{Ce}(\text{BTP})_2(\text{NO}_3)_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ a ambos pHs este valor indica una contribución de primer y segundo orden.

El orden cinético fraccional frecuentemente se observan en una ley de velocidad en la cual el orden de reacción es variable de 1 a 2 dependiendo de la variación de la concentración total.

Observando cuidadosamente el perfil de concentración a bajo y alto pH, uno puede ver que a pH 5.8 (Fig. 4.4.2.4) la pendiente tiende a disminuir a alta concentración de Ce(IV).

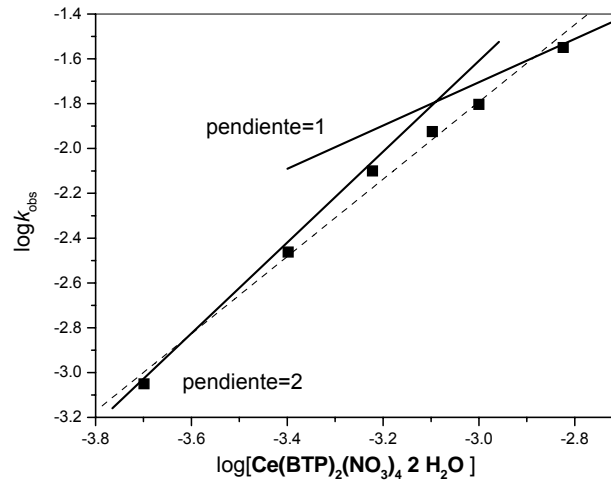


Figura 4.4.2.4 Dependencia de la k_{obs} con respecto a la concentración del $[\text{Ce}(\text{BTP})_2(\text{NO}_3)_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}]$ a pH 5

A pH 7.9 la tendencia es opuesta (Fig. 4.2.5).

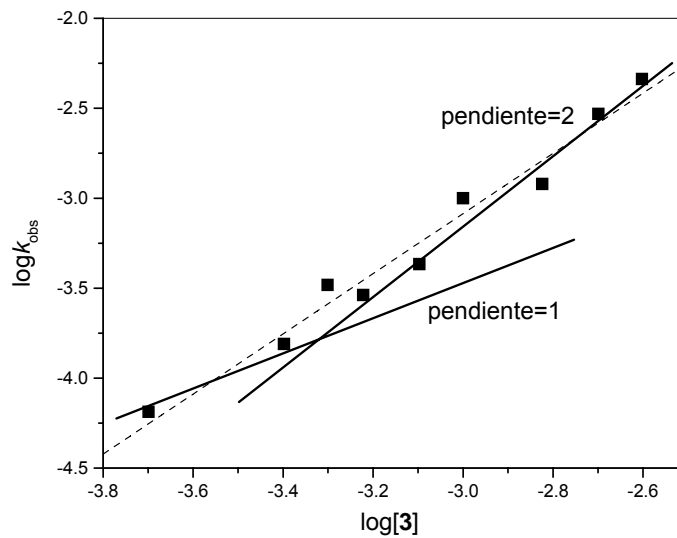


Figura 4.4.2.5 Dependencia de la k_{obs} con respecto a la concentración del $[\text{Ce}(\text{BTP})_2(\text{NO}_3)_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}]$ a pH 7.9

Esta diferencia se observa mejor si graficamos las constantes de velocidad aparente de segundo orden $k_{[3] \text{ apa}} = k_{\text{obs}}/[3]$ (Fig. 4.4.2.6).

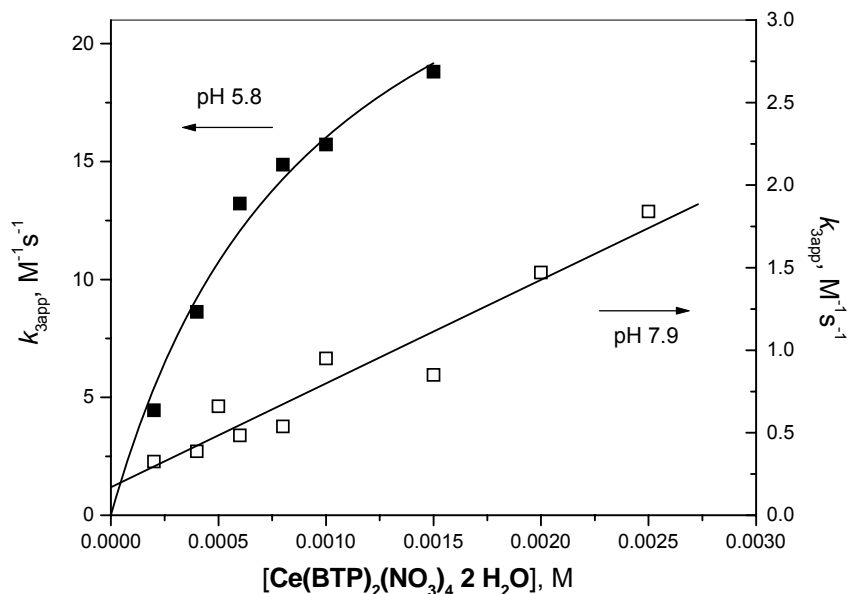


Figura 4.4.2.6. Constante aparente de segundo orden para la hidrólisis de BNPP a 25°C contra la concentración total del compuesto $\text{Ce}(\text{BTP})_2(\text{NO}_3)_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ a pH 7.9 (\square) and pH 5.8 (\blacksquare).

A pH 7.9 la gráfica es lineal con una intersección positiva en acuerdo con la ecuación:

$$k_{3 \text{ apa}} = k_{\text{obs}}/[3] = k_1 + k_3[3] \quad (4.4.2.3)$$

Donde k_1 es $0.17 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ y k_3 es $630 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ son las constantes de segundo y tercer orden respectivamente debido a $\text{Ce}_4(\text{OH})_{15}^+$ y 3 es el compuesto $\text{Ce}(\text{BTP})_2(\text{NO}_3)_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$

A pH 5.8 se observa una saturación, esto es debido a diferentes factores.

Uno de ellos es que la saturación es el resultado de una autoasociación de las especies activas $\text{Ce}_4(\text{OH})_{14}^{2+}$. En este caso se tiene un dímero que reacciona con BNPP vía una reacción de primer orden. Sin embargo esto dificulta la explicación del por qué las especies con alta carga positiva presentan autoasociación, y las especies monocatónicas $\text{Ce}_4(\text{OH})_{15}^+$ no.

Otro factor es que la saturación favorece la formación del complejo entre el BNPP y el catalizador. Tal complejación es observada en lantánidos trivalentes con constantes de enlace en el intervalo de 100 a 500 M^{-1} . Error! Bookmark not defined. Por supuesto que una complejación de BNPP con Ce(IV) por ser más electrofílico daría como resultado un enlace más eficiente.

Un posible esquema de reacción es presentado por las ecuaciones:



Donde Ce(IV) es la especie catalítica activa.

La ecuación de rapidez es:

$$k_{3app} = k_{obs}/[3] = k_c K[3]/(1 + K[3]) \quad (4.4.2.6)$$

Donde:

3 es el compuesto $Ce(BTP)_2(NO_3)_4 \cdot 2 H_2O$

$k_3 = 34 M^{-1}s^{-1}$ y $K = 1.03 \times 10^3 M^{-1}$

A pH 5.8 solamente el 20 % de Ce(IV) existe como $Ce_4(OH)_{14}^{2+}$. De acuerdo con las constantes de protonación la constante de enlace debe ser 5 veces mayor asumiendo que no existe una complejación con $Ce_4(OH)_{15}^+$. Así el valor corregido de K es $5 \times 10^3 s^{-1}$.

Este modelo requiere una constante de enlace para Ce(IV) de un orden de magnitud mayor que el observado para lantánidos trivalentes.

Típicamente con complejos de Ln^{3+} , se ha observado que la actividad catalítica aumenta al aumentar el valor de pH de la disolución, es decir cuando los complejos hidroxio considerados como las especies activas se generan, con ello se afirma la participación del grupo OH⁻ como nucleófilo, explicando que a mayor pH tenemos una mayor cantidad de éste por lo que hay una mayor actividad. De hecho el mecanismo aceptado de la hidrólisis catalítica de fosfodiésteres involucra un ataque nucleofílico del anión hidroxio coordinado al metal y este mecanismo fue postulado para compuestos de Ce(IV),^{Error! Bookmark not defined.,Error! Bookmark not defined.,Error! Bookmark not defined.,Error! Bookmark not defined.,Error! Bookmark not defined.,Error! Bookmark not defined.,⁸⁵ sin embargo el anion hidroxio enlazado a Ce(IV) pierde dramáticamente su basicidad y puede perder la reactividad nucleofílica al nivel observado para moléculas neutras de agua. Pues el agua presente, está en mayor concentración y puede ser posible que en}

⁸⁵ a) R. A. Moss and H. Morales-Rojas, *Org. Lett.*, **1999**, 1, 1791 (b) R. A. Moss and H. Morales-Rojas, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 7457; (c) R. A. Moss, H. Morales-Rojas, S. Vijayaraghavan and J. Tian, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 10923.

presencia de Ce(IV) el fosfodiéster sufra un ataque nucleofílico por moléculas de agua y aniones hidroxilo enlazados, los cuales solamente reducen la carga positiva del ion metálico y en consecuencia el grado de activación del ácido de Lewis. ^{Error! Bookmark not defined.}

Una forma para encontrar cual es el nucleófilo que participa en la reacción de hidrólisis ya sea agua o hidróxido, es el estudio del efecto isotópico cinético del disolvente. Ya que la reacción con agua involucra la transferencia de protones de la molécula de agua atacante a otra molécula de agua (Fig. 4.4.2.7) o bien al componente básico del amortiguador, esto ocurre en el estado de transición y procede más lentamente en D₂O con respecto a H₂O, esto se ve reflejado en el valor de la relación k_H/k_D (efecto isotópico), si el valor de esta relación está en el intervalo de 3 a 6, el nucleófilo es una molécula de agua, pero si es menor la hidrólisis es alcalina, es decir el nucleófilo es el ion hidróxido.⁸⁶

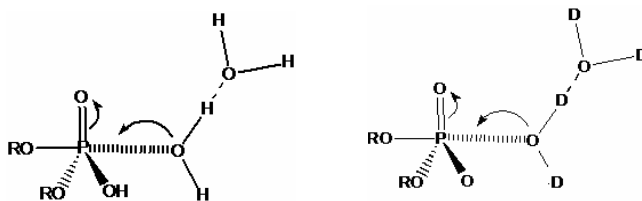


Figura 4.4.2.7 Representación esquemática de la hidrólisis de un diéster cuando la molécula de agua ya sea protonada o deuterada actúa como nucleófilo.

El efecto positivo isotópico del disolvente fue observado para la ruptura de nucleótidos cíclicos por $(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$ en medio ácido pero fue atribuido a la transferencia de protones.⁸⁸ En el caso de BNPP esto no será viable ya que los grupos nitrofenilos de este sustrato poseen baja basicidad para requerir la protonación en el estado de transición.

En este trabajo se realizó un estudio del efecto isotópico cinético comparando la k_{obs} medida con una disolución 1 mM del compuesto 3 a pH 6 en H₂O y en D₂O a pD=6 encontrando un efecto isotópico $k_H/k_D = 3.1$. Este número puede ser afectado por el efecto isotópico en la constante de protonación por ello se midió el efecto cinético isotópico en un intervalo independiente de pH a pH 8.7 y se encontró un $k_H/k_D = 6$. Estos resultados hablan a favor de la reacción de hidrólisis donde como nucleófilo participan moléculas de agua.

⁸⁶ W. P. Jencks, *Catalysis in Chemistry and Enzymology*, Dover Publ., New York, 1987, Ch. 4

De aquí que el mecanismo de acción propuesto para las especies activas en este sistema sea un mecanismo donde participa un ácido de Lewis y el sustrato interacciona con las especies activas haciéndolo susceptible a sufrir un ataque nucleofílico, dicho ataque lo realiza una molécula de agua.

Este sistema incluso hidroliza un sustrato no activado como lo es el difenil fosfato DPP

4.4.3.-El compuesto μ -di-O-[Ce(Tris)(NO₃)(OH)]₂ (4)

El complejo de composición μ -di-O-[Ce(Tris)(NO₃)(OH)]₂ fue preparado haciendo reaccionar la sal de (NH₄)₂Ce(NO₃)₆ con cuatro equivalentes de Tris en acetonitrilo.

Se forma un compuesto de color amarillo, el análisis elemental experimental %C 13.52, %H 3.12, %N 7.86 concuerda satisfactoriamente con el propuesto para el dimero μ -di-O-[Ce(C₄NO₃H₁₁)(NO₃)(OH)]₂ %C 13.49, %H 3.39, %N 7.86. Se caracterizó utilizando espectroscopia de IR.

Los resultados cinéticos con el complejo μ -di-O-[Ce(Tris)(NO₃)(OH)]₂ tienen un comportamiento cinético similar que los obtenidos con el compuesto 3.

El perfil de pH del compuesto μ -di-O-[Ce(Tris)(NO₃)(OH)]₂ es igual al obtenido con el compuesto 3 ya que disminuye su actividad al aumentar el pH, así mismo los valores absolutos de las constantes de rapidez (Fig. 4.4.3.1).

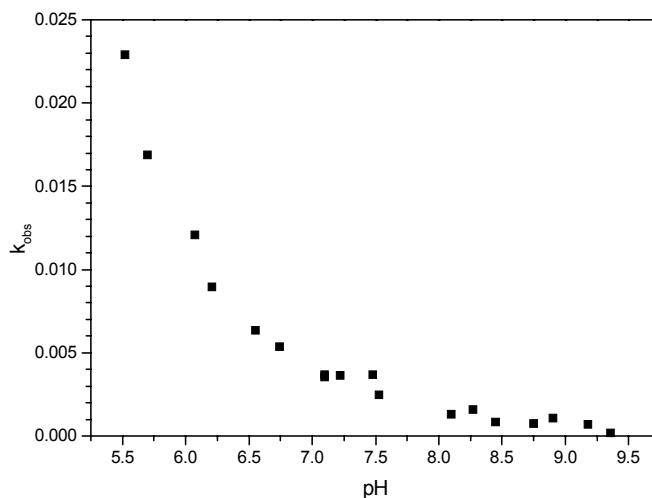


Figura 4.4.3.1 Dependencia de la k_{obs} con respecto al pH en la hidrólisis de BNPP utilizando como

catalizador el compuesto $[\mu\text{-di-O-[Ce(Tris)(NO}_3\text{)(OH)}]_2]$ (0.97 mM), en 10 % DMSO, 0.01 M de Imidazol

La dependencia de la concentración del compuesto $\mu\text{-di-O-[Ce(Tris)(NO}_3\text{)(OH)}]_2$ se obtiene en una región independiente de pH y de igual forma al determinar las constantes de velocidad observadas de primer orden y graficar $\log k_{\text{obs}}$ vs $\log [4]$ se tienen una pendiente de 1.8 con respecto al catalizador, que en este caso provienen del disolver el compuesto $\mu\text{-di-O-[Ce(Tris)(NO}_3\text{)(OH)}]_2$ (Fig. 4.4.3.2).

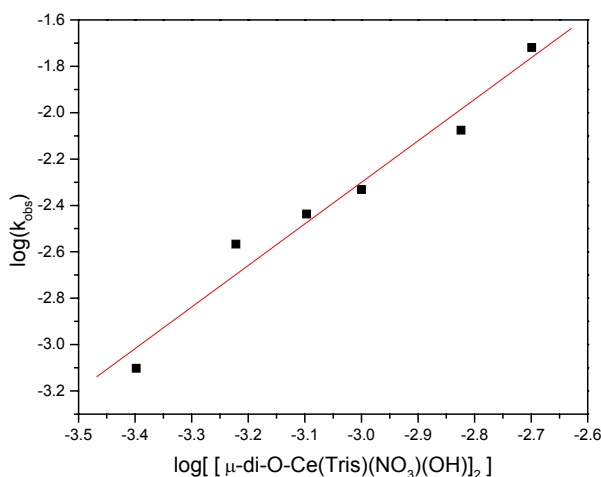


Figura 4.4.3.2 Dependencia de la $\log k_{\text{obs}}$ con respecto al $\log [\mu\text{-di-O-[Ce(Tris)(NO}_3\text{)(OH)}]_2]$ en la hidrólisis de BNPP a 25 °C a pH 8.3 en Im 10mM con T=25°C

Por ello proponemos que ambos complejos presentan una reactividad similar de las especies hidroxilo de Ce(IV) en agua.

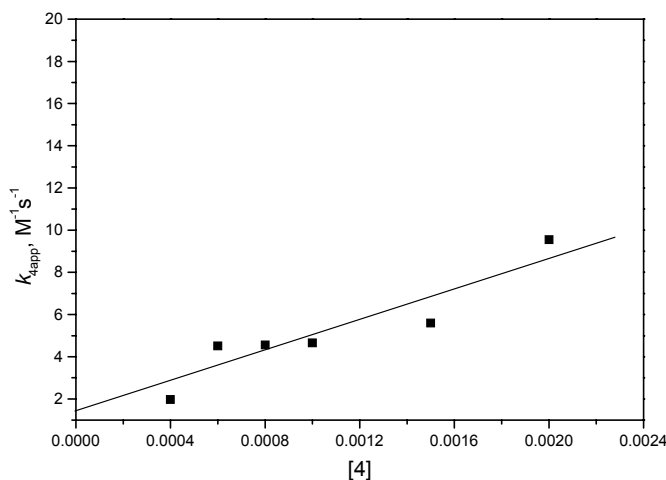


Figura 4.4.3.3. Constante aparente de segundo orden para la hidrólisis de BNPP a 25°C contra la concentración total del compuesto $[\mu\text{-di-O-[Ce(Tris)(NO}_3\text{)(OH)}]_2]$ a pH 8.3.

A pH 8.3 la gráfica es lineal con una intersección positiva en acuerdo con la ecuación:

$$K_{4\text{apa}} = k_{\text{obs}}/[4] = k_1 + k_4[4] \quad (4.4.3.1)$$

Donde k_1 es $1 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ y k_3 es $3845 \text{ M}^{-2}\text{s}^{-1}$ son las constantes de segundo y tercer orden respectivamente debido a $\text{Ce}_4(\text{OH})_{15}^+$ y 4 es el compuesto $[\mu\text{-di-O-[Ce(Tris)(NO}_3)(\text{OH})]_2$

Los sistemas obtenidos de los compuestos 3 y 4 muestran un comportamiento tipo Arrhenius. Esto se observó al realizar un estudio del efecto que tendría sobre la k_{obs} el variar la temperatura, en contraste con lo observado al utilizar $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ (Fig. 4.4.3.4).

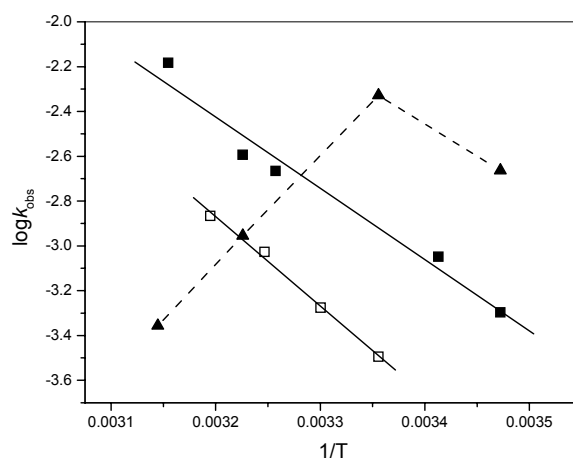


Figura 4.4.3.4 Gráfica de Arrhenius de k_{obs} para la hidrólisis de BNPP 0.4 mM $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ a pH 7.4 (▲), 0.7 mM de CeBTP a pH 7.5 (□) 1.0 mM CeTRIS a pH 7.6 (■).

La figura 4.4.3.3 muestra una gráfica de Arrhenius para los compuestos 3 y 4 en los cuales se observa una linealidad con lo que se determinó la energía de activación para cada sistema siendo 76.2 kJ/mol para el compuesto 3 y 61 kJ/mol para el compuesto 4. La energía de activación para la hidrólisis espontánea de BNPP es de 106 kJ/mol. Ambos sistemas abaten la energía de activación.

Un rasgo común de todos los sistemas estudiados de los compuestos 2, 3 y 4 con los sistemas obtenidos con el compuesto $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ es que se tienen ordenes de reacción mayor a primer orden con respecto al catalizador.

Esto refleja la participación de más de un complejo en el estado de transición de la reacción catalítica.

5.- APORTACIONES, CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

La exploración de la actividad catalítica del catión Ce(IV) en la hidrólisis de ésteres fosfato mostró los resultados ya descritos, los cuales de manera global aportaron los siguientes conocimientos:

APORTACIONES

Un medio no acuoso como acetonitrilo permite disolver la sal de Ce(IV), y preparar disoluciones estandar.

✓ Al utilizar imidazol como amortiguador se logró trabajar en medios neutros e incluso básicos con la sal de Ce(IV), generando el sistema (**Ce-Imidazol**) capaz de hidrolizar monoésteres y diésteres, incluso no activados como el DPP.

✓ La especie activa que se estabiliza en el sistema **Ce-Imidazol** es **Ce₂(OH)₇⁺**.

✓ El adicionar un ligante al sistema provoca que disminuya o incluso sea nula la actividad catalítica.

✓ Se sintetizaron y se aislaron 4 nuevos complejos de Ce(IV). [Ce(mimosina)₄], [Ce(fen)₂O(NO₃)₂], [Ce(Tris)O(NO₃)(OH)] y [Ce(BTP)₂(NO₃)₄].2H₂O de los cuales se obtuvo una estructura cristalina del complejo de Ce(mimosina).

✓ Los compuestos [Ce(fen)₂O(NO₃)₂], [Ce(Tris)O(NO₃)(OH)] y [Ce(BTP)₂(NO₃)₄].2H₂O, generan especies en disolución, las cuales presentan actividad catalítica en la hidrólisis de BNPP a pH neutro e incluso básico.

✓ La especie activa que se genera al disolver el compuesto [Ce(fen)₂O(NO₃)₂] es **Ce₂O₂(OH)₃⁺**.

✓ A partir del compuesto [Ce(BTP)₂(NO₃)₄].2H₂O se genera un sistema muy eficiente, ya que el tiempo de vida media del BNPP se reduce de 2000 años a unos minutos.

✓ Las especies activas que se generan a partir del compuesto [Ce(BTP)₂(NO₃)₄].2H₂O en disolución son: **Ce₄(OH)₁₅⁺**, **Ce₄(OH)₁₄²⁺**, **Ce₄(OH)₁₃³⁺** cuya participación en la activación del sustrato es ácido de Lewis.

✓ Se determinó el nucleófilo que participa en el mecanismo de acción, el cual es una molécula de agua.

CONCLUSIONES

Las constantes representativas para la hidrólisis de BNPP en los sistemas descritos son: para el sistema Ce-Imidazol a 25°C, pH 7 la k_{obs} es 0.020 s⁻¹, para el sistema generado a partir de 1mM del compuesto [Ce(BTP)₂(NO₃)₄]·2H₂O a 25°C, pH 7.5 la k_{obs} es 6.9x10⁻⁴ y a pH 5.45 la k_{obs} es 0.055 s⁻¹ y para el sistema generado a partir de 1mM del compuesto [Ce(Tris)O(NO₃)(OH)]a pH 5.5 la k_{obs} es de 0.023 s⁻¹.

En términos de la actividad catalítica observada, estos nuevos sistemas están por encima de lo ya reportado, donde utilizan 2 mM de (NH₄)₂Ce(NO₃)₆ en un medio micelar a 37°C y pH 7 la k_{obs} es de 0.026 s⁻¹, sin embargo ésta constante la obtienen a mayor temperatura y utilizando el doble de concentración de Ce(IV). Con esto podemos concluir que los sistemas descritos en este trabajo de tesis son mejores a los ya publicados con este catión, ya que sobrepasa por lo menos de uno a dos órdenes de magnitud.

Los resultados de los estudios cinéticos indican que la reacción catalítica es de segundo orden o mayor con respecto al catalizador, con lo que podemos concluir que es importante la polinuclearidad de las especies catalíticas activas.

Un rasgo común de todos los sistemas estudiados de los compuestos 2, 3 y 4 con los sistemas obtenidos con el compuesto (NH₄)₂Ce(NO₃)₆ es que se tienen ordenes de reacción mayor a primer orden con respecto al catalizador. Esto refleja la participación de más de un complejo en el estado de transición de la reacción catalítica.

De los estudios potenciométricos se encontraron especies con carga positiva, las cuales presentan mucha actividad. Por lo tanto, concluimos que el uso de ligantes aniónicos fuertemente coordinantes son inhibidores no por disminuir la carga positiva del metal, sino porque previenen la formación de especies polinucleares estabilizando formas mononucleares.

Finalmente en este trabajo se realizó un estudio del efecto isotópico cinético comparando la k_{obs} medida con una disolución 1 mM del compuesto 3 a pH 6 en H₂O y en D₂O a pD=6 encontrando un efecto isotópico $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 3.1$. Este número puede ser afectado por el efecto isotópico en la constante de protonación por ello se midió el efecto cinético isotópico en un intervalo independiente de pH. A un pH de 8.7 se encontró un $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 6$. Estos resultados hablan a favor de la reacción de hidrólisis donde como nucleófilo participan moléculas de agua.

PERSPECTIVAS

Sabemos que es mejor obtener un complejo de cerio (IV) muy activo, bien caracterizado, estable en agua, con una estructura definida en disolución, en lugar de tener un sistema de especies metal- hidroxó. Para ello creo que es conveniente continuar con la investigación en esta área, partiendo del diseño de ligantes capaces de estabilizar complejos polinucleares.

Por otro lado el compuesto $\text{Ce}(\text{mimosina})_4$ es un compuesto interesante por su estructura ya que en cada uno de los ligantes coordinados posee una posición α -aminocarboxilato libre, en la cual se podrían coordinar otros iones metálicos y así obtener un sólido de alta porosidad.

6 PARTE EXPERIMENTAL

6.1. Reactivos

6.1.1 Reactivos

Los reactivos y disolventes empleados son grado analítico (salvo que se especifique otra pureza).

El sustrato Bis(p-nitrofenilfosfato) (Sigma) se recrystalizó de agua en medio ácido.

El agua que se usó en todos los experimentos fue agua destilada y desionizada, con una resistividad de 18.2 MΩcm para lo cual se empleó el sistema Milli RO 10 Plus de Millipore y Milli-Q water Reagent System.

6.1.2 Disoluciones estandar

- ❖ La disolución *estandar A* de $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ 0.1 M fue preparada en HNO_3 3M.
- ❖ La disolución *estandar B* de $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ 0.1 M fue preparada en acetonitrilo.
- ❖ La disolución *estandar C* de $\text{Ce}(\text{NO}_3)_3$ 0.1 M y del compuesto **1** fueron preparadas en agua.
- ❖ La disolución estandar de los compuestos **2**, **3** y **4** fueron preparadas en DMSO.
- ❖ La disolución estandar de los sustratos BNPP 0.01 M, NPP 0.01 M y DPP 0.01 M fueron preparadas en agua.
- ❖ Las disoluciones patrón de NaOH se prepararon evitando la formación de carbonatos y se estandarizaron con biftalato de potasio.

6.1.3 Equipo

Se emplearon micropipetas Eppendorf Research serie 2000 para realizar las mediciones de volúmen. Los valores de pH se determinaron con un potenciómetro digital Orion modelo 710-A con un electrodo de vidrio combinado de la marca ROSS[®]. Para calibrar el potenciómetro se usaron amortiguadores de referencia de pH 4, 7 y 10 a 25°C de la marca Aldrich. Durante los experimentos se mantuvo constante la temperatura utilizando un baño de

recirculación de agua marca Fischer Scientifics Isotemp 1016S, y se verificaba un termómetro digital Digi-Thermo.

6.2 Técnicas empleadas

6.2.1 Análisis elemental

Los porcentajes de carbono, hidrógeno y nitrógeno se determinaron en el microanalizador Fisons en la unidad de servicio de apoyo a la investigación, Facultad de Química de la UNAM.

6.2.2 Espectroscopia de absorción en el infrarrojo

Los espectros de infrarrojo se obtuvieron en el equipos Perkin-Elmer Modelo 1320 en el intervalo de 4000 a 500 cm^{-1} las muestras fueron preparadas en pastilla de KBr grado espectroscópico en la unidad de servicio de apoyo a la investigación, Facultad de Química, UNAM.

6.2.3 Resonancia magnética de ^1H

Los espectros de ^1H -RMN fueron determinados en un espectrómetro Varian Gemini 300 MHz en la unidad de servicio de apoyo a la investigación, Facultad de Química, UNAM.

Las disoluciones empleadas para determinar los espectros de protón fueron preparadas en D_2O , o mezcla de disolvente $\text{D}_2\text{O}/\text{DMSO-d}_6$ los valores de pH se ajustaron adicionando pequeñas cantidades de DCl o NaOD al 40 %; los valores de pH medidos fueron corregidos con la ecuación $\text{pH}+0.4$ para obtener los valores de pD.

6.2.4 Difracción de rayos-X de monocristal

Los datos cristalográficos del compuesto Ce-mimosina fueron colectados en un difractómetro BRUKER-AXS APEX con radiación monocromática de $\text{Mo-K}\alpha$ ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) equipado con un detector de área CCD (CCD= Charge-Coupled Device); el equipo se encuentra en el Centro de Investigaciones Químicas de la UAE-Morelos.

6.2.5 Mediciones magnéticas

Las mediciones de susceptibilidad magnética a temperatura ambiental de polvos y cristales se realizaron en una balanza magnética de Johnson Matthey del Depto. de Química Inorgánica y Nuclear de la DEPg de la Facultad de Química de la UNAM mientras que para la calibración del equipo se utilizó el $\text{Hg}[\text{Co}(\text{SCN})_4]$ como estándar.

6.2.6 Mediciones cinéticas

Las determinaciones espectrofotométricas UV-Vis se realizaron en un equipo Hewlett Packard HP8453 con arreglo de diodos, equipado con un carro multiceldas. Durante las cinéticas se mantuvo constante la temperatura en un baño de recirculación de agua marca Fischer Scientifics Isotemp 1016S. La temperatura de las disoluciones fue confirmada con un termómetro digital Digi-Thermo.

6.3 Síntesis

6.3.1 Síntesis del compuesto $\text{Ce}(\text{mimosina})_4 10\text{H}_2\text{O}$ (1)

Se disuelven 0.16 g (0.79mmol) de mimosina en 10 mL de agua y se adicionan (2.37 mmol) de trietilamina. A esta disolución se adicionan 0.11 g (0.19mmol) de $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ previamente disueltos en 10 mL de acetonitrilo. La disolución se calienta a 50 °C en agitación por 2 h, lentamente la disolución se torna de color morado. Posteriormente se evapora a presión reducida la disolución hasta un 75% de volumen, se enfría esta disolución en hielo y se induce la precipitación. El producto crudo se recrystaliza de agua caliente, la disolución se coloca en un tubo de ensaye y se deja evaporar lentamente el disolvente. Después de 2 días se obtienen unos cristales de color guinda.

6.3.2 Síntesis del compuesto $\text{Ce}(\text{fen})_2(\text{NO}_3)_2\text{O}$ (2)

Se disuelven 0.43 g (2.16 mmol) de fenantrolina monohidratada en 5 mL de acetonitrilo esta disolución se adiciona lentamente a 0.29 g (0.54mmol) de $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ previamente disueltos en 5 mL de acetonitrilo. La mezcla resultante se agita vigorosamente por 2 h a temperatura ambiente. El precipitado de color amarillo se filtra al vacío y se lava con acetonitrilo y con éter. Se obtienen 0.25 g de $\text{Ce}(\text{C}_{12}\text{N}_2\text{H}_8)_2(\text{NO}_3)_2\text{O}$ un rendimiento del

72.3%. Los resultados del análisis elemental calc./exp. son: C, 45.00/45.02; H, 2.52/2.55; N, 13.12/ 13.21. A este compuesto se le determino su espectro de RMN-¹H (DMSO-d₆ a 300 MHz): $\delta = 7.79$ (*q*, 2H); 8.03 (*s*, 2H); 8.54 (*q*, 2H); 9.08 (*s*, 2H). Su espectro de IR (KBr, cm⁻¹): 3036 m, 1624 m, 1517 m, 1460 m, 1383 s, 1363 sh, 842 m, 728 m.

6.3.3 Síntesis del compuesto $Ce(BTP)_2(NO_3)_4 \cdot 2 H_2O$ (3)

Se disuelven 2 g (7.08 mmol) de BTP en 4 mL de agua, lentamente se le adicionan 16 mL de acetonitrilo. A esta disolución se adicionan 1.94 g (3.54 mmol) de (NH₄)₂Ce(NO₃)₆ previamente disueltos en 15 mL de acetonitrilo. Esta mezcla se agita por 2 h a temperatura ambiente se observa la formación de una disolución muy densa de color naranja la cual se separa por decantación. Se adicionan 50 mL de acetona seca y se agita vigorosamente por 1 h, observando poco a poco la formación de un precipitado amarillo el cual fue filtrado y lavado con acetonitrilo y con éter. Se obtienen 3.30 g de Ce(C₁₁H₂₇N₂O₆)₂(NO₃)₄ · 2 H₂O con un rendimiento del 94.3 %. Los resultados del análisis elemental calc./exp. para C₂₂H₅₆N₈O₂₆Ce (988.83 g/mol): C, 26.72/26.72; H, 5.71/5.73; N, 11.33/11.51. A este compuesto se le determino su espectro de RMN-¹H (DMSO-d₆ a 300 MHz): $\delta = 1.99$ (*m*, 2H); 3.02 (*t*, 4H); 3.37 (*s*, 4H); 3.55 (*s*, 12H); 5.29 (*s*, 6H); 8.23 (*s*, 2H). Después se adiciona un 10 % vol. de D₂O (99.9 % D) las señales en 8.23 y 5.29 ppm desaparecen y la señal en 3.37 es más intensa lo que indica que dos de los protones a campo bajo comienzan a intercambiar protones (NH y OH) y la señal en 3.37 debe ser de los protones de aguas. Su espectro de IR (KBr, cm⁻¹): 3361 sb, 3082 sh, 2891 m, 2395 w, 1762 w, 1584 m, 1384 s, 1049 m, 825 w, 756 w, 573 wb.

6.3.4 Síntesis del compuesto $\mu-O-[Ce(Tris)O(NO_3)(OH)]_2$ (4)

Se disuelven 0.5 g (4.13 mmol) de Tris en 4 mL de metanol y se adicionan 0.56 g (1.03 mmol) de (NH₄)₂Ce(NO₃)₆ previamente disuelto en 10 mL de acetonitrilo. La mezcla fue agitada por 1 h a temperatura ambiente. El sólido formado fue filtrado y lavado con acetonitrilo frío, metanol y éter. Se obtienen 0.29 g de Ce(Tris)O(NO₃)(OH) un rendimiento del 75.2%. Los resultados del análisis elemental calc./exp. para C₄H₁₂N₂O₈Ce (374.28 g/mol) son: C, 13.49/13.52; H 3.40/3.12 N, 7.86/7.86. A este compuesto se le determino su espectro de RMN-¹H (DMSO-d₆ a 300 MHz): $\delta = 7.43$ (broad *s*, 2H); 5.14 (*s*, 3H); 3.47 (*s*, 6H). Su

espectro de IR (KBr, cm^{-1}): 3382 sb, 2921 sh, 1614 m, 1458 w, 1383 s, 1352 s, 1059 m, 834 w, 700 w.

6.4 Estudio cinético

Las disoluciones para las mediciones cinéticas, utilizando la sal $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$, fueron preparadas adicionando el volumen necesario de la disolución *estandar A* a las soluciones conteniendo el ligante; o bien adicionando el volumen necesario de la disolución *estandar B o C*. El pH fue ajustado adicionando pequeñas cantidades de ácido o base fuerte.

Cuando se utilizó imidazol primero se ajustó el pH antes de adicionar otros componentes de reacción.

Las disoluciones para realizar mediciones cinéticas utilizando los compuestos **2-4** fueron preparadas adicionando el volumen necesario de la disolución *estandar A* una disolución acuosa con amortiguador y la cantidad necesaria para obtener un 10% v/v de DMSO (para los compuestos **2 y 3**) y 5% v/v de DMSO (para el compuesto **4**) el pH fue ajustado adicionando pequeñas cantidades de ácido o base fuerte.

Las reacciones se inician adicionando una alícuota de la disolución estandar del sustrato en celdas de cuarzo con 1 cm de longitud de paso, siendo el volumen final de cada disolución de 3 mL. El pH fue medido antes y después de cada reacción. Las curvas cinéticas se obtuvieron tomando espectros de las muestras a intervalos de tiempo regulares, manteniendo el sistema a temperatura constante.

El transcurso de la reacción de hidrólisis de BNPP se siguió espectrofotométricamente midiendo la aparición del anión p-nitrofenolato en 400nm a pHs neutro o básico y en 340 nm se observa mejor el cambio de absorbancia del nitrofenol a pH ácido.

Durante la cinética de hidrólisis de BNPP se observó la liberación de ambos nitrofenolatos, se determinaron dos equivalentes del anión p-nitrofenolato por mol de sustrato. En todas las cinéticas se observó una saturación en el crecimiento de absorbancia del espectro, por lo tanto las constantes de velocidad observadas de primer orden fueron determinadas por el método integral empleando la ecuación 6.4.1 que corresponde a una reacción de primer orden con respecto al sustrato.

$$A = \Delta A_{\text{inf}} (1 - e^{-k_{\text{obs}}t}) + A_o \quad 6.4.1$$

Donde A_0 es la absorbancia inicial, ΔA es el cambio de absorbancia a tiempo infinito y k_{obs} es la constante de velocidad observada.

Sin embargo en algunos casos las gráficas de absorbancia en función del tiempo mostraron una desviación notable de una cinética de primer orden cuando la velocidad de hidrólisis del primer anión p-nitrofenolato es rápida con respecto a la hidrólisis del segundo anión p-nitrofenolato la cual es más lenta. Estas curvas fueron ajustadas con una ecuación exponencial 6.4.2 derivada del mecanismo que involucra dos etapas consecutivas de primer orden. La hidrólisis de BNPP a NPP y la posterior hidrólisis de este a fosfato con la liberación del anión p-nitrofenolato en cada etapa.

$$[A] = [A]_{\infty} \left\{ 2 + \frac{k_1 e^{-k_2 t} + (k_1 - 2k_2) e^{-k_1 t}}{k_2 - k_1} \right\} \quad 6.4.2$$

Donde k_1 y k_2 son las constantes de velocidad observadas de la ruptura de BNPP y NPP respectivamente. La derivación de cada ecuación se presenta en el apéndice 7.3

Para establecer el mecanismo cinético del proceso catalítico se determinó cuales son los efectos en la actividad catalítica de: a) la concentración del catalizador, b) el pH, c) la temperatura y el efecto cinético isotópico del disolvente.

El transcurso de la reacción de hidrólisis de DPP se siguió espectrofotométricamente, a través del “método estandar 4-aminoantipirina”, un método colorimétrico para identificar fenol, el producto de hidrólisis de este sustrato.⁸⁷

6.5 Estudio potenciométrico.

El volumen inicial de las disoluciones a titular fue de 25 mL, todas las muestras a titular fueron burbujeadas con N_2 durante el experimento para evitar la presencia de CO_2 , ya que la presencia de carbonatos dificulta el alcance del equilibrio en el electrodo después de cada adición del titulante. El electrodo se calibró con 3 disoluciones amortiguadoras comerciales de pH 4, 7 y 10. Todas las titulaciones se hicieron a 25°C .

Las disoluciones de ligantes a titular se preparan disolviendo el ligante y llevándolo a su forma totalmente protonada con HCl 0.095 M. Las titulaciones se realizaron adicionando

⁸⁷ Standard methods for the examination of water and wastewater, 17 Ed. **1988** Cap 5 pp 48-54

pequeños volúmenes (10-50 μ L) de NaOH 0.083 M y registrando el valor de pH obtenido.

La disolución a titular del comuesto 3 se preparan disolviéndolo en la mínima cantidad de DMSO y se adiciona a la celda termostatada la cual contiene el electrolito soporte previamente disuelto en agua de tal forma que se tiene 10 % v/v de DMSO. Las titulaciones se realizaron adicionando pequeños volúmenes (10-50 μ L) de NaOH 0.083 M o HCl 0.095 M y registrando el valor de pH obtenido.

Los valores de pH fueron corregidos utilizando la ecuación 6.5.1, donde f es un factor de corrección, el cual para obtenerlo, previamente fue calibrado el electrodo, titulando 25 mL de HCl 0.095 M con pequeñas adiciones de NaOH 0.083 M, en presencia de NaClO₄ 0.05 M como electrolito soporte, permitiendo a la disolución equilibrarse y registrando el valor de pH. Las curvas de titulación obtenidas se ajustaron mediante una regresión no lineal de mínimos cuadrados con la ecuación 6.5.2⁸⁸

$$\text{pH} = \text{pH}_{\text{obs}} - \log f \quad 6.5.1$$

$$V = (V_e C_B + V_o K_w / [H^+] - V_o [H] f) / (C_B + [H^+] f - K_w / [H^+]) \quad 6.5.2$$

Donde V es el volumen del titulante de concentración C_B molar, V_o es el volumen inicial de la muestra, K_w es el producto iónico del agua, V_e es el volumen de equivalencia, $[H^+]$ es la concentración de H^+ no corregida tomada directamente de las mediciones instrumentales de pH, f es el factor de corrección.

Con los resultados ya corregidos de las titulaciones de cada muestra se calcularon las constantes de equilibrio empleando el programa Hyperquad 2000 versión 2.1 NT. Con las constantes obtenidas se generan los diagramas de distribución de especies empleando el programa Species versión. 0.8 academic software 1999 de K. J. Powell.

⁸⁸ Johansson A. Johansson S, *Analyst*, **1978**, 103, 305

7 APÉNDICE

7.1 Espectros de infrarrojo en pastilla de KBr

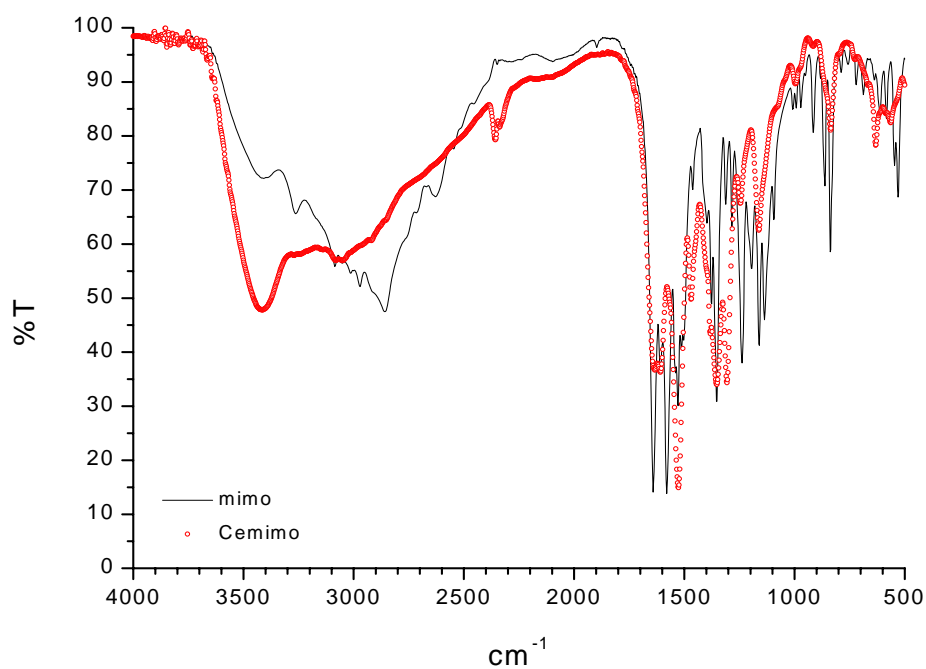


Figura 7.1.1 Espectros de infrarrojo en pastilla de KBr del ligante mimosina (línea continua) y del compuesto 1 (círculos)

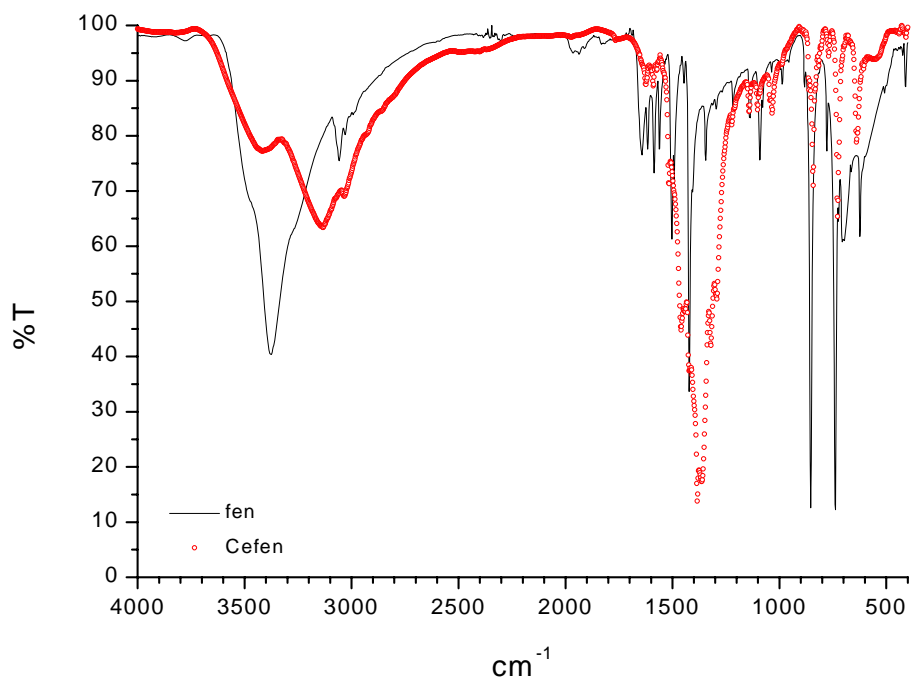


Figura 7.1.2 Espectros de infrarrojo en pastilla de KBr del ligante fenantolina (línea continua) y del compuesto 2 (círculos)

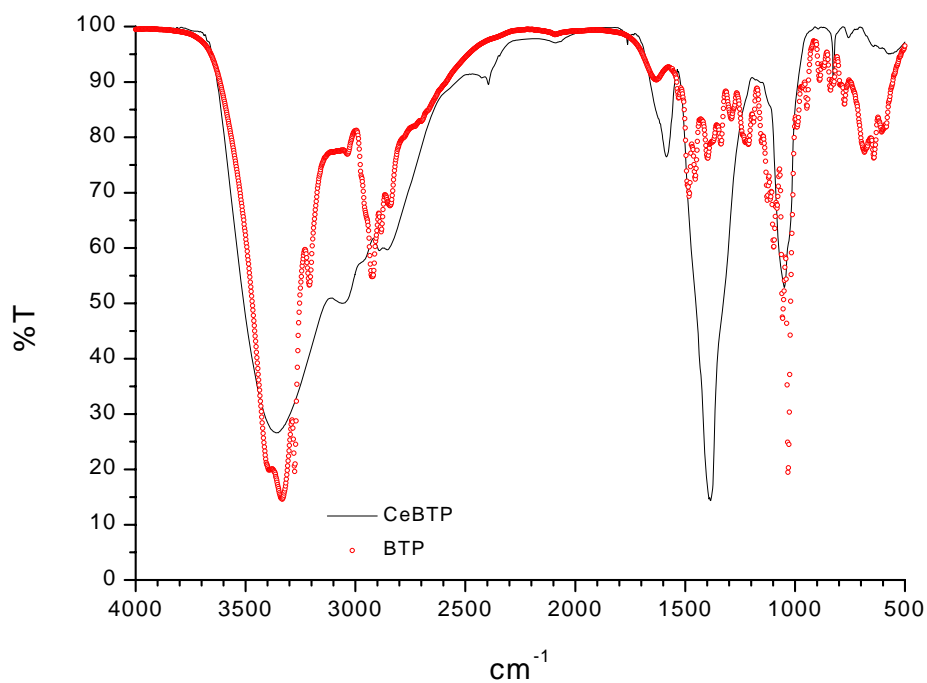


Figura 7.1.3 Espectros de infrarrojo en pastilla de KBr del ligante BTP (línea continua) y del compuesto 3 (círculos)

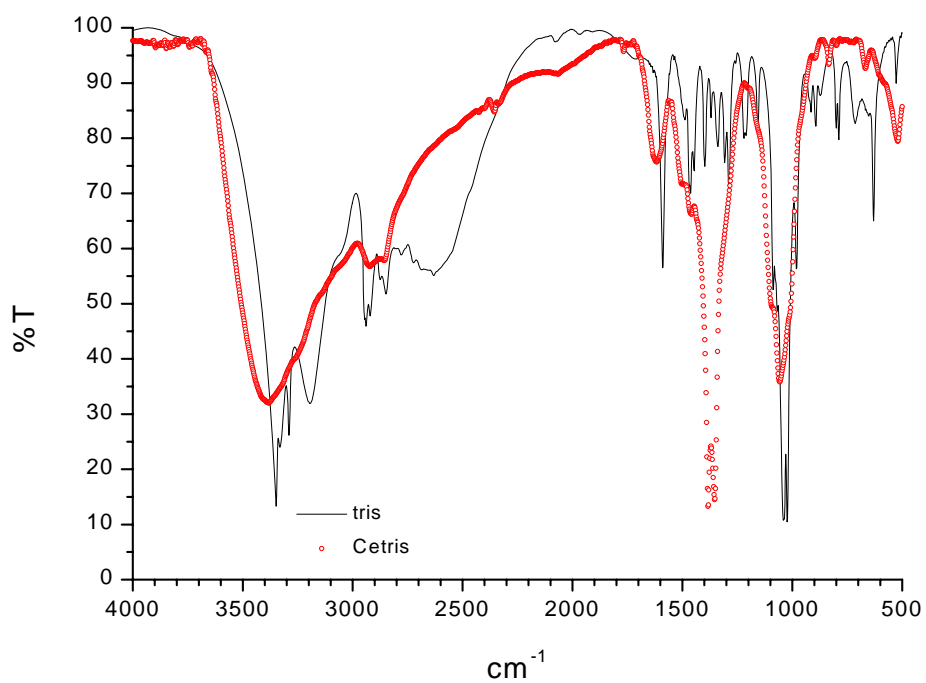
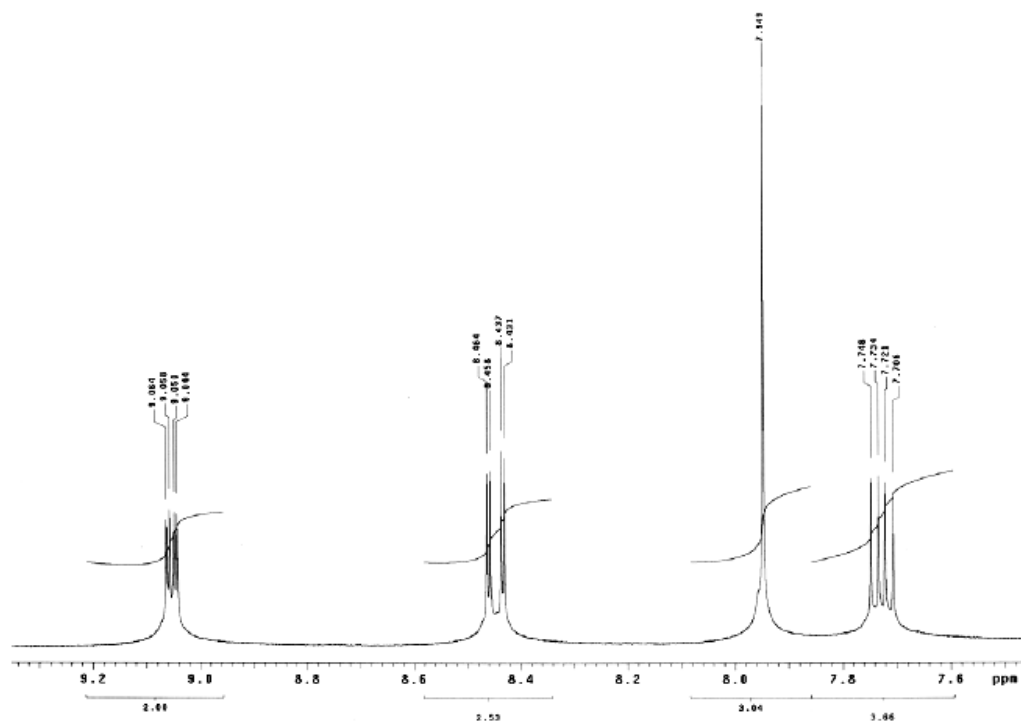
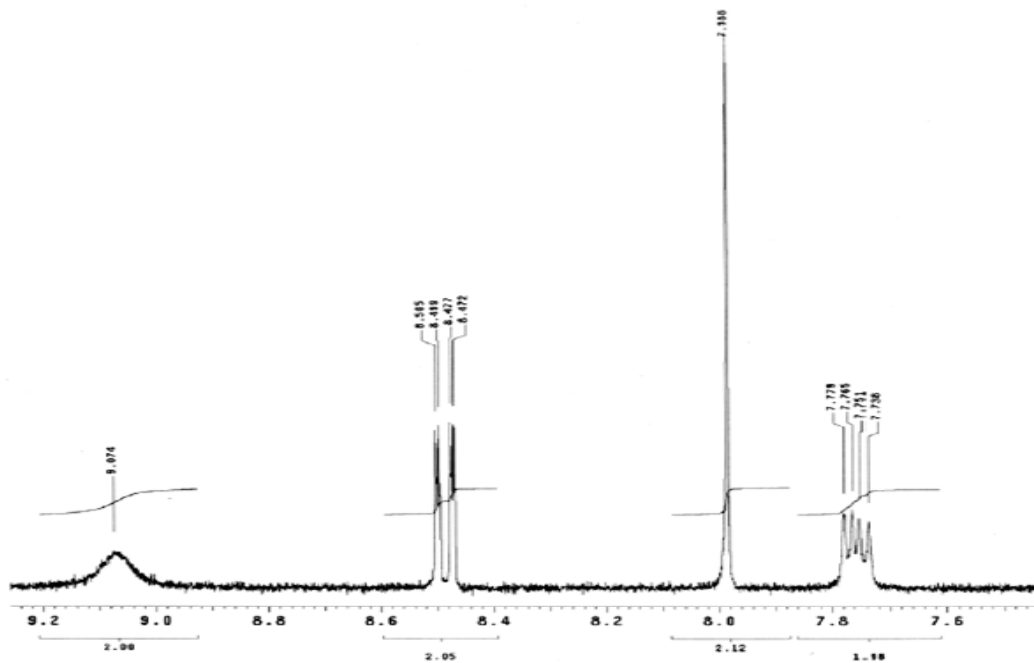
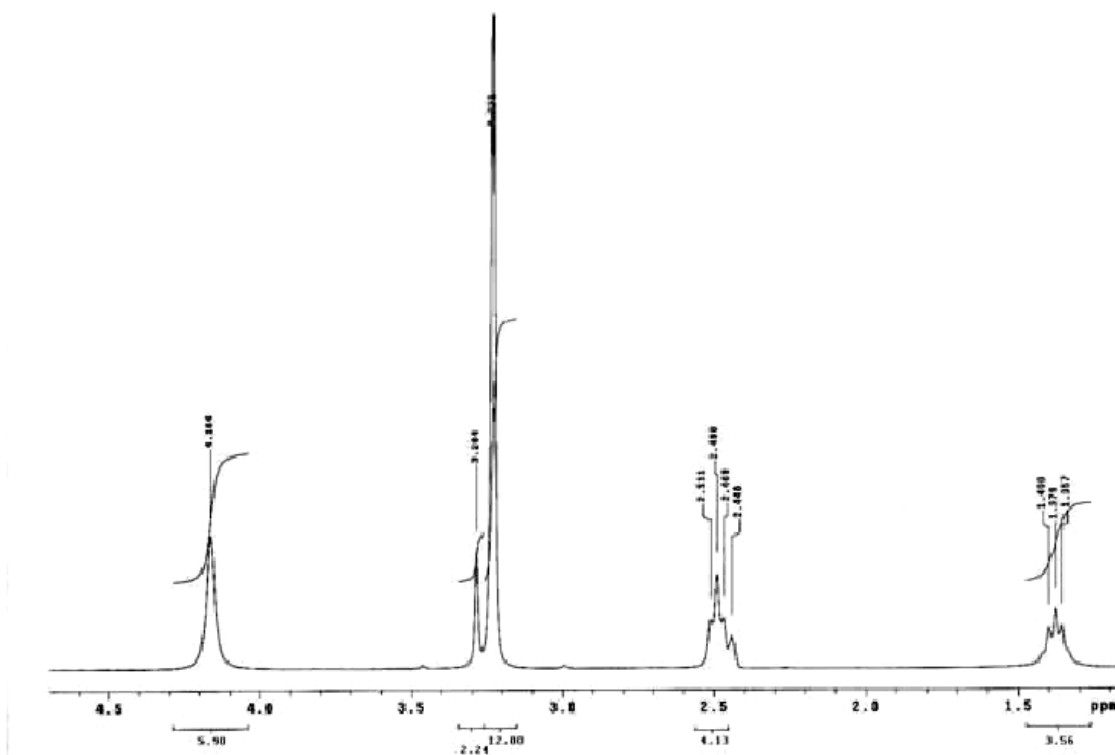
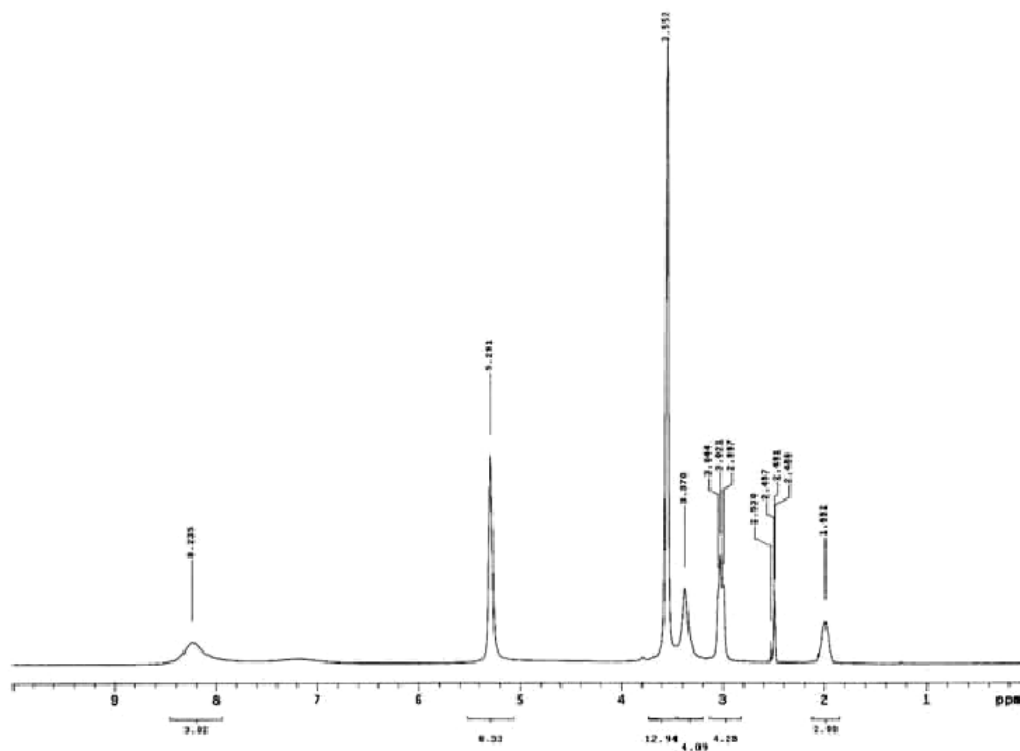


Figura 7.1.4 Espectros de infrarrojo en pastilla de KBr del ligante Tris (línea continua) y del compuesto 4 (círculos)

7.2 Espectros de RMN ^1H Figura 7.2.1 Espectro de RMN ^1H en DMSO- d_6 de fenantrolina 0.1 MFigura 7.2.2 Espectro de RMN ^1H en DMSO- d_6 del compuesto 2 (0.05 M)

Figura 7.2.3 Espectro de RMN ^1H en DMSO-d_6 del compuesto 3 (0.07 M)Figura 7.2.4 Espectro de RMN ^1H en DMSO-d_6 del compuesto 3 (0.04 M)

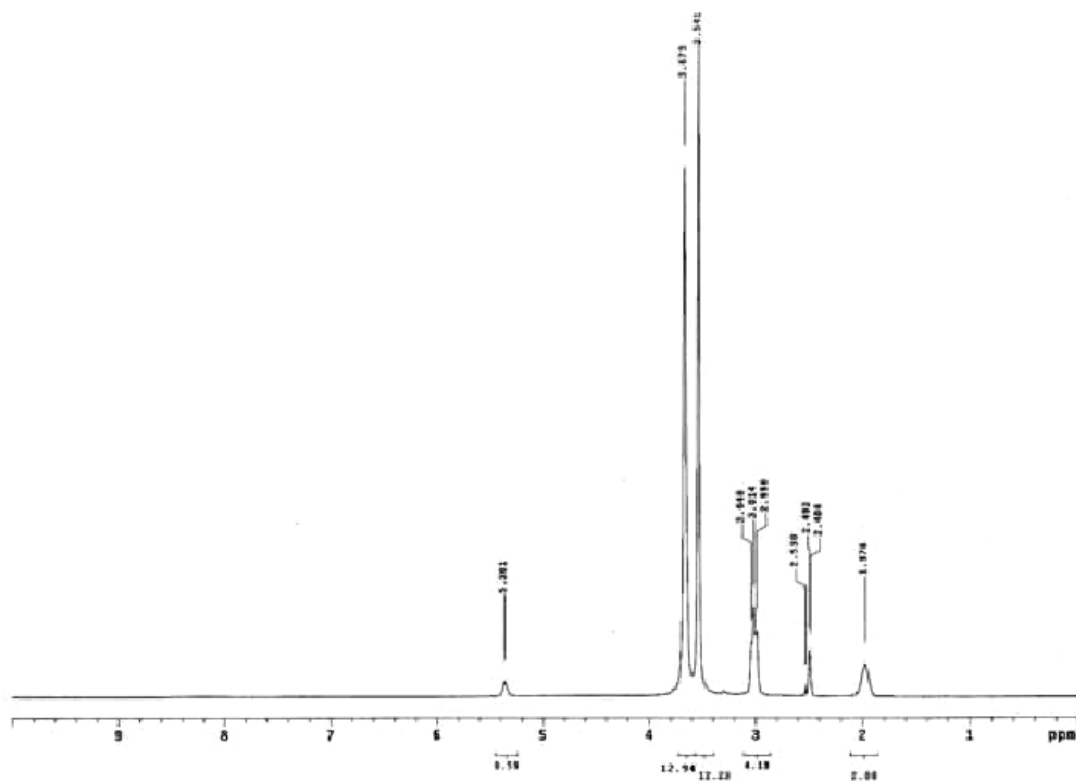


Figura 7.2.5 Espectro de RMN ^1H en DMSO- d_6 /D $_2$ O (90/10) del compuesto 3 (0.04 M)

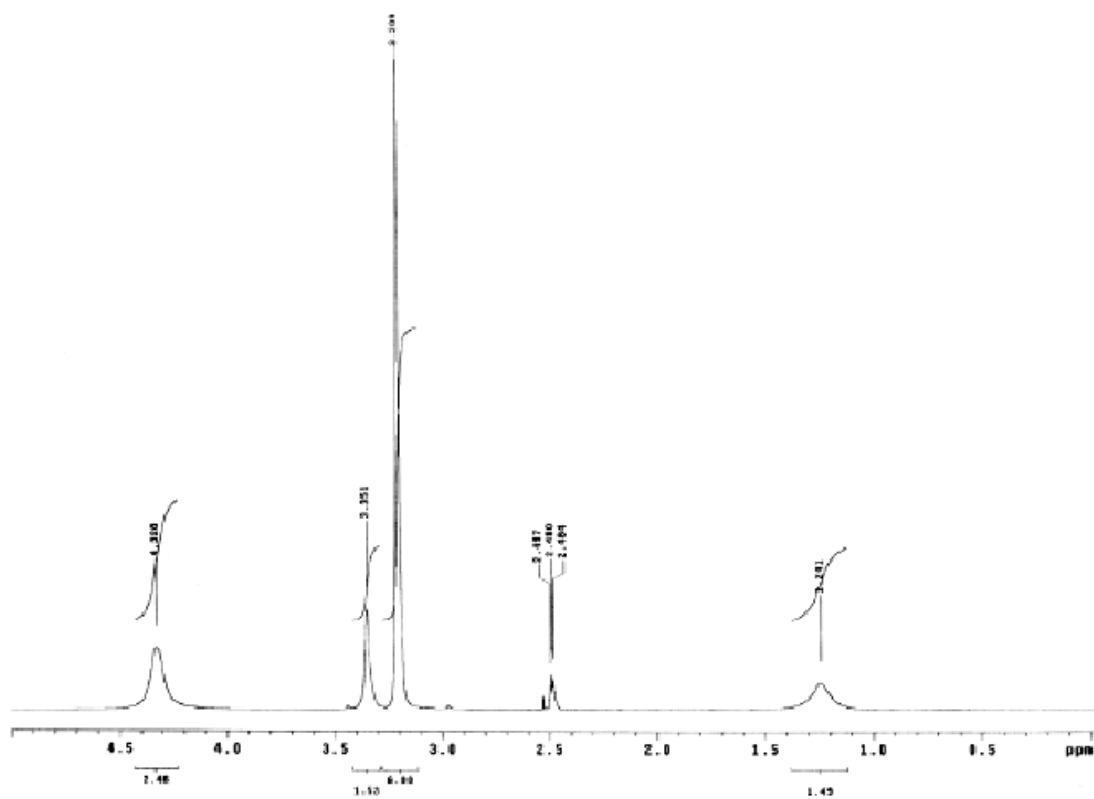


Figura 7.2.6 Espectro de RMN ^1H en DMSO- d_6 de Tris (0.05 M)

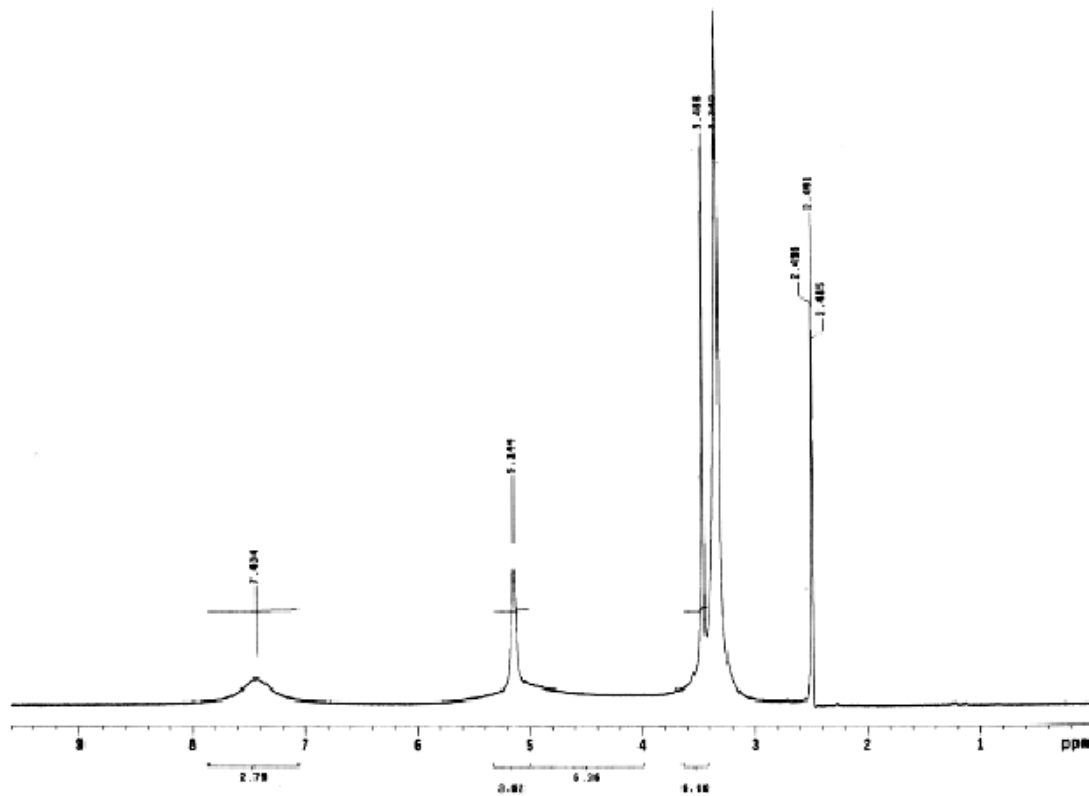


Figura 7.2.7 Espectro de RMN ^1H en DMSO-d_6 del compuesto 4 (0.02 M)

7.3 Datos cristalográficos

Longitud de enlace [Å] y ángulos [°] para Ce(C₈H₉N₂O₄)₄·10H₂O.

Ce(1)-O(12)	2.301(11)	O(13)-C(18)	1.19(3)
Ce(1)-O(22)	2.321(12)	O(14)-C(18)	1.23(3)
Ce(1)-O(32)	2.327(10)	O(21)-C(21)	1.31(2)
Ce(1)-O(11)	2.340(11)	O(22)-C(22)	1.30(2)
Ce(1)-O(2)	2.376(12)	O(23)-C(28)	1.2295(11)
Ce(1)-O(1)	2.380(12)	O(24)-C(28)	1.2295(11)
Ce(1)-O(31)	2.397(11)	O(31)-C(31)	1.305(18)
Ce(1)-O(21)	2.414(12)	O(32)-C(32)	1.286(19)
N(1)-C(4)	1.29(3)	O(33)-C(38)	1.20(3)
N(1)-C(3)	1.39(2)	O(34)-C(38)	1.25(3)
N(1)-C(6)	1.44(3)	C(1)-C(5)	1.39(3)
N(2)-C(7)	1.4391(13)	C(1)-C(2)	1.43(2)
N(11)-C(14)	1.28(3)	C(2)-C(3)	1.38(3)
N(11)-C(13)	1.35(2)	C(4)-C(5)	1.40(3)
N(11)-C(16)	1.43(2)	C(6)-C(7)	1.5302(11)
N(12)-C(17)	1.40(2)	C(7)-C(8)	1.5295(11)
N(21)-C(24)	1.26(3)	C(11)-C(15)	1.40(2)
N(21)-C(23)	1.40(2)	C(11)-C(12)	1.43(2)
N(21)-C(26)	1.49(3)	C(12)-C(13)	1.36(2)
N(22)-C(27)	1.44(4)	C(14)-C(15)	1.46(3)
N(31)-C(34)	1.33(2)	C(16)-C(17)	1.56(3)
N(31)-C(33)	1.37(2)	C(17)-C(18)	1.53(3)
N(31)-C(36)	1.44(2)	C(21)-C(22)	1.37(3)
N(32)-C(37)	1.41(2)	C(21)-C(25)	1.51(3)
O(1)-C(1)	1.26(2)	C(22)-C(23)	1.32(3)
O(2)-C(2)	1.36(2)	C(24)-C(25)	1.45(3)
O(3)-C(8)	1.2294(11)	C(26)-C(27)	1.55(4)
O(4)-C(8)	1.2295(11)	C(27)-C(28)	1.5295(11)
O(11)-C(11)	1.333(19)	C(31)-C(32)	1.38(2)
O(12)-C(12)	1.308(19)	C(31)-C(35)	1.38(2)

C(32)-C(33)	1.50(2)	C(36)-C(37)	1.55(2)
C(34)-C(35)	1.44(2)	C(37)-C(38)	1.52(3)
O(12)-Ce(1)-O(22)	74.5(4)	C(14)-N(11)-C(16)	118.1(16)
O(12)-Ce(1)-O(32)	73.1(4)	C(13)-N(11)-C(16)	121.2(15)
O(22)-Ce(1)-O(32)	87.3(4)	C(24)-N(21)-C(23)	119.2(19)
O(12)-Ce(1)-O(11)	67.4(4)	C(24)-N(21)-C(26)	125(2)
O(22)-Ce(1)-O(11)	97.6(4)	C(23)-N(21)-C(26)	116(2)
O(32)-Ce(1)-O(11)	137.0(4)	C(34)-N(31)-C(33)	121.9(15)
O(12)-Ce(1)-O(2)	85.5(4)	C(34)-N(31)-C(36)	120.2(14)
O(22)-Ce(1)-O(2)	157.6(4)	C(33)-N(31)-C(36)	117.8(15)
O(32)-Ce(1)-O(2)	77.0(4)	C(1)-O(1)-Ce(1)	117.5(10)
O(11)-Ce(1)-O(2)	83.7(4)	C(2)-O(2)-Ce(1)	115.7(10)
O(12)-Ce(1)-O(1)	132.8(4)	C(11)-O(11)-Ce(1)	118.9(9)
O(22)-Ce(1)-O(1)	134.4(4)	C(12)-O(12)-Ce(1)	122.3(9)
O(32)-Ce(1)-O(1)	131.1(4)	C(21)-O(21)-Ce(1)	114.0(11)
O(11)-Ce(1)-O(1)	71.7(4)	C(22)-O(22)-Ce(1)	121.3(11)
O(2)-Ce(1)-O(1)	67.3(4)	C(31)-O(31)-Ce(1)	119.1(10)
O(12)-Ce(1)-O(31)	138.2(3)	C(32)-O(32)-Ce(1)	117.8(9)
O(22)-Ce(1)-O(31)	91.9(4)	O(1)-C(1)-C(5)	125.7(17)
O(32)-Ce(1)-O(31)	66.8(3)	O(1)-C(1)-C(2)	119.1(15)
O(11)-Ce(1)-O(31)	154.4(4)	C(5)-C(1)-C(2)	115.2(18)
O(2)-Ce(1)-O(31)	96.4(4)	O(2)-C(2)-C(3)	120.2(16)
O(1)-Ce(1)-O(31)	84.7(4)	O(2)-C(2)-C(1)	115.8(15)
O(12)-Ce(1)-O(21)	128.9(4)	C(3)-C(2)-C(1)	123.7(16)
O(22)-Ce(1)-O(21)	65.9(4)	C(2)-C(3)-N(1)	115.3(18)
O(32)-Ce(1)-O(21)	132.7(4)	N(1)-C(4)-C(5)	121(2)
O(11)-Ce(1)-O(21)	86.7(4)	C(1)-C(5)-C(4)	120(2)
O(2)-Ce(1)-O(21)	136.4(4)	C(7)-C(6)-N(1)	121(2)
O(1)-Ce(1)-O(21)	69.3(5)	C(6)-C(7)-N(2)	95(2)
O(31)-Ce(1)-O(21)	75.6(4)	C(6)-C(7)-C(8)	117.3(17)
C(4)-N(1)-C(3)	123.7(19)	N(2)-C(7)-C(8)	107.1(13)
C(4)-N(1)-C(6)	119.8(17)	O(4)-C(8)-O(3)	130.0(8)
C(3)-N(1)-C(6)	116.5(19)	O(4)-C(8)-C(7)	115.1(7)
C(14)-N(11)-C(13)	120.6(17)	O(3)-C(8)-C(7)	114.8(7)

O(11)-C(11)-C(15)	126.4(14)	C(32)-C(31)-C(35)	123.0(14)
O(11)-C(11)-C(12)	116.3(13)	O(32)-C(32)-C(31)	122.4(13)
C(15)-C(11)-C(12)	117.3(15)	O(32)-C(32)-C(33)	119.8(14)
O(12)-C(12)-C(13)	124.4(15)	C(31)-C(32)-C(33)	117.7(14)
O(12)-C(12)-C(11)	114.8(14)	N(31)-C(33)-C(32)	117.6(14)
C(13)-C(12)-C(11)	120.6(15)	N(31)-C(34)-C(35)	123.0(17)
N(11)-C(13)-C(12)	121.7(16)	C(31)-C(35)-C(34)	116.7(15)
N(11)-C(14)-C(15)	123.1(19)	N(31)-C(36)-C(37)	111.2(12)
C(11)-C(15)-C(14)	116.6(17)	N(32)-C(37)-C(38)	110.7(14)
N(11)-C(16)-C(17)	112.0(14)	N(32)-C(37)-C(36)	110.1(13)
N(12)-C(17)-C(18)	113.9(17)	C(38)-C(37)-C(36)	112.4(14)
N(12)-C(17)-C(16)	110.7(17)	O(33)-C(38)-O(34)	124(3)
C(18)-C(17)-C(16)	108.4(16)	O(33)-C(38)-C(37)	120(2)
O(13)-C(18)-O(14)	129(3)	O(34)-C(38)-C(37)	116(2)
O(13)-C(18)-C(17)	118(2)		
O(14)-C(18)-C(17)	113(2)		
O(21)-C(21)-C(22)	120.8(16)		
O(21)-C(21)-C(25)	116.7(19)		
C(22)-C(21)-C(25)	122.4(19)		
O(22)-C(22)-C(23)	125.9(19)		
O(22)-C(22)-C(21)	114.3(16)		
C(23)-C(22)-C(21)	119.8(18)		
C(22)-C(23)-N(21)	122(2)		
N(21)-C(24)-C(25)	127.9(18)		
C(24)-C(25)-C(21)	109(2)		
N(21)-C(26)-C(27)	114.3(16)		
N(22)-C(27)-C(28)	107.3(15)		
N(22)-C(27)-C(26)	115(3)		
C(28)-C(27)-C(26)	114.8(19)		
O(23)-C(28)-O(24)	130.6(8)		
O(23)-C(28)-C(27)	113.6(7)		
O(24)-C(28)-C(27)	114.9(7)		
O(31)-C(31)-C(32)	113.8(14)		
O(31)-C(31)-C(35)	123.2(15)		

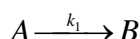
7.4 Derivación de las ecuaciones que se emplearon para realizar los ajustes de los datos experimentales cinéticos.

7.4.1 Ecuación de velocidad de primer orden

En las reacciones descritas en este trabajo la concentración del sustrato BNPP siempre es menor con respecto a otros componentes.

De aquí que se consideren reacciones de pseudos primer orden.

Una reacción de primer orden es una reacción del tipo:



La velocidad de reacción obedece la siguiente ley:

$$v = \frac{d[B]}{dt} = k_1[A] \quad (1)$$

Re-agrupando los términos

$$\frac{d[P]}{A} = k_1 dt \quad (2)$$

Si resolvemos esta ecuación diferencial obtenemos

$$A = A_o e^{-k_1 t} \quad (3)$$

Durante los experimentos cinéticos determinamos la aparición del producto, B , el cual es el nitrofenolato, para ello con ayuda de un espectrofotómetro determinamos la absorción.

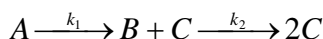
De acuerdo con la ley de Lambert y Beer la absorbancia es proporcional a la concentración

$$Abs_B = Abs_{oB} e^{-k_1 t} \quad (4)$$

Con la ayuda de un balance de masas sabemos que .Y reagrupando términos se tiene:

$$A = \Delta A_{inf} (1 - e^{-k_{obs} t}) + A_o \quad (7)$$

7.4.2 Ecuación de velocidad reacciones consecutivas



Sin embargo cuando k_1 es mayor que k_2 la ecuación de velocidad de formación del producto representado en esta ecuación por C :

$$\frac{dC}{dt} = k_1[A] + k_2[B] \quad (1)$$

Por otro lado de acuerdo a un balance de masa la concentración de A es:

$$[A]_t = [A] + [B] + [C] \quad (2)$$

Despejando C

$$[C] = [A]_t - [A] - [B] \quad (3)$$

La concentración de C es:

$$[C] = [B] + 2[C] \quad (4)$$

Si sustituimos 3 en 4 y reagrupamos tenemos:

$$[C] = 2([A]_t - [A]) - [B] \quad (5)$$

Despejando B

$$[B] = 2([A]_t - [A]) - [C] \quad (6)$$

Sustituyendo 6 en 1 tenemos

$$\frac{dC}{dt} = k_1[A] + k_2\{2([A]_t - [A]) - [C]\} \quad (7)$$

La reacción de desaparición de A es una reacción de primer orden, por lo que se representa:

$$A = A_0 e^{-k_1 t} \quad (8)$$

Al sustituir 8 en 7, multiplicar por $e^{k_2 t}$ y reagrupando términos tenemos:

$$e^{k_2 t} d[C] = e^{k_2 t} \{k_2 [C] + (2k_2 - k_1)[A]_t e^{-k_1 t} - 2k_2 [A]_t\} dt \quad (9)$$

Resolviendo esta ecuación diferencial tenemos

$$e^{k_2 t} [C] + \frac{2k_2 - k_1}{k_2 - k_1} [A]_t e^{-k_1 t - k_2 t} - 2[A]_t e^{-k_1 t} = \frac{k}{k_2 - k_1} [A]_t \quad (10)$$

Despejando C se obtiene la concentración del producto a cualquier momento

$$[C] = [A]_t \left\{ 2 + \frac{k_1 e^{-k_2 t} + (k_1 - 2k_2) e^{-k_1 t}}{k_2 - k_1} \right\} \quad (11)$$

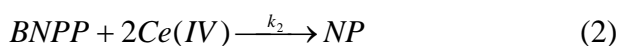
Esta ecuación representada en términos de absorbancia es

$$[Abs] = [A]_\infty \left\{ 2 + \frac{k_1 e^{-k_2 t} + (k_1 - 2k_2) e^{-k_1 t}}{k_2 - k_1} \right\}$$

7.5 Derivación de las ecuaciones que se obtuvieron al realizar un análisis global de los resultados cinéticos y analíticos.

7.5.1 Para el compuesto 3 A pH 7.9

De acuerdo con los resultados experimentales tenemos un sistema que podría participar de dos maneras diferentes. A través de un mecanismo de primer orden y uno de segundo orden, con respecto a la concentración de $Ce(IV)$, los cuales los representamos así:



Donde $Ce(IV)$ representa las especies activas y NP el producto (nitrofenol). La ley de velocidad que representa la aparición del nitrofenol es:

$$k_{obs} = k_1[Ce(IV)] + k_2[Ce(IV)]^2 \quad (3)$$

Esto se corrobora con los resultados de la figura 4.4.2.6. Esta gráfica de $\log k_{obs}$ vs $\log Ce(IV)$ Se observa que a altas concentraciones de $Ce(IV)$ una pendiente de 2 y a bajas concentraciones la pendiente es 1.

Es decir a altas concentraciones $k_2[Ce(IV)]^2 \gg k_1[Ce(IV)]$

Y a bajas concentraciones $k_2[Ce(IV)]^2 \ll k_1[Ce(IV)]$

7.5.2 Para el compuesto 3 pH 5.8

En este sistema K es mayor a 10^3 , por ello se consideró la concentración total de BNPP



Del equilibrio I podemos deducir la concentración del intermediario Ce-BNPP

$$[Ce - BNPP] = K[BNPP][Ce(IV)] \quad (3)$$

La concentración total de BNPP esta dado por:

$$[BNPP]_r = [BNPP] + [Ce - BNPP] \quad (4)$$

Sustituyeno la ecuación III en IV tenemos:

$$[BNPP]_r = [BNPP](1 + K[Ce(IV)]) \quad (5)$$

De aquí despejamos la concentración de BNPP

$$[BNPP] = \frac{[BNPP]_r}{1 + K[Ce(IV)]} \quad (6)$$

Sustituyendo la ecuación VI en en III, tenemos:

$$[Ce - BNPP] = \frac{K[BNPP]_r[Ce(IV)]}{1 + K[Ce(IV)]} \quad (7)$$

Del equilibrio II sabemos que la ecuación de velocidad de formación del nitrofenol (NP) esta dado por:

$$\frac{d(NP)}{dt} = k_3[Ce - BNPP][Ce(IV)] \quad (8)$$

Sustituyendo VII en VIII tenemos:

$$\frac{d(NP)}{dt} = \frac{Kk_3[BNPP]_r[Ce(IV)]^2}{1 + K[Ce(IV)]} \quad (9)$$

Resolviendo esta ecuación diferencial tenemos que

$$k_{obs} = \frac{Kk_3[Ce(IV)]^2}{1 + K[Ce(IV)]}$$

8. CONGRESOS Y PUBLICACIÓN

Algunos de los resultados de éste trabajo se presentaron en los siguientes congresos:

36th Internacional Conference on Coordination Chemistry, realizado en Mérida Yucatan del 18 al 23 de Julio del 2004.

Con el trabajo titulado:

PHOSPHATE CLEAVAGE BY CERIUM(IV) COMPLEXES IN NEUTRAL
AQUEOUS SOLUTIONS

Ana Laura Maldonado Hermenegildo and Anatoli K. Yatsimirsky

XXXIX Congreso Mexicano de Química, realizado en Mérida Yucatan del 3 al 7 de octubre del 2004

Con el trabajo.

COMPLEJOS DE Ce(IV) CATALIZADORES DE LA HIDRÓLISIS DE
BIS-(p-NITROFENIL)FOSFATO

Anatoli Iatsimirski, Ana Laura Maldonado Hermenegildo.

229th ACS National Meeting, realizado en San Diego, CA. del 13 al 17 de marzo del 2005.

Con el trabajo:

KINETICS OF PHOSPHODIESTER HYDROLYSIS BY CERIUM(IV) SPECIES IN
NEUTRAL AQUEOUS SOLUTIONS.

A.K. Yatsimirsky and A.L. Maldonado