



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**Reactividad esterolítica de
complejos piridín oximato con Zn(II) y Cd(II)**

T E S I S

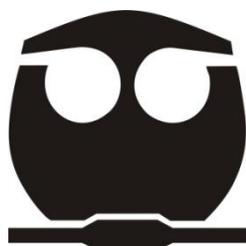
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA

PRESENTA:

ADRIANA RESENDIS BALLESTEROS

CIUDAD UNIVERSITARIA, 2011





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Dr. LUCIO ANTONIO REYES CHUMACERO
VOCAL: Dra. LENA RUIZ AZUARA
SECRETARIO: Dra. CLAUDIA PAOLA GOMEZ TAGLE CHAVEZ
1er. SUPLENTE: Dra. NORMA ANGELICA MACIAS RUVALCABA
2° SUPLENTE: M. EN C. JORGE LUIS LOPEZ ZEPEDA

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Laboratorio 213
Departamento de Química Inorgánica y Nuclear
División de Estudios de Posgrado, Facultad de Química
Universidad Nacional Autónoma de México

Asesor

Dra. Claudia Paola Gómez Tagle Chávez

Sustentante

Adriana Resendis Ballesteros

Agradecimientos

Al CONACyT por el apoyo financiero y beca concedida dentro del Proyecto de Ciencia Básica 82729.

A DGAPA –PAPIIT IN203408 por el apoyo financiero para la realización de este trabajo.

Al Subprograma 127 “FORMACIÓN BÁSICA EN INVESTIGACIÓN” por el apoyo recibido en el periodo 2010-2011.

A la Dra. Paola Gómez Tagle por la disposición que mostró desde el inicio de este proyecto.

Al Dr. Anatoli Iatsimirski, por sus aportaciones y sabiduría.

A la Dra. María Josefa Bernad Bernad y Dr. Julio Cesar Aguilar Cordero por facilitar el uso del equipo necesario para realizar algunos experimentos.

Al personal de la Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación.

A los doctores Lena Ruiz y Lucio Antonio Reyes Chumacero por el tiempo invertido en la revisión de este manuscrito.

A mi madre

“Por que lo más difícil al crecer es hacerlo solo”

*“mi madre sigue en su ventana
mirando la avenida*

*o acaso no la mira
sólo repasa sus adentros*

*no sé si de reajo o de hito en hito
sin pestañear siquiera*

*tanto rodeos me imagino
cuando fue jefa en una tienda
cuando hizo ropa para niños
y unos conejos de colores
que todo el mundo le elogiaba*

*mi hermano enfermo o yo con tifus
mi padre bueno y derrotado
por tres o cuatro embustes
pero sonriente y luminoso
cuando la fuente era de ñoquis*

ella repasa sus adentros

*sigue pensando distraída
y algún acento de ternura
se le ha escapado como un hilo
que no se encuentra con su aguja*

*cómo quisiera comprenderla
cuando la veo igual que antes
desperdiciando la avenida
pero a esta altura qué otra cosa
puedo hacer yo que divertirla
con cuentos ciertos o inventados
comprarle una nueva tele
o alcanzarle su bastón.”*

M.B.

Agradezco a todas las personas que estuvieron conmigo en el desarrollo de este trabajo llamado tesis.

La mejor manera que tengo para agradecerle a Dios es dejar ir el pasado y vivir el momento presente, aquí y ahora.

A mi madre, porque juntas aprendimos que la vida es la única que nos puede enseñar sin un pizarrón, sin un libro, sin un lápiz; la que nos enseña poco a poco y hábilmente sin importarle nuestros sentimientos. A fin de cuentas su objetivo es sólo enseñar. Porque nos desprende de los seres que más amamos y nos da los mejores regalos del mundo sin pedir nada a cambio.

A mi padre, porque hiciste lo que debiste y pudiste en el momento exacto, por respetar mi espacio, mi tiempo, mis decisiones, por apoyarme incondicionalmente y principalmente por enseñarme que en esta vida el trabajo en equipo es más sencillo.

A mi hermano, por las enormes risas, por las pequeñas discusiones, por la complicidad, por los juegos y compañía, muchas gracias.

A mi asesora Dr. Paola Gómez Tagle. Por las enseñanzas tanto académicas como de la vida, por el apoyo, los múltiples consejos y la confianza brindada todo este tiempo.

Gracias a toda mi familia. En especial a Carmen por no derramar lágrimas sino dardos para sembrar la alambrada de su territorio, por ser la que no comete ruegos, la que opina y decide por sí misma, la que es tierna sin vergüenza y dura sin odios. A Martha, la que desprende el alfabeto de la sumisión y camina erguida, la que no teme a la soledad, la que deja pasar los alaridos grotescos de la violencia y ejecuta con gracia. A Mari y Manuel, por el apoyo en los momentos difíciles y alegres de mi vida y sobre todo a la impresión de este trabajo. Muchas gracias.

Al “club muffin” (Lab 213), por compartir sus conocimientos y experiencias tanto académicas como personales. A David y Raúl por escucharme y apoyarme en todo momento. A Nini por las pláticas y las risas dentro del laboratorio. A Alex por la sinceridad. A Carol por las pláticas y múltiples muffin compartidos. A Carlos, Alex y Ángel por la compañía y las aportaciones a este trabajo.

A mis amigos de la facultad en los cuales descubrí mundos diferentes y diversos. En especial a Luisa y Erick por contagiarme su alegría, por las lágrimas compartidas y sobre todo por las charlas en las que incluíamos la diversidad de la química y la pasión por la vida.

A Marijo por tú amistad y apoyo incondicional durante todo este tiempo. A Marevna (queso), por las tardes de té, por compartir ilusiones y decepciones tanto fuera como dentro de la facultad. A José Luis por volar conmigo y caer con estilo. A Mafra por la confianza. A Rafa por la inocencia. A Victor por la paciencia.

A mis pequeños hermanos: Quetzalma por las tardes de café, por tú compañía, por los consejos y complicidad. A la pequeña Lilu por los domingos de gomitas y las travesuras. Al Zordon(Andrés), por aguantarme y quedarse a mi lado, A Jorge Lázaro por tu tiempo, espacio y sueños compartidos, pero sobre todo por que me enseñaste que “las cosas siempre pasan por algo”. A Araceli por los viajes realizados. A Yadira por las frases y las sonrisas compartidas. A Alejandra por transmitirme tú energía y fuerza, por introducirme en el círculo de percusiones y danza, pero sobre todo por el apoyo y tú amistad.

A Choco, Sandra, Itzel, Aída y Maricela, “Los expulsados del edén” por compartir sus letras e ideas para mi a veces incomprensibles.

A la UNAM a mi alma mater, por todo el apoyo otorgado durante este tiempo.

Gracias

“La cabeza en las nubes y los bolsillos llenos de sueños...”

INDICE

1. Resumen.....	3
2. Introducción.....	3
3. Antecedentes.....	9
4. Planteamiento del problema.....	13
4.1 Objetivos particulares y metas.....	13
5. Material y Métodos.....	14
5.1 Reactivos.....	14
5.2 Equipo.....	16
5.3 Programas.....	17
5.4 Condiciones general de trabajo.....	17
5.5 Determinación de los valores de pK_a de los ligante.....	18
5.6 Estudios Cinéticos.....	19
6. Resultados y discusión.....	22
6.1 Síntesis y caracterización.....	22
7. Determinación del valor de pK_a de los ligantes Hdapd(OMe) y dapd(OMe) ₂	35
8. Constantes de formación de los complejos de Hdapd(OMe) con Cd(II) y Zn(II) en medio ácido.....	43
9. Constantes de formación de los complejos de dapd(OMe) ₂ con Cd(II) y Zn(II) en medio ácido.....	53
10. Determinación del valor de pK_a del grupo oximato en los compuestos de coordinación Hdapd(OMe) con Cd ^{II} y Zn ^{II}	60
11. Reactividad nucleofílica de los ligantes HdapdOME y dapd(OMe) ₂	64
12. Reactividad nucleofílica de los ligantes HdapdOME y dapd(OMe) ₂ en presencia de cationes metálicos.....	73
13. Analisis de resultados.....	89
14. Conclusión.....	94
15. Glosario.....	95
16. Apéndice.....	96
17. Bibliografía.....	102

Símbolos y abreviaturas

Abs	Absorbancia
dapd(OMe) ₂	1-[6-(1-Metoxiimino-etil)-piridín-2-il]-etanona O-metil-oxima
DMSO	Dimetil Sulfóxido
ϵ	Absortividad molar
HdapdOMe	1-[6-(1-Hidroxiimino-etil)-piridín-2-il]-etanona oxima
IR	Infrarrojo
k	Constante de rapidez
k_{obs}	Constante de rapidez observada
k_{OH}	Constante de rapidez de hidrólisis básica
K_{OH}	Constante de formación de hidroxocomplejos
nm	nanómetros
pK_a	Constante de disociación ácida
$p-NF$	para-Nitrofenolato
$p-NFA$	<i>para</i> -Nitrofenilacetato
$t_{1/2}$	tiempo de vida media
UV	Ultravioleta
Vis	Visible

REACTIVIDAD ESTEROLITICA DE COMPLEJOS PIRIDÍN OXIMATO CON Zn(II) y Cd(II)

1. Resumen

En este trabajo se sintetizaron y caracterizaron los ligantes 1-[6-(1-Metoxiimino-etil)-piridín-2-il]-etanona oxima y 1-[6-(1-Metoxiimino-etil)-piridín-2-il]-etanona O-metil-oxima con el fin de realizar estudios de la reactividad esterolítica tanto de los ligantes libres como de sus complejos de Cd(II) y Zn(II). Ambos ligantes tienen el mismo ambiente de coordinación, pero solamente una de ellos puede formar el anión oximato que es un α -nucleófilo, lo cual se observa en la reactividad medida. La reactividad esterolítica se estudió frente al éster modelo 4-nitrofenil acetato con el fin de comparar la reactividad de los aniones oximato libres y complejados con otros reportados en la literatura.

2. Introducción

El nombre oxima proviene de la contracción de oxi-imina ($>C=NOH$). El cual es un grupo anfiprótico con un nitrógeno ligeramente básico y un grupo hidroxilo débilmente ácido. (Mehotra 1987)

Las oximas pueden ser sintetizadas por varios métodos, principalmente por condensación de un aldehído o una cetona con hidroxilamina en medio acuoso. Debido a que la hidroxilamina es muy reactiva, varios de los métodos de síntesis que se han propuesto emplean sales de hidroxilamina, y la oxima libre se genera in situ por adición de una base como hidróxido de sodio o piridina (Sandler 1972). En general, las oximas existen como cristales incoloros y no se disuelven fácilmente en agua, excepto a pH básico, por lo que se utilizan para la identificación de las cetonas o aldehídos.

Los primeros compuestos de coordinación con oximas datan de 1925 (Barker 1925), por lo cual existe una gran variedad de complejos con metales de transición enlazados a oximas sustituidas. Una de las características que hace interesante a las oximas como ligantes, es que poseen dos sitios donadores potenciales: el átomo de oxígeno y el de nitrógeno, por ello son capaces de coordinar una gran variedad de ácidos de Lewis, incluyendo átomos no metálicos, en diferentes posiciones y geometrías. A pesar de que las oximas son nucleófilos ambidentados en la mayoría de sus complejos el átomo enlazante es el nitrógeno (Chakravorty 1974, Kenley 1984) aunque, desde luego, existen excepciones (Hutton 1983). En la figura 2.1 se muestran algunas de estas posibilidades de coordinación.

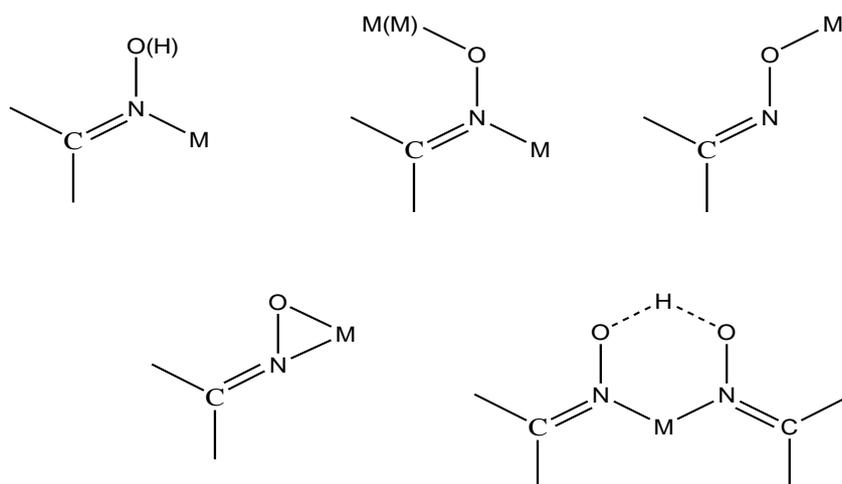


Figura 2.1 Diferentes formas de interacción entre el grupo oxima y cationes metálicos

En cuanto a su comportamiento ácido-base, este grupo posee un hidroxilo débilmente ácido, cuya acidez depende de los grupos sustituyentes. Se ha encontrado que las propiedades ácido-base de las oximas varían enormemente cuando se encuentran coordinadas a un ion metálico (Breslow 1965): aumenta drásticamente su acidez hacia la formación del ligante oximato cuando el nitrógeno del grupo se encuentra coordinado, por lo tanto el comportamiento del grupo oxima cambia cuando se encuentra como ligante.

Entre las generalidades de la reactividad de este tipo de compuestos se destaca que actúan como nucleófilos sobre especies insaturadas, a través de una adición nucleofílica por los átomos de nitrógeno u oxígeno.

La reactividad nucleofílica del grupo oximato se ve afectada por el efecto α . El término α -nucleófilo se desarrolló para describir la reactividad poco común de nucleófilos que tienen un par de electrones no compartidos en la posición α (inmediatamente adyacente) a un centro nucleofílico. Algunos ejemplos de estos α -nucleófilos son la hidrazina y la hidroxilamina, así como aniones de hipoclorito, ácidos hidroxámicos, oximas, hidroperóxidos, nitrito y sulfito.

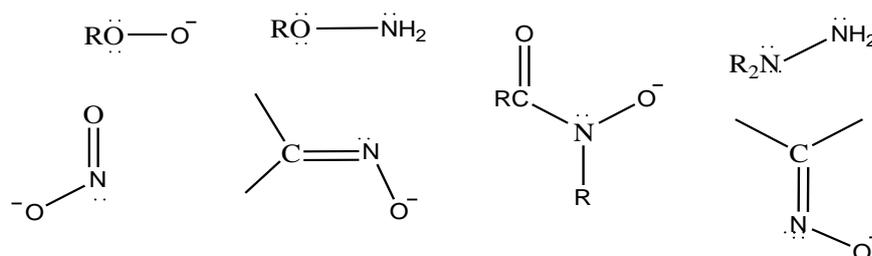


Figura 2.2. Ejemplos de grupos que se comportan como α -nucleófilos

Las reacciones de los α -nucleófilos están asociadas con constantes de rapidez mayores a las que cabría esperar si se comparan con otros nucleófilos con valores de pK_a semejantes. Este efecto corresponde cinéticamente a una desviación positiva de la ecuación de Brønsted que correlaciona empíricamente la reactividad con la basicidad.

$$\log k = \beta pK_a + A$$

Donde k es la constante de rapidez de una reacción de sustitución nucleofílica, el pK_a corresponde a la constante de acidez del ácido conjugado del nucleófilo, A es la ordenada al origen, y β es la pendiente de la recta la cual puede considerarse como un parámetro que relaciona la reactividad del nucleófilo con la basicidad de este.

Una forma sencilla de analizar esta relación es graficar el logaritmo de la constante de rapidez observada en función del pK_a de su ácido *conjugado* (coordenadas de Brønsted). Para nucleófilos del mismo tipo se han encontrado correlaciones lineales cuya pendiente puede ser interpretada como una medida de la afinidad relativa del nucleófilo hacia el sustrato en el estado de transición reflejada en $\log k_{obs}$, comparada con la afinidad del nucleófilo hacia el protón reflejada en el pK_a . Cuando la pendiente de esta correlación es igual a 1, la interacción del sustrato en el estado de transición con el nucleófilo es predominantemente electrostática implicando un mecanismo de tipo base general; si la pendiente es cero, quiere decir que la etapa limitante de la rapidez no incluye al nucleófilo o bien hay factores que compensan la nucleofilia y la basicidad del nucleófilo. Aunque para un gran número de nucleófilos existe una correlación lineal entre su basicidad y su reactividad, algunos aniones nucleofílicos muy básicos no siguen esta correlación lineal y muestran una tendencia a “nivelarse” de manera que un incremento en la basicidad no incrementa la reactividad. Su gran reactividad se atribuye en parte a la blandura o a la polarizabilidad de estos reactivos, y la nivelación se ha relacionado con efectos de solvatación para nucleófilos muy básicos (Terrier 1991, 1988, Jencks 1982, Ik-Hwan Um 2001, Buncl 2002).

El origen de esta correlación puede explicarse, si se acepta que una reacción nucleofílica involucra la donación de electrones de un nucleófilo a un sustrato, formándose un enlace parcial con el sustrato en el estado de transición, por lo que la reactividad puede ser anticipada comparando la energía libre involucrada con la donación del par electrónico y la energía libre para formar el estado de transición.

Las desviaciones positivas de la correlación empírica entre la reactividad y la basicidad de las oximas corresponden a un aumento en la nucleofilia del grupo. La primera explicación que se dió a esta desviación de la correlación empírica fue que ocurría un aumento de la densidad electrónica sobre el átomo nucleofílico (Jencks 1969), sin embargo, no es claro por qué este aumento se muestra sólo en la reactividad y no en la basicidad del nucleófilo. Otra explicación que se dio es que ocurre una interacción secundaria de tipo π , entre el orbital π_{CO} del éster y el orbital π_{CN} de la oxima (Guillot-Edlheit 1978). Por su parte, Fillippini demostró en 1972 que un par de electrones libres, pertenecientes al átomo de nitrógeno, adyacentes a un centro nucleofílico (oxígeno), actúan aumentando la energía del orbital HOMO de forma que se favorecen interacciones blando-blando, asociadas a estados de transición; que en el caso de ataques nucleofílicos, están desplazados hacia los reactivos (Fillippini 1972). Otras teorías desarrolladas para el origen del efecto α incluyen la desestabilización del reactivo a través de la repulsión electrónica entre los pares de electrones no enlazantes en la posición α , la estabilización del estado de transición, la estabilización del producto α , el efecto del disolvente, y también un estado de transición teniendo carácter aromático o radical. Sin embargo ninguno de estos factores por si solo es responsable por el fenómeno efecto α .

En algunas oximas, particularmente las piridín oximas aromáticas, se ha observado un efecto de nivelación de su reactividad en las coordenadas de Brønsted. Uno de los primeros trabajos en que se hace notar esta tendencia, es la de Hoz y Bunzel (Hoz 1985) quienes reportan un decremento en el efecto α cuando la basicidad de las oximas es muy grande. Esto quiere decir que para oximas muy básicas se observa que su reactividad deja de incrementarse conforme aumenta su pK_a a partir de un cierto valor límite. En la tabla 2.1 y gráfica 2.3.a se muestran los valores de pK_a para algunas oximas y las constantes de rapidez, k_{OX} ($M^{-1}s^{-1}$) correspondientes a sus aniones oximato; sus estructuras están en la figura 2.3.b.

Tabla 2.1 Valores de pK_a y constantes de rapidez de esterólisis hacia p -NFA, k_{ox} , a 25°C para iones oximato libres.

No.	OXIMA	pK_a determinado	pK_a calculado	k_{ox} $M^{-1} s^{-1}$	Referencia
1	3-dimetilsulfonio-MINA	6.54		2.4	Degorre 1988
2	HI-6	7.13		11.8	Terrier 1991
3	2-PAM	7.75		25	Terrier 1991
4	4-PAM	8.27		61	Terrier 1991
5	Salicialdoxima	9.2		53.3	Jencks 1960
6	6-[(metilamino)metil] picolinaldehído oxima	9.9	1.23 9.75	71	Mancin 2000
7	4-piridín aldoxima(4-PAO)	9.98		63.3	Meyer 1981
8	2-piridín-aldoxima (2-PAO)	*3.56 ^e 9.9 ^a , 10.18 ^b , 10.04 ^c , 10.22 ^d	3.57 9.27	77.2 ^c	^{a,b} Martell 1989 ^c Breslow 1965 ^d Hannania 1962 ^e Pinart 1974
9	2-piridín-acetoxima (2-PAcO)	10.8			Suh 1984b
10	2,6 dialdehido piridín dioxima	*2.18 ^f 10.54 ^f , 9.91 ^f 10.88 ^g			^f Pinart 1974 ^g Hannania 1962
11	6-[(Metilamino)metil]-2-[1-hidroximino)etil]piridina	11.1	1.23 9.75	45	Mancin 2000
12	Acetofenona oxima	11.45	2.31 10.73	42.3	Yatsimirsky 1992
13	Acetoxima	12.4		61.7	Jencks 1960

pK_a N piridín

pK_a Valores determinados con el Programa ACD/ pK_a BD ,versión 3.00

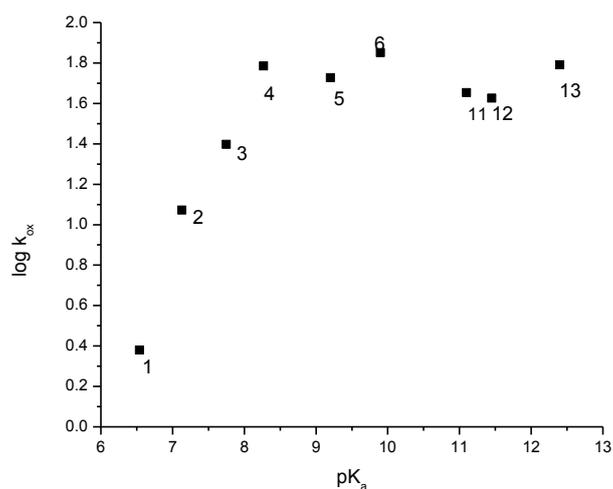


Figura 2.3.a. Gráfica del logaritmo de k_{ox} en función del pK_a para aniones oximato de la tabla 2.1

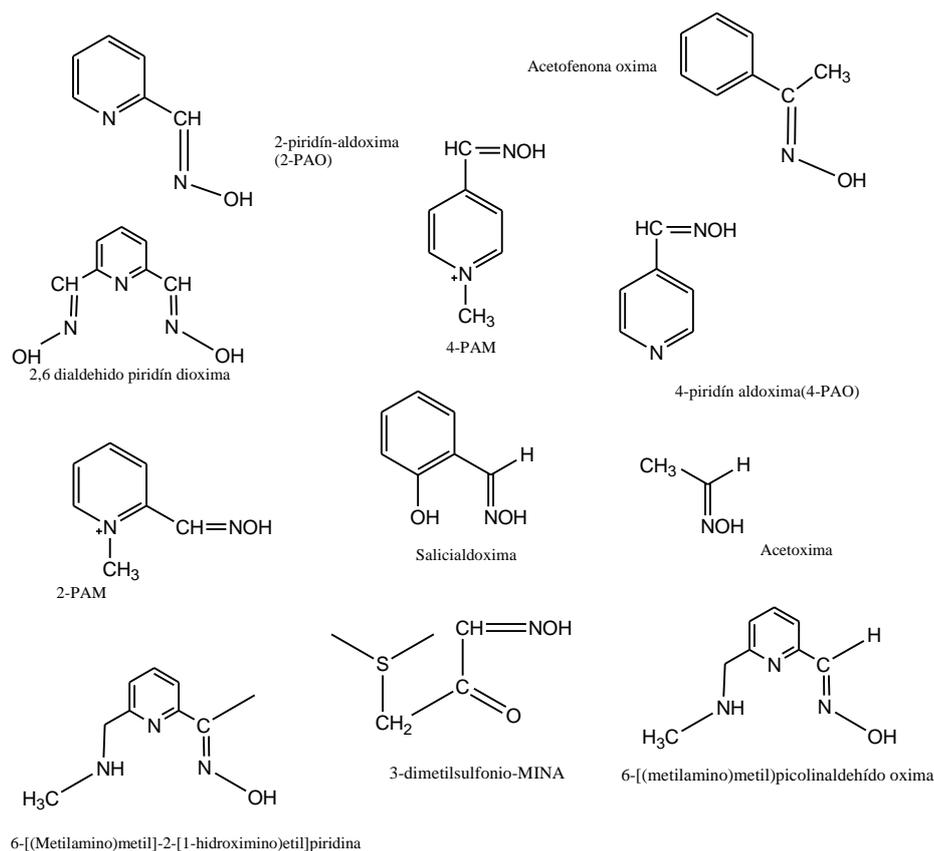


Figura 2.3b. Estructuras de las oximas de la tabla 2.1

Esta particularidad de que para oximas aromáticas con valores de $pK_a > 8.0-8.5$ hay un efecto de nivelación en su reactividad en disolución acuosa (F.Terrier 1988, F.Terrier 1991, E.Buncel 2002) permite pensar que este tipo de oximas pueden ser “activadas” al coordinarse con iones metálicos por disminución de su pK_a . Sin embargo, si bien por un lado cabe esperar que al coordinarse el nitrógeno de grupo oxima con un catión metálico disminuya el pK_a del grupo oximato y por lo tanto genere mayor cantidad de la especie desprotonada a un valor menor de pH, con lo cual se observaría un efecto de catálisis por desplazamiento del pK_a , por otro lado, como componentes principales del efecto α es la presencia de uno o más pares de electrones libres en posición alfa al átomo nucleofílico, la reactividad “anómala” de las oximas debería desaparecer al coordinarse el átomo de nitrógeno, puesto que estos electrones ya no están disponibles para compensar la deficiencia electrónica en el estado de transición.

Finalmente, comparado con la cantidad de compuestos de coordinación que involucran oximas, se conoce poco respecto a la reactividad nucleofílica de las oximas coordinadas, y como se explicó anteriormente, podrían ser usadas como catalizadores eficientes de la hidrólisis de ésteres de ácidos carboxílicos y fosfatos a condiciones fisiológicas. Adicionalmente, los estudios de reactividad de las oximas resultan importantes pues clínicamente se administran como antídotos para intoxicaciones por pesticidas organofosforados (E. Abele 2003) y, en

contraste, se sabe muy poco de la reactividad de los iones oximato libres y coordinados para la ruptura de triésteres fosfato y otros sustratos.

3. Antecedentes

El mecanismo general para la esterólisis con oximas coordinadas ocurre por el ataque nucleofílico del grupo oximato sobre el carbonilo del éster, con la formación de un intermediario O-acilado, y una hidrólisis sucesiva del acilo (Suh 1992, Suh 1981).

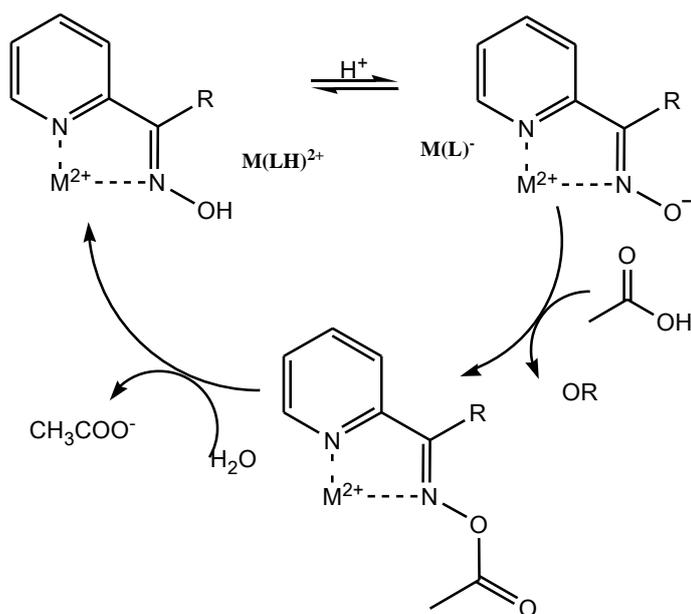
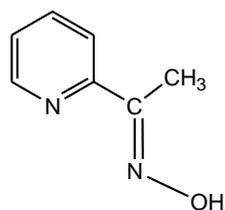


Figura 2.4. Esquema del mecanismo de ruptura de ésteres carboxílicos para complejos de la 2-acetilpiridinoxima, en donde $M(LH)^{2+}$ es el complejo protonado y $M(L)^+$ es el complejo desprotonado.

La acidez de las mono-oximas generalmente cambia poco con las variaciones en el grupo R, sin embargo, hay un cambio notable en las constantes de formación de complejos y las constantes de esterólisis producidas por los complejos, de forma que el efecto producido por el grupo R es controvertido. Por ejemplo, cuando tenemos la presencia de un grupo metilo en el compuesto de coordinación con Zn (II) de la 2-acetilpiridinoxima, $K_{Zn(LH)}^{2+}=150 M^{-1}$, comparado con el de la 2-piridinaldoxima $K_{Zn(LH)}^{2+}=420 M^{-1}$, (ambos valores Suh 1984b) observamos que incrementa la constante de estabilidad observada del compuesto de coordinación sin producir grandes cambios en su pK_a pero sí en la rapidez de esterólisis como se muestra en la figura 2.5.



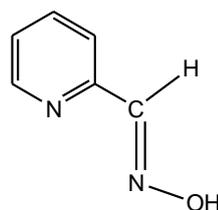
2-acetilpiridínoxima

$$pK_{aLH} = 10.8$$

$$pK_{aZnLH} = 7.0$$

$$K_{Zn(LH)}^{2+} = 150 \text{ M}^{-1}$$

$$K_{Zn(LH)-p-NFA} = 400 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$$



2-piridíndaldoxima

$$pK_{aLH} = 10.04$$

$$pK_{aZnLH} = 6.5$$

$$K_{Zn(LH)}^{2+} = 420 \text{ M}^{-1}$$

$$K_{Zn(LH)-p-NFA} = 10 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$$

Figura 2.5. Constantes de acidez (pK_a), de desacilación ($K_{Zn(LH)-p-NFA}$) y sus complejos con Zn(II) entre la 2-piridinaldoxima y la 2-acetilpiridinoxima.

Más adelante Terrier y colaboradores (Terrier 1991) reportaron la reactividad “anómala” de algunos iones piridinio-carboxaldoximato con valores de pK_a entre 7.13 y 9.02 frente a un electrófilo modelo (p -NFA). En su trabajo muestran la nucleofilia de estos iones oximato aromáticos que se nivela rápidamente alcanzando un valor máximo a un valor de pK_a cercano a 8. De sus resultados, comparados con la reactividad previamente reportada para iones oximato más básicos y estructuralmente diferentes, sugieren que este efecto de saturación es característico de la funcionalidad oximato, esto es, la mayoría de los iones de pK_a mayor a 8.0-8.5 son objeto de un efecto de nivelación en su reactividad en disolución acuosa.

Se ha comprobado (Yatsimirsky 1992) la eficacia catalítica de oximas del tipo ortopaladato aril oximas, en reacciones de esterólisis, donde el ion metálico está unido covalentemente al grupo arilo como se muestra en la figura 2.6.

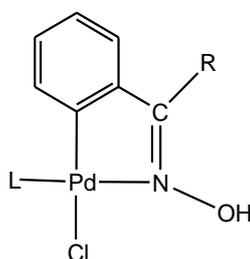


Figura 2.6. Pd^{II}-2-acetofeniloxima

La oximólisis del éster, ocurre por un mecanismo similar al de la figura 2.4 a través de la formación de un intermediario O-acilado, que reacciona rápidamente a la hidrólisis, a través de un ataque intramolecular por el hidróxido coordinado, de forma que se conjuga una rápida desacilación que convierte el proceso total a un modo catalítico, sin embargo debido que la

electrofilia del catión Pd(II) es demasiado grande, el grupo oximato coordinado fue poco reactivo para el ataque nucleofílico en la primera etapa de la ruptura del éster.

Un avance muy importante fue logrado en nuestro grupo de trabajo empleando una serie de complejos de la dioxima derivada de la 2,6-diacetilpiridina (OXDAP) 1 con metales divalentes (Mn, Co, Ni, Cu, Zn, Cd, Pb) para los cuales se observa tanto una buena reactividad en la ruptura del éster, como una segunda etapa muy rápida, con lo cual se logra cerrar un ciclo catalítico. Figura 3.1 (Yatsimirsky 1998). Una parte importante de este ligante es que al ser tridentado los complejos que forma son bastante estables y se puede estudiar la reactividad esterolítica de los complejos formados *in situ*, previene la precipitación de los hidróxidos de los cationes metálicos y además, usualmente forma complejos en donde la cuarta posición está ocupada por una molécula de disolvente o contraion, y por lo tanto reproduce un motivo encontrado en muchas metaloenzimas de Zn(II) (Vallee 1993).

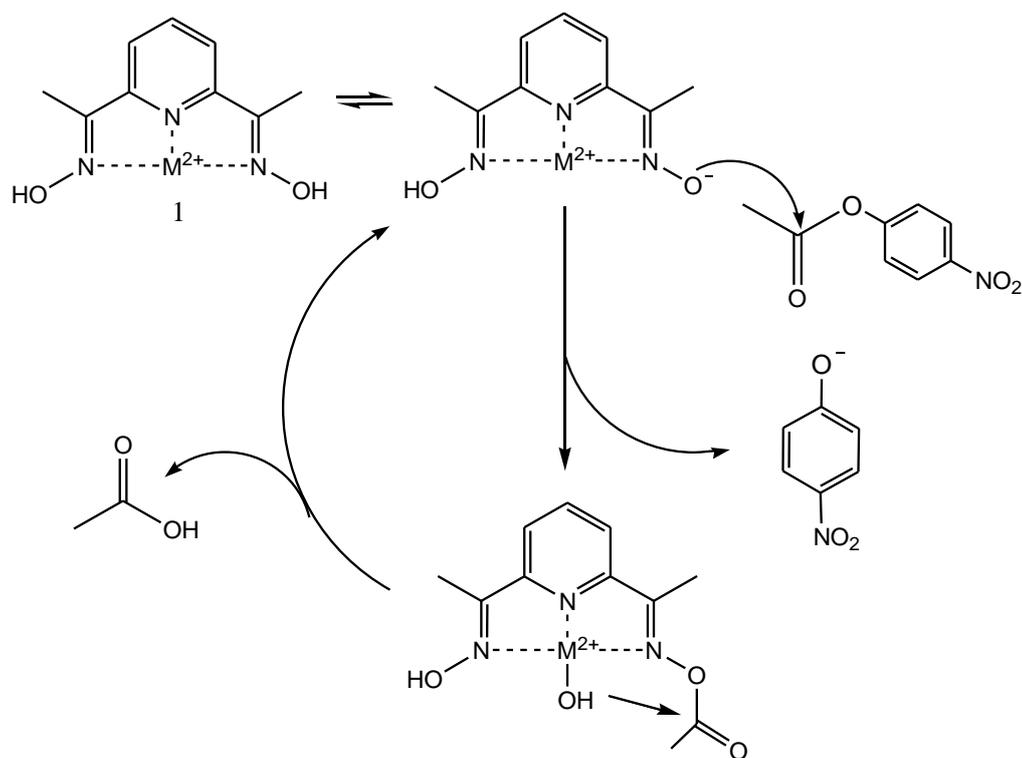


Figura 3.1. Mecanismo propuesto para la esterólisis de NPA para los complejos de OXDAP

Sin embargo estos complejos tienen algunas limitaciones: son poco solubles en agua, lo que impide hacer estudios potenciométricos detallados para establecer los equilibrios de las especies en disolución de estos sistemas; tienden a formar especies diméricas inactivas, limitando el intervalo de concentración en el que pueden ser estudiados; finalmente tienen dos grupos oximato en su estructura, por lo que no se puede descartar del todo la participación de un segundo grupo oximato como nucleófilo en la hidrólisis de ésteres, y que ésta tenga relación con la actividad tan grande que se ha observado. Esto se puede resolver modificando el ligante

sin cambiar el ambiente de coordinación para seguir teniendo complejos muy estables, así como empleando otros medios de reacción (como mezclas acuosas de disolventes orgánicos apróticos) en donde su solubilidad se incrementa y posiblemente se active más el nucleófilo por deshidratación, permitiéndonos trabajar a mayores concentraciones del complejo en disolución para hacer estudios de oximinólisis frente a sustratos menos activados, así como estudiar la especiación de los complejos para establecer las especies cinéticamente activas.

En particular, en este trabajo se sintetizaron y caracterizaron los ligantes Hdapd(OMe) y dapd(OMe)₂ en las cuales el ambiente de coordinación se mantiene lo más parecido posible al ligante OXDAP, se estudió la formación de los complejos en disolución de ambos ligantes con Zn(II) y con Cd(II) determinándose las constantes de los equilibrios involucrados en disolución y se estudió la reactividad tanto de los ligantes libres como de sus complejos con Zn(II) y Cd(II) con la finalidad de hacer una comparación de la reactividad intrínseca de los complejos oximato con los aniones oximato libres. Se esperaría que en el caso del ligante dapd(OMe)₂, se formaran los complejos correspondientes pero no debería observarse un efecto catalítico ya que ambos grupos oxima están bloqueados por los metilos sustituyentes. En contraste, se espera que la oxima Hdapd(OMe) al formar los complejos una tenga un grupo oximato desprotonado cuya reactividad sea diferente al del anión oximato libre. Adicionalmente, los grupos metilo deben reducir la tendencia a la dimerización.

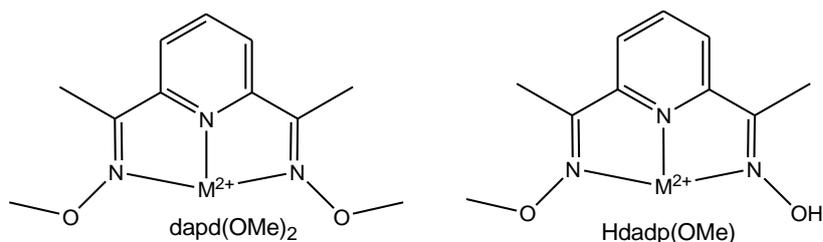


Figura 3.2. Complejos esperados de dapd(OMe)₂ y la Hdapd(OMe).

4. Planteamiento del problema

En este proyecto nos propusimos modificar el ligante OXDAP haciendo los derivados mono y bis O-metilados para obtener ligantes tridentados que proporcionaran el mismo ambiente de coordinación con los cationes Zn(II) y Cd(II), que nos permitieran obtener información relacionada con las especies cinéticamente activas y respecto al mecanismo de reacción. Al estar impedida la formación de los dos grupos oximato, la reactividad de los complejos formados, podría adjudicarse a la formación de un nucleófilo LM-OH a partir de la desprotonación de una molécula de agua coordinada al catión metálico. Después, al impedir la formación de uno de los aniones oximato, la reactividad tanto del ligante como de sus complejos puede ser analizada en términos de la concentración del anión oximato libre o coordinado. Por otro lado, se espera que la presencia de los grupos metilo ayude a evitar la dimerización de los complejos, una de las causas que limitaron los estudios realizados con los complejos formados de la dioxima OXDAP. Adicionalmente, se plantea hacer los estudios en una disolución acuosa de DMSO que permita tener tanto el ligante como los complejos solubles en una concentración adecuada para los estudios de equilibrios en disolución y los de reactividad esterolítica.

4.1 Objetivos particulares y metas

1. Estudiar la reactividad nucleofílica de los ligantes Hdapd(OMe) y dapd(OMe)₂
2. Estudiar la reactividad nucleofílica de los complejos con iones metálicos Zn (II) y Cd (II)
3. Comparar el efecto α de los ligantes libres y coordinados
 - a) Sintetizar y caracterizar los ligantes Hdapd(OMe) y dapd(OMe)₂
 - b) Estudiar y determinar las constantes de formación de los complejos de estos ligantes con iones metálicos Zn(II) y Cd(II).
 - c) Estudiar la reactividad de los ligantes frente al éster modelo: *p*-nitrofenil acetato y determinar si se observa el efecto alfa.
 - d) Estudiar la reactividad nucleofílica de los ligantes y sus complejos de Zn(II) y Cd(II) frente al éster modelo *p*-nitrofenil acetato
 - e) Determinar las constantes de rapidez de segundo orden para las especies cinéticamente activas y comparar la reactividad del ligante libre y coordinado.

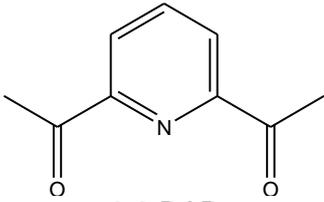
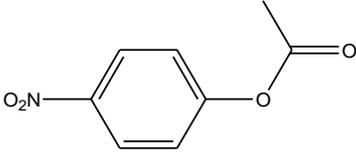
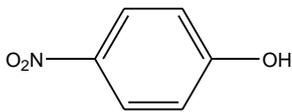
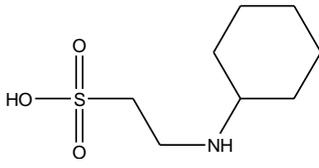
5. Material y Métodos

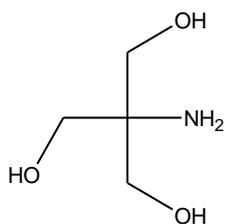
5.1 Reactivos

Para la realización de los experimentos se utilizó agua desionizada con una resistividad de $18 \pm 0.1 \text{ M}\Omega\text{cm}$ obtenida a partir de agua destilada con el equipo Nanopure Barnstead.

A continuación se muestra una tabla en donde se encuentran los reactivos usados durante el experimento y sus datos más importantes.

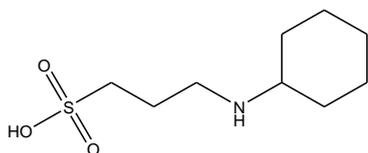
Tabla 5.1 Estructuras y características principales de los reactivos usados

 2,6 DAP	2,6-Diacetilpiridina Aldrich (97%) Masa molar = 163.17
H ₂ NOMe·HCl	Metoxilamina (clorhidrato) Sigma (98%) Masa molar = 83.52
NH ₂ OH·HCl	Hidroxilamina (clorhidrato) Aldrich (98%) Masa Molar = 69.49
 4-NPA	<i>p</i> -Nitrofenol acetato Fluka ($\geq 99.0\%$) Masa molar = 181.15
 4-NP	<i>p</i> -Nitrofenol Aldrich (99.0+%) Grado Espectrofotométrico Masa molar= 139.11, pK_a 7.0
 CHES	Acido 2-(ciclohexilamino) etanolsulfónico Sigma (99%) Masa molar=207.09 pK_a = 9.30 en medio acuoso a 25°C Intervalo de pH: 8.6 a 10.



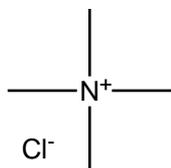
TRIS

(tris [hidroximetil]aminometano)
Sigma (99%)
Masa molar=121.2
 $pK_a=8.06$ en medio acuoso a 25°C
Intervalo de pH: 7.0 a 9.0



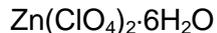
CAPS

Acido 3-(ciclohexilamino)-1-propanosulfónico
Sigma ($\geq 98\%$)
Masa molar= 221.32
 $pK_a=10.40$ en medio acuoso a 25°C
Intervalo de pH: 9.7 a 11.1

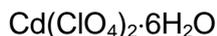


Me₄NCl

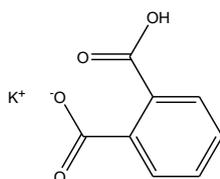
Cloruro de tetrametilamonio
Sigma ($\geq 99.0\%$)
Masa molar=109.60



Perclorato de zinc hexahidratado
Aldrich($\geq 97.0\%$)
Masa molar =372.38



Perclorato de cadmio hexahidratado
Aldrich($\geq 97.0\%$)
Masa molar =419.11



BFK

Biftalato de potasio
Sigma ($\geq 99.95\%$)
Masa molar =204.22

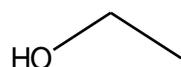


Hidróxido de sodio
Meyer ($\geq 97\%$)
Masa molar=40

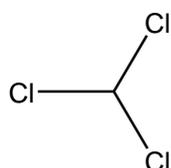


Hidróxido de potasio
Mallinckrodt ($\geq 85\%$)
Masa molar=56.11

Se emplearon los siguientes disolventes:

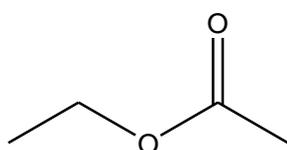


Etanol Absoluto
J. T. Baker, 99% (m/m), Reactivo ACS
Masa molar= 46.07



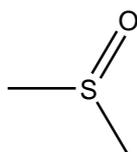
CHCl₃

Cloroformo
J. T. Baker, 99% , Reactivo ACS
Masa molar= 119.39



CH₃COOC₂H₅

Acetato de etilo
J. T. Baker, 99.8% (m/m), Reactivo ACS
Masa molar= 88.11



DMSO

Dimetil sulfóxido
Grado Espectroscopico
Masa molar= 78.13

HCl

Acido clorhídrico
J. T. Baker, % (m/m), Reactivo ACS
Densidad de 1.2 g/mL

5.2 Equipo

Las mediciones espectrofotométricas UV-Vis se llevaron a cabo en un equipo Hewlett Packard 8452 (con una ventana espectral de 190-1100nm, una resolución de 1nm y una precisión de longitud de onda $\leq \pm 0.5$) de arreglo de diodos y sistema de control de temperatura utilizando un baño de recirculación de agua marca *Fischer Scientifics Isotemp 1016S*($\pm 0.1^\circ\text{C}$). La temperatura de las disoluciones fue verificada con un termómetro digital Digi-Thermo (± 0.1). Las celdas utilizadas fueron de cuarzo con una longitud de paso de 1 cm y un volumen de 3 mL.

Las mediciones de volumen se realizaron con micropipetas Eppendorf Research serie 2000 con volúmenes variables.

Las mediciones de pH se realizaron usando un electrodo de vidrio *Orion* ROSS™ con un potenciómetro *Orion* modelo 710A con una precisión de ± 0.005 unidades de pH, en una celda a temperatura de constante, con agitación y flujo de nitrógeno constante.

Para calibrar el potenciómetro se usaron amortiguadores estándar de referencia frescos a 25° C, pH 4.00, 7.00 y 10.00 (Aldrich, precisión de ± 0.01).

Los espectros de RMN- H^1 se realizaron en un espectrómetro Varian Gemini de 300 MHz de la Unidad de Apoyo a la investigación, Facultad de Química, UNAM.

5.3 Programas

Todos los ajustes por regresión lineal y no lineal mediante el método de mínimos cuadrados se hicieron en el programa *Microcal Origin™* versión 5.0 de Microcal Software, Inc.1997.

Las constantes de formación a partir de titulaciones espectrofotométricas fueron calculadas utilizando el programa *Hyperquad 2000* versión 2.1 NT. y *HyperNMR*.

5.4 Condiciones generales de trabajo

Disoluciones

Se hicieron disoluciones patrón de los ligandos Hdapd(OMe) y dapd(OMe)₂ (0.5 M en DMSO), y de los iones metálicos (1 M en agua), a partir de las cuales se hicieron las disoluciones necesarias para cada experimento. La concentración de las disoluciones de los cationes metálicos fue comprobada mediante titulaciones con EDTA y análisis de absorción atómica. El intervalo en el que se trabajó las concentraciones de los ligandos y de los iones metálicos dependió de la solubilidad de cada uno en el medio de reacción, que son del orden milimolar.

Las disoluciones para el sustrato, *p*-NFA (0.01 M), y producto *p*-NF (0.01 M) se hicieron usando como disolvente DMSO, ya que son solubles en éste.

Temperatura

Los experimentos se realizaron a una temperatura constante de $25 \pm 0.1^\circ\text{C}$.

pH

El pH se fijó en cada uno de los experimentos realizados usando un amortiguador de mayor concentración que los reactivos, considerando sus valores de pK_a y la influencia de este con el medio en el que se trabajó, esto se realizó con la finalidad de mantener el pH durante la reacción. Por otro lado cabe mencionar que se decidió el empleo de amortiguadores de tipo biológico porque son muy poco coordinantes, tienen valores de pK_a adecuados y no presentan bandas de absorción en la región de 260 a 850 nm.

5.5 Determinación de los valores de pK_a de los ligantes

Para determinar los valores de pK_a de los ligantes Hdapd(OMe) y dapd(OMe)₂, todas las titulaciones espectrofotométricas se hicieron en una celda de vidrio de 50 mL a temperatura constante 25°C con agitación continua y se mantuvo bajo atmósfera de N₂ durante la realización del experimento para evitar la presencia de CO₂ en la disolución. Las titulaciones de Hdapd(OMe) y dapd(OMe)₂ se hicieron en disoluciones que contenían 30% en volumen de DMSO, la fuerza iónica 10 mM empleando como electrolito soporte cloruro de tetrametilamonio, y se titularon con disoluciones de 10-100 mM de hidróxido de sodio o del perclorato del catión metálico también con 30% de DMSO. Después de cada adición de titulante se registró el espectro fotométrico y el pH de la disolución. Las titulaciones en la parte ácida se hicieron por separado, tanto para el pK_a como para determinar las constantes de formación de los complejos con Zn y con Cd, con la finalidad de evitar la dilución excesiva de la disolución que pudiera dar una diferente distribución de especies a lo largo de la titulación. En cada titulación se tomaron como mínimo 50 puntos. Es importante mencionar que previo a cada una de estas titulaciones se calibró el electrodo por la concentración de H⁺ determinándose el factor de corrección para el pH y el pK_w de la mezcla de DMSO-agua 30:70 a 25°C con la valoración de 25 mL de una solución estándar 10 mM de ácido clorhídrico con fuerza iónica 10 mM con cloruro de tetrametilamonio, tomándose al menos 15 puntos antes y después de la equivalencia para poder realizar los ajustes no lineales correspondientes.

La obtención de la constante de disociación del agua K_w en la mezcla DMSO-agua usada para calibrar el electrodo y el factor de corrección de pH, se determinó con un ajuste no lineal mediante la **ecuación 5.1** de la gráfica de volumen de base añadido contra el pH. (Johannsson A.1978)

$$V = \frac{V_0(C_A + 10^{(pH-pK_w)} - f10^{-pH})}{C_B + f10^{-pH} - 10^{(pH-pK_w)}} \quad \text{Ecuación. 5.1}$$

Donde V es el volumen añadido, C_B es la concentración de la base añadida, V₀ es el volumen inicial del ácido, C_A es la concentración total o inicial del ácido, pH es el valor de pH medido, pK_w el producto iónico del agua en este medio (K_w) y f es un factor de corrección que es una función de los coeficientes de actividad y la diferencia en el potencial de interfase del electrodo. La ecuación 5.1 se obtiene de despejar el volumen añadido (V) y agrupar términos de la ecuación 5.2 que es la ecuación para la titulación de un ácido fuerte con una base fuerte.

$$V + \frac{V_0 + V}{C_B} f[H^+] - \frac{(V_0 + V)K'_w}{[H^+]} - V_e = 0 \quad \text{Ecuación. 5.2}$$

Al despejar el volumen añadido y reacomodar términos se hizo la sustitución de $[H^+]$, la cual es la concentración de H^+ aparente, es decir, la calculada empleando el valor de pH medido directamente y no corregido, por 10^{-pH} , K_w' el cual es el producto iónico del agua aparente sin considerar los coeficientes de actividad, por $10^{-pK_w'}$ y finalmente V_e , el volumen de equivalencia, que al ser multiplicado por C_B es equivalente al producto de V_0 y C_A ($V_e C_B = V_0 C_A$). En las titulaciones realizadas se conocía el valor de la concentración de la base añadida, el volumen inicial, los volúmenes adicionados, la concentración del ácido fuerte a titular y los valores de pH para cada adición, por lo que fue posible calcular el valor de pK_w y de f . Teniendo así los valores de f , se corrigieron los valores de pH observados restándoles el logaritmo de f ($pH_{corr} = -\log f$). El promedio de pK_w en la mezcla DMSO-agua 30:70 a 25°C fue de 14.79 ± 0.09 , el cual es un valor que concuerda con el reportado en la literatura 14.70 en 30% DMSO, 25°C (Fiordiponti, 1974), y el factor de corrección promedio fue de 0.14 unidades de pH que se restaron al valor medido de pH para que las titulaciones queden referidas en términos de la concentración molar de H^+ . En la Figura 5.1 se muestra un ejemplo de las gráficas obtenidas y ajustadas con la ecuación 5.1.

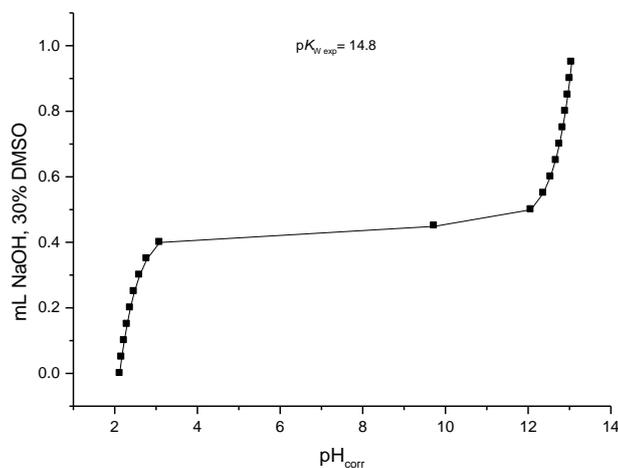


Figura 5.1 Gráfica de volumen de base añadida en función de pH corregido de la titulación de HCl 10 Mm con una fuerza iónica 10 mM de Me_4NCl en 30% DMSO a 25°C. La línea es el ajuste teórico realizado con la ecuación 5.1

5.6. Estudios Cinéticos

Para los estudios cinéticos realizados se utilizaron disoluciones stock (más concentradas y estandarizadas) de las cuales se tomaron alícuotas para obtener la concentración deseada de cada reactivo en la disolución en las celdas de cuarzo de 1 cm de longitud de paso óptico. El volumen dentro de estas fue de 2.5 mL y la temperatura de los experimentos fue de 25°C.

En estas reacciones se siguió el progreso de la reacción de esterólisis empleando como sustrato el *p*-NFA. Al romperse el éster se forma el *p*-nitrofenol el cual se encuentra en equilibrio con su forma desprotonada, el anión *p*-nitrofenolato de color amarillo el cual se detecta mediante espectrofotometría UV-visible. El valor promedio de absortividad molar, ϵ , tomado de un promedio de las determinaciones fue de $19,400 \text{ Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ a un valor de pH de 8.7 en este medio con 30% de DMSO a la longitud de absorción de 400 nm, que es muy cercana al máximo absorción (408 nm). Sin embargo, como seguridad adicional, cuando las reacciones fueron muy lentas se hicieron adiciones estándar de *p*-nitrofenolato para determinar el coeficiente de extinción molar particular de la disolución de cada celda, ya que éste depende del pH.

Generalmente las cinéticas realizadas se llevaron a cabo en condiciones de pseudoprimer orden, es decir el sustrato se mantuvo a una concentración menor que la de los reactivos, por lo cual se puede considerar la concentración total de estos no cambia en el transcurso de la reacción.

Dependiendo de que tan rápidas fueran las reacciones, las constantes de rapidez observada se calcularon a partir de los datos experimentales mediante dos formas: para las reacciones lentas se usó el método de rapidez inicial y en las rápidas ($t_{1/2} < 30'$) mediante ajustes no lineales de las curvas obtenidas por el método integral.

Las reacciones rápidas se siguieron espectrofotométricamente hasta la conversión completa del sustrato seleccionando intervalos de tiempo que permitieran tener como mínimo 100 datos de absorbancia a 400 nm, Abs_{400} , en función del tiempo; todos los datos fueron corregidos por el ruido del instrumento restando a los valores de Abs_{400} los valores de absorbancia a 550 nm, Abs_{550} , en donde no absorben ninguna de las especies presentes y por lo tanto las lecturas representan el ruido instrumental.

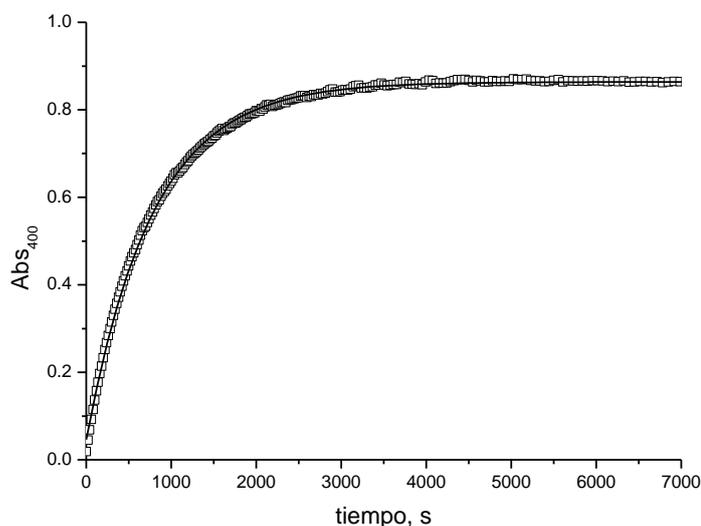


Figura 5.2. Ejemplo del ajuste integral para una curva cinética. La línea continua muestra el ajuste a la ecuación 5.3.

Con los datos obtenidos de las curvas cinéticas a las condiciones establecidas, A^{400} en función del tiempo, se analizaron los datos ajustándolos mediante la ecuación 5.3, la cual corresponde a una ecuación integral de primer orden (ver apéndice) en donde A^{400} es la absorbancia corregida a 400, ΔA_{∞} , es la diferencia entre absorbancia inicial y la infinita, A_i es la absorbancia al inicio, k_{obs} es la constante de rapidez observada y t es el tiempo. En la figura 5.2 se muestra un ejemplo de los ajustes realizados.

$$A^{400} = A_i + \Delta A_{\infty}^{400} (1 - e^{(-k_{obs}t)}) \quad \text{Ecuación. 5.3}$$

Cuando las reacciones fueron lentas y en el transcurso de 2-3 horas la reacción no llegaba más allá del 10% de conversión del sustrato, se empleó el método de la rapidez inicial para calcular k_{obs} a partir de los datos obtenidos. Los datos experimentales de las curvas cinéticas con un máximo de 10% de conversión del sustrato se ajustaron mediante regresiones lineales en donde la pendiente de la recta es la rapidez inicial, v_0^{exp} , y es directamente proporcional a la constante de rapidez de pseudo-primer orden. (ver ecuación 5.4).

$$k_{obs} = \frac{v_0^{exp}}{\varepsilon_{NF}[p - NFA]_0} \quad \text{Ecuación 5.4}$$

6. Resultados y discusión

El trabajo experimental se dividió en varias etapas como se describe a continuación.

6.1 Síntesis y caracterización

La síntesis de pirdín oximas es relativamente sencilla. Partiendo generalmente del aldehído o la cetona correspondiente se hace reaccionar con hidroxilamina o su clorhidrato generalmente en metanol, etanol, alcohol isopropílico, piridina, o mezclas acuosas de metanol o etanol. (Abele 2003) Para la síntesis de 1-[6-(1-Hidroxiimino-etil)-piridín-2-il]-etanona oxima (Hdapd(OMe)) y 1-[6-(1-Metoxiimino-etil)-piridín-2-il]-etanona O-metil-oxima (dapd(OMe)₂) de forma general, se parte de la 2,6-diacetilpiridina, y se hacen reacciones con metoxilamina y para Hdapd(OMe) posteriormente se trata con hidroxilamina, como se muestra en la figura 6.1. En este caso en particular, se probaron varias condiciones para finalmente lograr ambas reacciones en forma consecutiva tipo “one pot”.

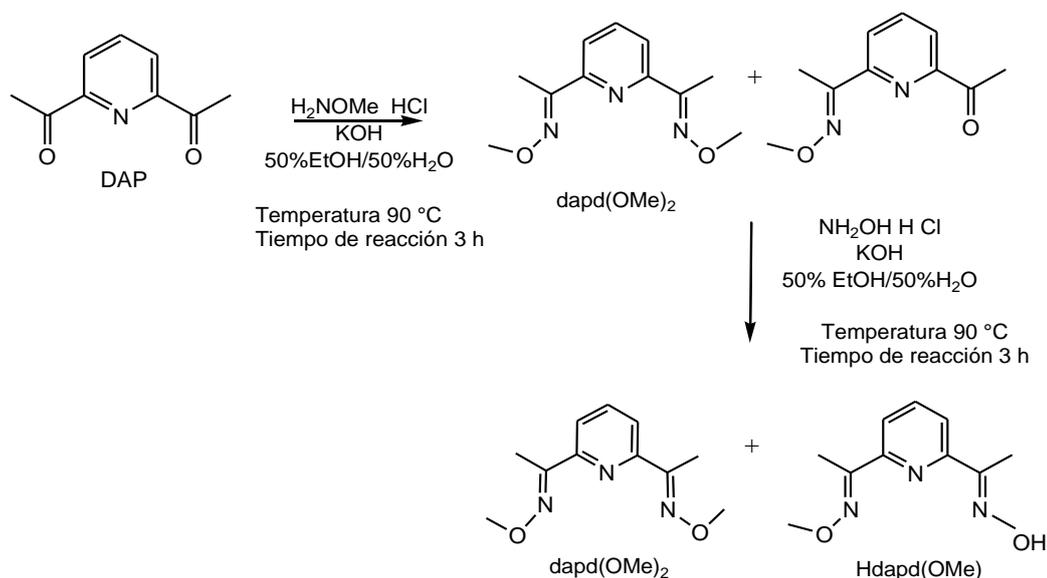


Figura. 6.1. Síntesis de Hdapd(OMe) y dapd(OMe)₂

La síntesis más sencilla es la del ligante dapd(OMe)₂ ya que se puede hacer casi de forma cuantitativa con un exceso de metoxilamina; se caracterizó mediante RMN de protón y espectrometría de masas. Posteriormente se buscó optimizar las condiciones de reacción para obtener ambos productos ya que se busca sintetizar ambos para comparar la reactividad de sus complejos. En la Tabla 6.1 se muestran algunas de las condiciones probadas. Se emplearon varias mezclas acuosas de metanol y etanol como disolventes, se probaron varias diluciones, varias cantidades y proporciones de los reactivos, y se variaron tanto el orden de adición como el tiempo de reacción. Las reacciones se siguieron con placas de TLC en alumina teniendo como referencia el compuesto inicial y el compuesto bis O-metilado.

Tabla 6.1 Condiciones de reacción

Condiciones probadas	Primera reacción			Segunda Reacción		Productos dadp(OMe) ₂ y Hdapd(OMe)
	Volumen total en la mezcla acuosa	Reactivos proporción en mmol DAP : H ₂ NOMe HCl : KOH	Tiempo de Reacción (hr)/ T °C	Reactivos proporción en mmol NH ₂ OH HCl : NaOH	Tiempo de Reacción (hr)/ T °C	
1	75% de Metanol en 100 ml volumen total	1 : 2 : 2	2hr / 90°C			Se obtuvo el producto Bis-O-Metilado
2	50% de Metanol en 200 ml volumen total	2.5 : 2.5 : 2.5	12hr/ Sin temperatura			No se obtuvieron los primeros productos
3	50% de Metanol en 200 ml volumen total	2.5 : 2.5 : 2.5	3hr/ 120°C			Descomposición de la materia prima
4	50% de Metanol en 200 ml volumen total	2.5 : 2.5 : 2.5	3hr/ 90°C	0.329 : 0.329	2hr/ 100°C	Mayor proporción del ligante dadp(OMe) ₂ por separación del disolvente en la primera reacción
5	50% de Metanol en 100 ml volumen total	2.5 : 2.5 : 2.5	3hr/ 90°C	0.51 : 0.51	2hr/ 100°C	Mayor proporción del ligante dadp(OMe) ₂ que Hdapd(OMe)
6	50% de Metanol en 200 ml volumen total	1.25 : 1.25 : 1.25	3hr/ 90°C	2.19 : 2.19	2hr/ 100°C	Proporción del ligante dadp(OMe) ₂ y Hdapd(OMe) similares.
8	50% de Etanol en 200 ml volumen total	2.5 : 2.5 : 2.5	3hr/ 90°C	1.62 : 1.62	2hr/ 100°C	Condiciones Óptimas

En general observamos que después de la primera reacción siempre se obtiene, además del producto mono O-metilado, el producto bis-O-metilado incluso en proporciones menores a 1:1 de DAP y metoxilamina y tiempos cortos de reacción. Las condiciones que se buscaron para la primera reacción fueron tales que se formara la mayor cantidad posible del producto mono O-metilado, que resultaron ser cuando se emplean disoluciones diluidas y usando proporciones 1:1 o menores. El tiempo para la primer reacción se fijó tal que ha desaparecido el reactivo inicial, y en la reacción hay sólo los productos mono y bis-O-metilado, ya que es más sencillo separar menor número de componentes. En cuanto a los disolventes, se obtuvieron mejores resultados al emplear mezclas acuosas de etanol.

Finalmente, la síntesis con la que se obtuvo la cantidad de ligante necesaria para el estudio fue la siguiente. A una disolución de 2,6-diacetilpiridina (0.209 g, 2.5 mmol) en etanol absoluto (100 mL) se adiciona en pequeñas porciones una disolución de clorhidrato de metoxilamina (0.408 g, 2.5 mmol) y KOH (0.29 g, 2.5 mmol) en 100 mL de agua. Al término de la adición, la mezcla se somete a reflujo por 3 h y se enfría a temperatura ambiente. En este punto, se adiciona una mezcla de clorhidrato de hidroxilamina (0.081 g, 1.16 mmol) y KOH valorada (1.16 mL 1.0 M) en el mínimo volumen de agua para disolver la hidroxilamina, cerca de 2 mL, y se somete nuevamente a reflujo por otras 2 h. La mezcla se concentra para eliminar el etanol posteriormente se lleva a sequedad a presión reducida o mediante liofilización (el cual es el proceso de extraer el agua u otro disolvente de un producto congelado por sublimación). Este paso resultó de gran importancia pues el producto mono O-metilado es suficientemente soluble en etanol para ser arrastrado a la columna del rotavapor si se trata de llevar a sequedad a presión reducida toda la mezcla. El residuo contiene solamente los productos mono y bis O-metilados y puede ser purificado mediante cromatografía en columna.

Purificación de los productos

La separación de los productos mono y bis O-metilados se hizo mediante cromatografía en columna. La fase estacionaria empleada fue alúmina y en la fase móvil se usó un gradiente de polaridad: cloroformo para obtener dapd(OMe)_2 , acetato de etilo y finalmente etanol absoluto para obtener la Hdapd(OMe) . La separación en sílica gel no se pudo realizar adecuadamente ya que los productos se quedan adheridos a la fase estacionaria, y al ir aumentando la polaridad para separarlos, salen de la columna sin haberse separado del todo.

Para los ligantes puros se obtuvieron sus puntos de fusión, se probó su solubilidad, se realizaron los respectivos análisis elementales y se caracterizaron mediante técnicas espectroscópicas convencionales: ^1H RMN, RMN ^{13}C espectrometría de masas, infrarrojo, y UV-Vis.

Tabla 6.2 Punto de fusión de los compuestos dapd(OMe)_2 y Hdapd(OMe)

Nombre	Formula	Masa molar	P.f °C	Análisis Elemental		
				Elemento	% Teórico	% Encontrado
2,6-Diacetilpiridina	$\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_2$	163.17	79-82	C	66.25	
				H	5.56	
				N	8.58	
dapd(OMe)_2	$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$	221.26	77	C	59.71	60.019
				H	6.83	6.493
				N	18.46	18.62
Hdapd(OMe)	$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$	207.10	130	C	57.96	56.73
				H	6.32	6.011
				N	20.28	18.19

Respecto a la solubilidad, los compuestos sintetizados son muy solubles en DMSO, metanol, etanol, moderadamente solubles en cloroformo, diclorometano, acetonitrilo, acetato de etilo y muy poco solubles en agua. De acuerdo con ello se eligió trabajar en una mezcla de agua-DMSO con 30% de agua, en donde se alcanzan solubilidades del orden milimolar de ambos ligantes así como de sus complejos y es un disolvente aprótico. Por otro lado, se ha observado que la adición de disolventes orgánicos apróticos puede incrementar la reactividad nucleofílica.

Espectroscopía UV-Vis

Se obtuvieron los espectros electrónicos en disolución de los ligantes $\text{dapd}(\text{OMe})_2$, $\text{Hdapd}(\text{OMe})$, y DAP a diferentes valores de pH usando como disolvente una mezcla acuosa con 30% de DMSO en volumen (los valores de pH mencionados en esta parte son los valores de pH directamente medidos con potenciómetro después de calibrar al electrodo con disoluciones amortiguadoras estándar). Para el ligante $\text{dapd}(\text{OMe})_2$ en el intervalo de pH de 3.5 y hasta 13.5 se observa una sola banda de absorción a 288 nm que no aumenta al cambiar el pH; comparada con el espectro de la 2,6-diacetilpiridina a estas mismas condiciones (presenta una banda a 276 nm) hay un desplazamiento batocrómico por la introducción de los grupos oxima O-metilados. Sin embargo a valores de pH por debajo de 3.5 y al ir hacia valores menor, el espectro se modifica mostrando puntos isobásticos con el cambio de pH. En el caso de el ligante $\text{Hdapd}(\text{OMe})$, presenta un máximo de absorción a 287 nm que sufre de un desplazamiento batocrómico al aumentar el pH: a pH 13.5 el máximo de la banda está en 295 nm, y al igual que para el ligante bis O-metilado, el espectro es sensible al cambio de pH en un intervalo 1.0 a 3.5. En las figuras 6.2 y 6.3 se muestran los espectros electrónicos de cada una de los ligantes a pH neutro y básico comparados con el espectro electrónico de la DAP, así como los cambios observados a valores de pH ácido.

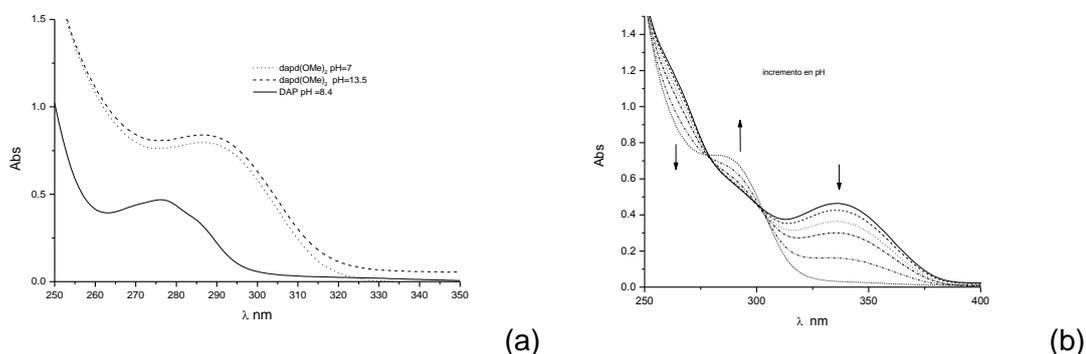


Figura 6.2. Espectros electrónicos del ligante $\text{dapd}(\text{OMe})_2$ 0.1 mM. (a) pH 7.0 y 13.5 comparada con DAP a pH 7 y (b) pH entre 1.0 y 3.0, en 30% de DMSO acuoso, 25°C.

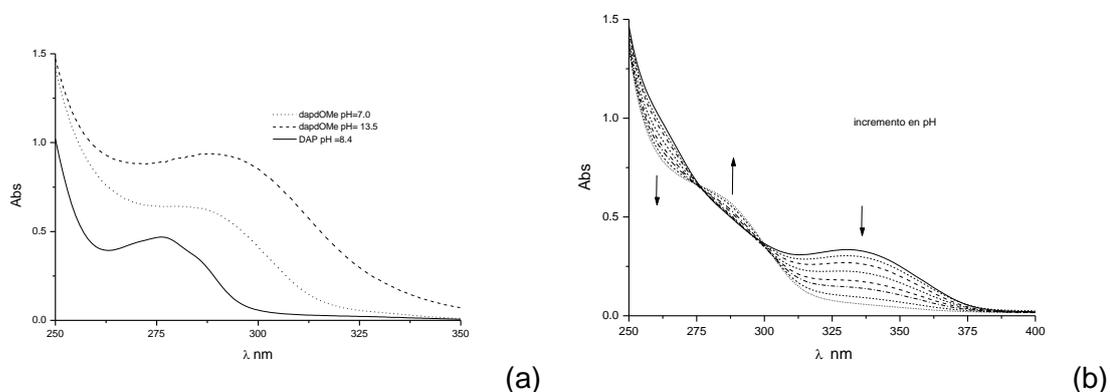


Figura 6.3 Espectros electrónicos del ligante $\text{Hdapd}(\text{OMe})$ 0.1 mM. (a) pH 7.0 y 13.5 comparada con DAP a pH 7 y (b) pH entre 1.0 y 3.0, en 30% de DMSO acuoso, 25°C.

Espectrometría de masas

Se obtuvieron los espectros de masas mediante la técnica de inyección directa e impacto electrónico tanto de los ligantes como de la materia prima y se observan los iones moleculares esperados. Para la 2,6-diacetilpiridina se esperaba un ion molecular m/z 163.06 (100%) y 164.07 (9.9%), para $\text{dapd}(\text{OMe})_2$ m/z 221.12 (100%), 222.12 (12.1%) y para $\text{Hdapd}(\text{OMe})$ m/z 207.10 (100%) y 208.10 (12%), mismos que se observan en el espectro con estas intensidades relativas. Sin embargo, como puede observarse en las figuras 6.4 a 6.6, el pico más abundante no corresponde al del ion molecular; esto sucede tanto en el reactivo inicial, 2,6-diacetilpiridina que tiene un patrón de masas similar, como en ambos ligantes, y se debe a que las condiciones empleadas para su fragmentación son fuertes. Aún así, es posible identificar varios fragmentos esperados de acuerdo a su estructura.

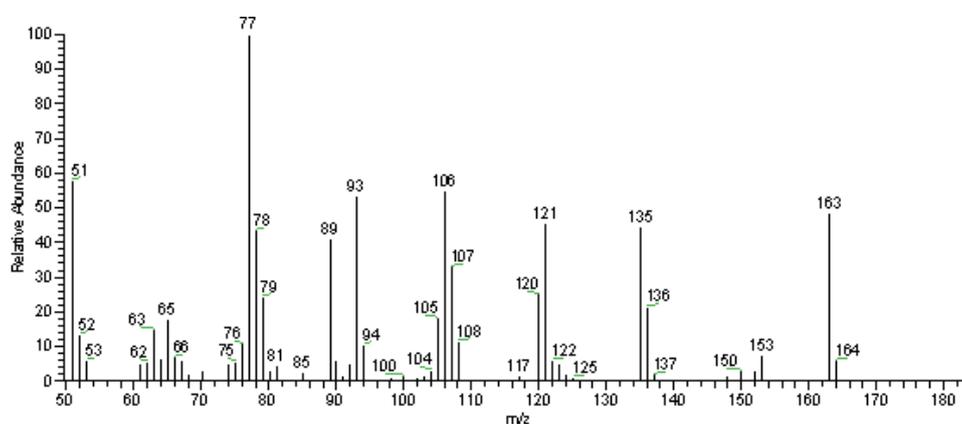


Figura 6.4 Espectro de masas de 2,6-diacetil piridina.

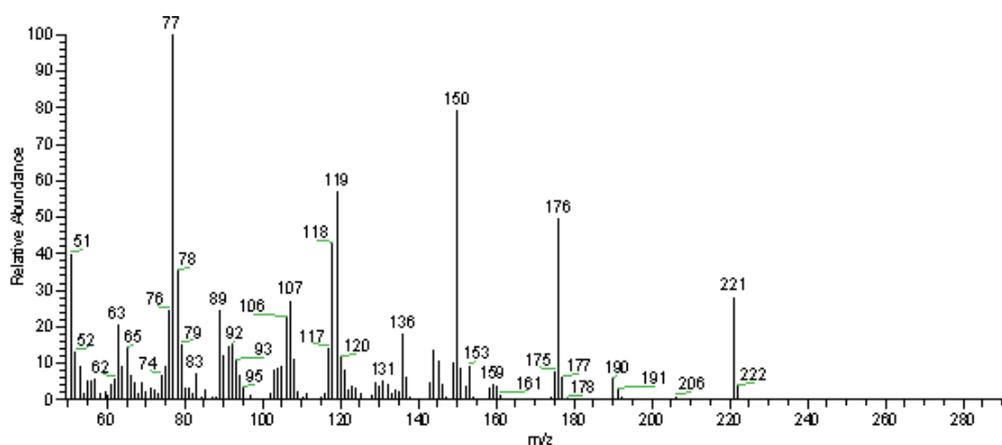


Figura 6.5 Espectro de masas del ligante $\text{dapd}(\text{OMe})_2$.

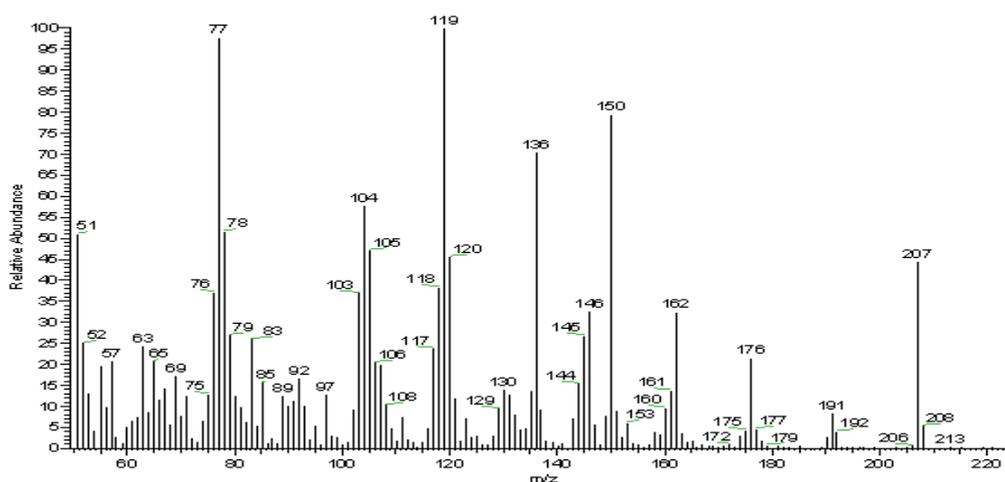


Figura 6.6 Espectro de masas del ligante Hdapd(OMe)

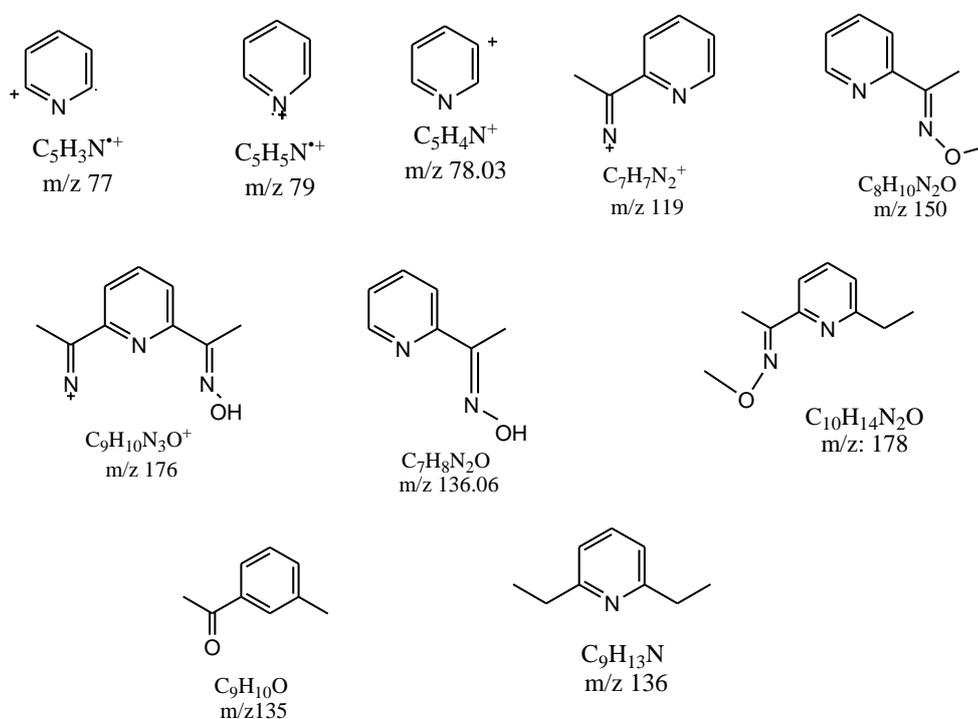


Figura 6.7 Fragmentos encontrados en los espectros de masas tanto de los ligantes dapd(OMe)₂ y Hdapd(OMe) como de la materia prima DAP

Se puede ver en los espectros de masas mostrados con anterioridad que tanto para los ligantes dapd(OMe)₂ y Hdapd(OMe) como para la materia prima 2,6-diacetilpiridina, el pico más abundante es el 77 m/z correspondiente al fragmento C₅H₃N⁺, para el ligante dapd(OMe)₂ resaltan los picos a: 150 m/z correspondiente al fragmento C₈H₁₀N₂O, 176 m/z al fragmento C₉H₁₀N₃O, y el de 221 para el ligante dapd(OMe)₂. Para la oxima Hdapd(OMe) los picos que se pueden considerar más importantes son los siguientes se tiene un pico a 119 m/z

correspondiente a $C_7H_2N_2^+$, 136 m/z al fragmento $C_9H_{13}N$, 150 m/z correspondiente a $C_8H_{10}N_2O$ y el pico 207 m/z para el ligante Hdapd(OMe). (Pearse 1980).

Tabla 6.3. Ion Molecular de los compuestos Hdapd(OMe) y dapd(OMe)₂

Nombre	Fórmula	F.W.	m/z de M+
dapd(OMe) ₂	C ₁₁ H ₁₅ N ₃ O ₂	221.12	222
Hdapd(OMe)	C ₁₀ H ₁₃ N ₃ O ₂	207.23	208

Espectroscopía de Infrarrojo

Se obtuvieron los espectros IR de los dos tipos de ligantes en pastillas de KBr. Los resultados muestran que para el ligante dapd(OMe)₂ esta la presencia de una banda característica a 1567.51 cm⁻¹ correspondiente al enlace C=N, y otra a 962 cm⁻¹ al enlace N-O. Para la Hdapd(OMe) las bandas que se presentan en 1572 cm⁻¹ y 965 cm⁻¹ son las correspondientes al enlace C=N, y al enlace N-O, por último la serie de bandas que se presentan entre 3300 y 3000 cm⁻¹ correspondientes a grupos OH con puente de hidrógeno intramolecular. Los valores encontrados concuerdan con los encontrados en la literatura (Nair 1989). En las figuras 6.7 y 6.8 se muestran los espectros IR de los ligantes, y en la tabla 6.4 se muestran algunas frecuencias características de los ligantes sintetizados.

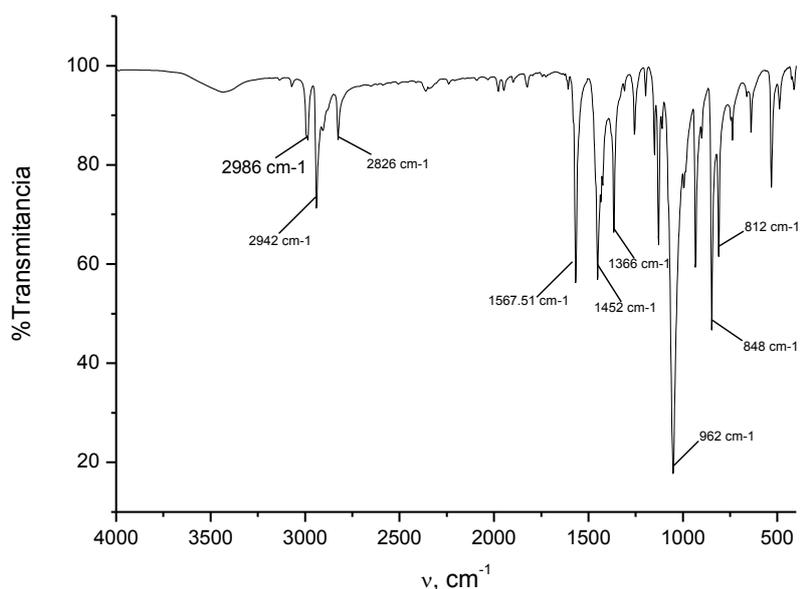


Figura 6.7 Espectro IR del ligante dapd(OMe)₂

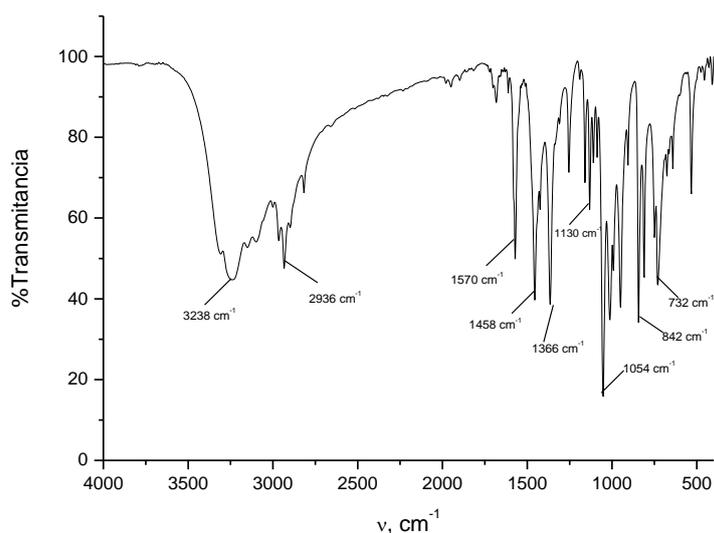


Figura 6.8 Espectro IR del ligante Hdapd(OMe)

Tabla 6.4 Frecuencias (cm^{-1}) de los compuestos Hdapd(OMe) y dapd(OMe)₂.

Valores Reportados (cm^{-1})	Hdapd(OMe) valores encontrados (cm^{-1})	dapd(OMe) ₂ valores encontrados (cm^{-1})	Asignación de señales Características
3300-3000	3237.66, 3000, 2965.55, 2933.84	2985.75, 2939.58, 2825.43	ν_{OH} st con puente de H intramolecular
1572	1571.12	1567.51	$\nu_{\text{C=N}}$ st.
962	949.93, 730	933.36, 847.63	ν_{NO} st.

RMN ¹H

Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica se obtuvieron utilizando las muestras de dapd(OMe)₂ y Hdapd(OMe) en cloroformo deuterado a temperatura ambiente, por lo que estos espectros están referenciados al singulete del cloroformo deuterado que aparece en 7.260 ppm. En las figuras 6.11 y 6.12 se muestran los espectros de ¹H RMN así como las estructuras numeradas para mayor claridad.

En el espectro para la Hdapd(OMe), figura 6.9, se observan dos singuletes en 2.349 y 2.402 ppm que integran para 3 protones cada uno y que corresponden a los protones de los dos grupos metilo de la cetoxima (11 y 8), un singulete en 4.034 ppm que integra para 3 protones y que corresponde al grupo O-metilo en la función oxima (15), un triplete en 7.652 que integra para un protón correspondiente al protón en posición orto al nitrógeno de la piridina (6), y dos dobletes en 7.899 y 7.799 ppm que integran para un protón cada una y corresponden a los protones en las posiciones 1 y 5 del anillo piridínico.

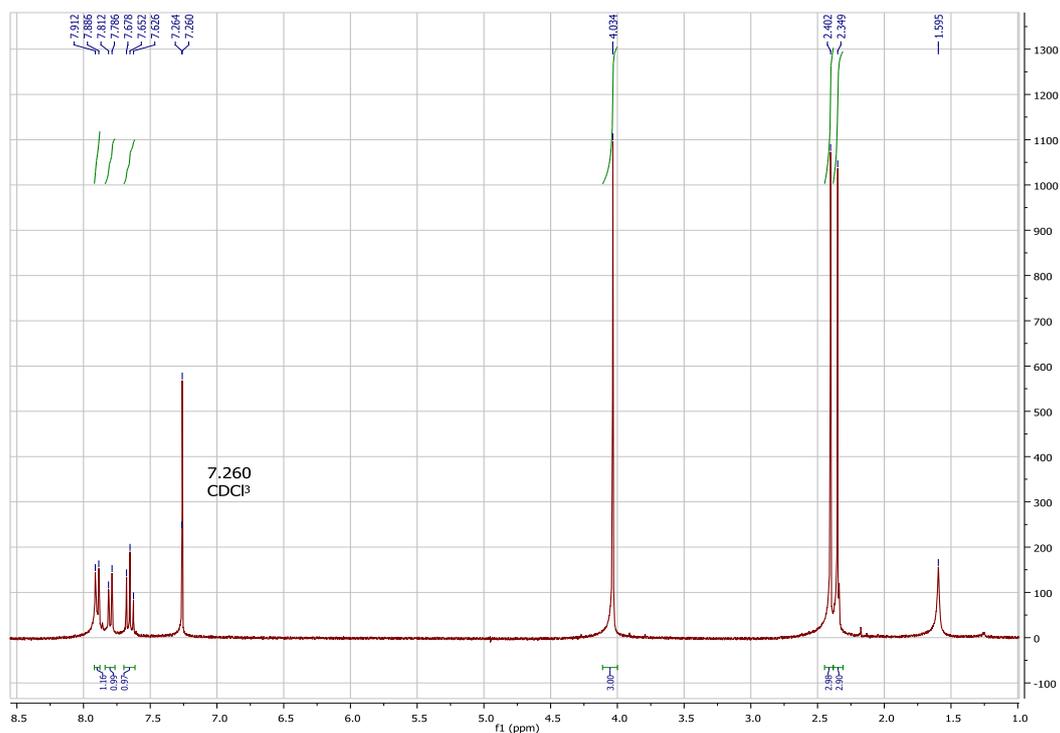


Figura 6.9 Espectro de ^1H RMN de la oxima Hdapd(OMe) a temperatura ambiente en cloroformo deuterado

En el espectro de $\text{dapd}(\text{OMe})_2$, figura 6.10, se observa un singulete en 2.338 ppm que integra para 6 protones y que corresponde a los protones de los dos grupos metilo de la cetoxima (11 y 8), un singulete en 4.027 ppm que integra para 6 protones y que corresponde a los dos grupos O-metilo en la función oxima (15 y 16), un triplete en 7.65 ppm que integra para un protón correspondiente al protón en posición orto al nitrógeno de la piridina (6), y un doblete en 7.85 ppm que integra para dos protones y corresponde a los protones en las posiciones 1 y 5 del anillo piridínico.

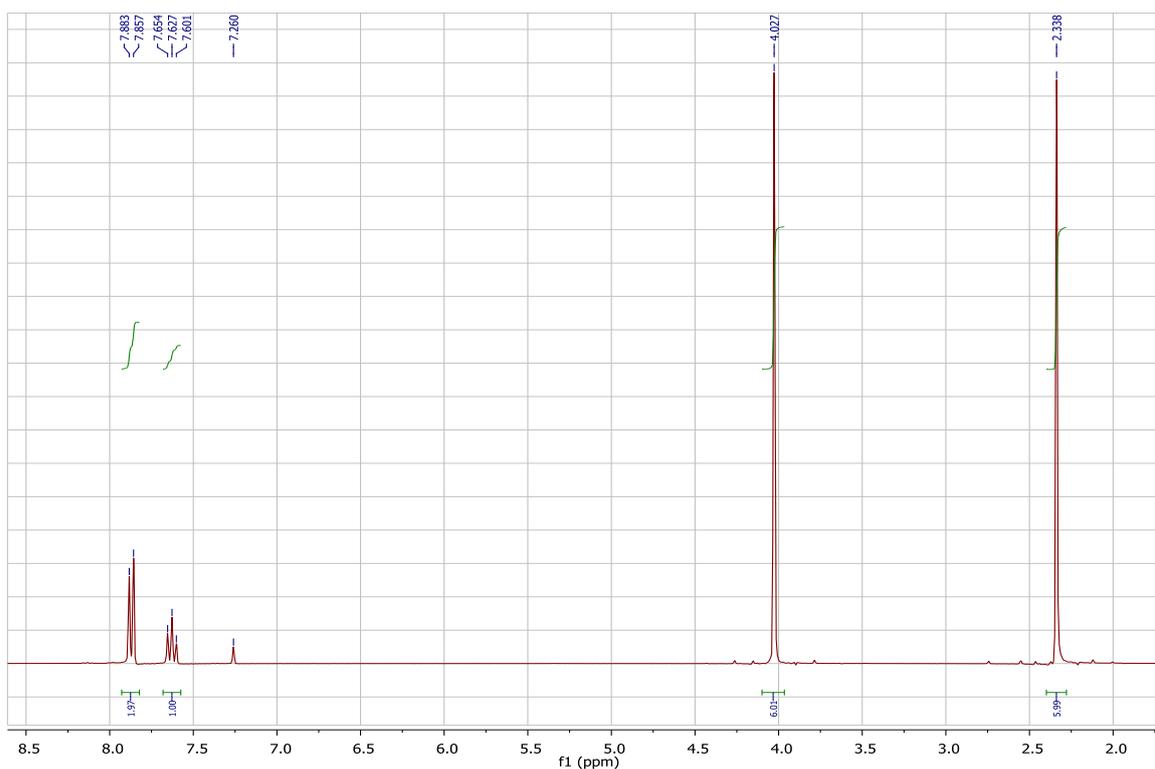


Figura 6.10 Espectro de ^1H RMN de la oxima $\text{dapd}(\text{OMe})_2$ a temperatura ambiente

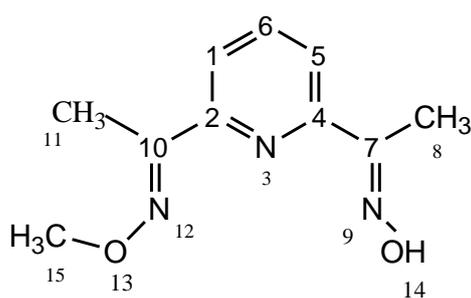


Figura 6.11: Asignación de las señales ^1H RMN para la $\text{Hdapd}(\text{OMe})$

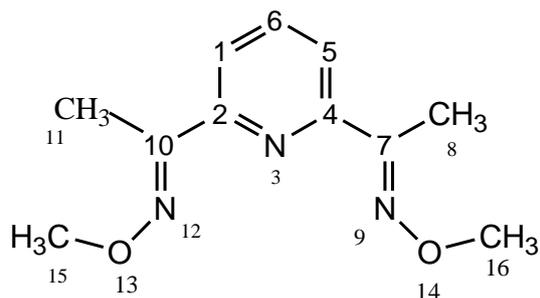


Figura 6.12: Asignación de las señales ^1H RMN para la $\text{dapd}(\text{OMe})_2$

Las señales que se han asignado se muestra a continuación en la tabla 6.5.

Tabla 6.5 ^1H RMN de los compuestos $\text{dapd}(\text{OMe})_2$ y $\text{Hdapd}(\text{OMe})$, en CDCl_3

	H	δ	Señal	Integración	Constante de Acoplamiento
$\text{dapd}(\text{OMe})_2$	8, 11	2.33	Singulete	6 H	-
	15, 16	4.02	Singulete	6 H	-
	1, 5	7.85	Doblete	2 H	7.8 Hz
	6	7.65	Triplete	1 H	7.8 Hz
$\text{Hdapd}(\text{OMe})$	8	2.40	Singulete	3 H	-
	11	2.34	Singulete	3 H	-
	15	4.03	Singulete	3 H	-
	5	7.80	Doblete	1 H	7.8 Hz
	1	7.90	Doblete	1 H	7.8 Hz
	6	7.65	Triplete	1 H	7.8 Hz

¹³C RMN

Los espectros de resonancia magnética de ¹³C se obtuvieron utilizando las muestras de los ligantes dapd(OMe)₂ y Hdapd(OMe) en cloroformo deuterado a temperatura ambiente. En las figuras 6.13 y 6.14 se muestran los espectros de RMN ¹³C así como las estructuras numeradas para mayor claridad figura 6.15 y 6.16.

En el espectro para el ligante Hdapd(OMe), figura 6.13, se observan señales para 9 tipos diferentes de carbonos. Las señales en 154.857 y 154.303 ppm corresponden a los átomos de carbono (5,1) que están enlazados al nitrógeno del anillo piridínico. Los átomos de carbono 7 y 10 absorben a 155.774 y 152.957 ppm como se ve en el espectro, la señal en el desplazamiento 137.707 ppm corresponde al átomo de carbono en posición orto al nitrógeno de la piridina, a 120.31 ppm corresponde a los átomos de carbono en las posiciones 2,4 del anillo piridínico, en 62.404 ppm la señal corresponde al átomo de carbono del grupo O-metilo en la función oxima, y por último en 11.539 y 10.840 ppm corresponden a carbonos de los dos grupos metilo de la cetoxima (12 y 9).

En el espectro de ¹³C de la dapd(OMe)₂, figura 6.14, se observa una señal en 156.055 ppm correspondiente a los átomos de carbono (1,5) que están enlazados al nitrógeno del anillo de la piridínico, los átomos de carbono (7, 10) tienen una señal a 153.311 ppm, y la señal a 136.406 ppm corresponde al átomo de carbono en posición orto al nitrógeno de la piridina (3). El desplazamiento a 62.386 ppm, muestran a los átomos de carbono de los dos grupos O-Metilo en la función oxima (14, 16) y por último la señal que absorbe a 11.014 ppm corresponde a los carbonos de los dos grupos metilo de la cetoxima (9, 12).

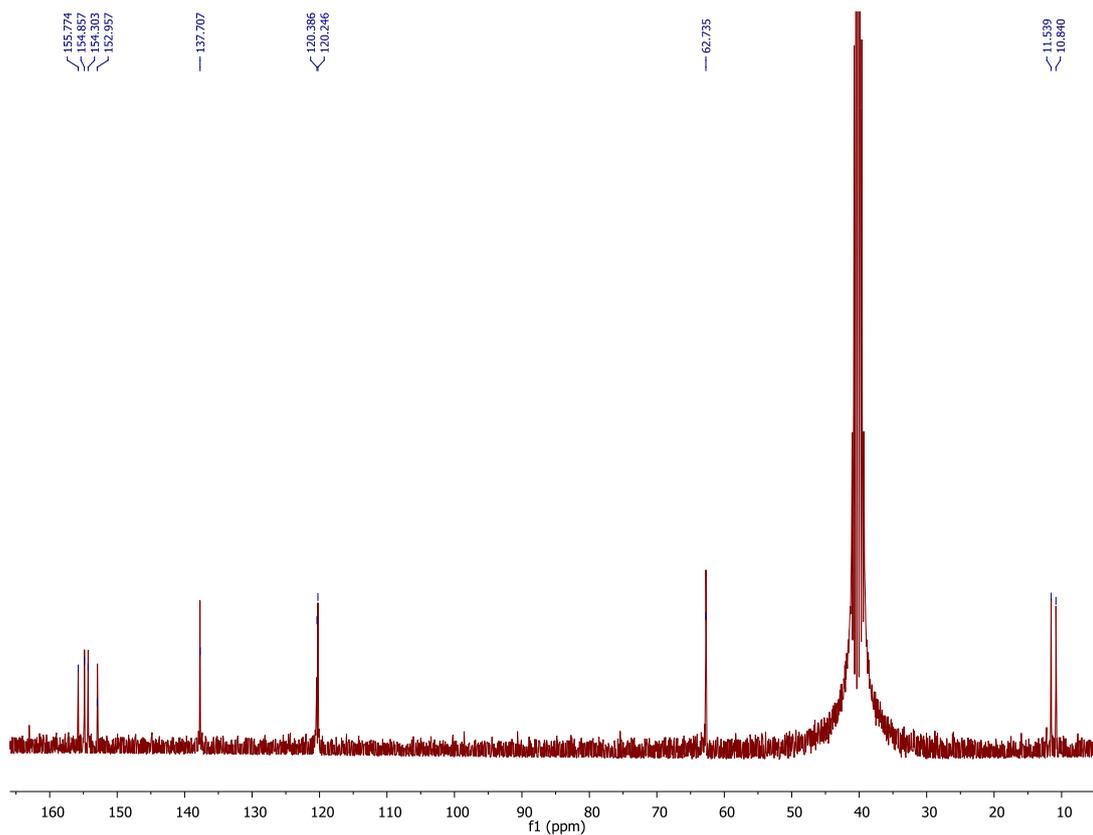


Figura 6.13. Espectro de RMN ^{13}C del ligante Hdapd(OMe) a temperatura ambiente.

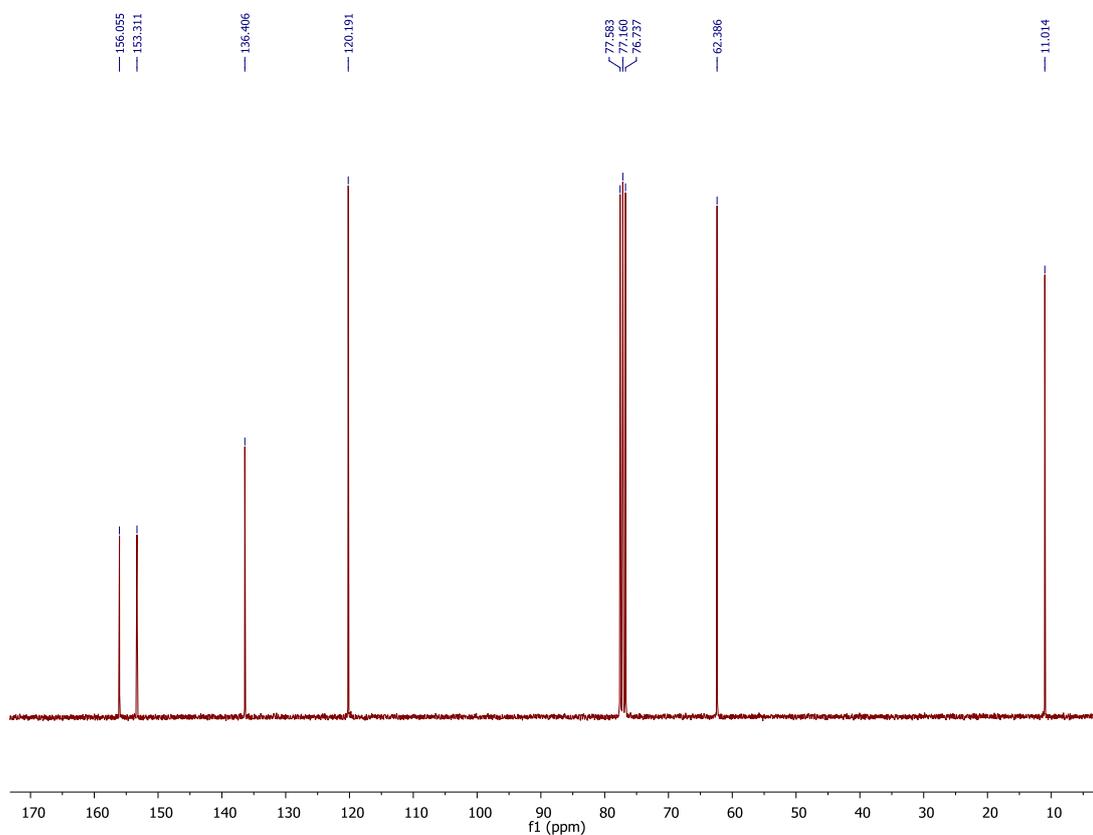


Figura 6.14. Espectro de RMN ^{13}C del ligante dapd(OMe) $_2$ a temperatura ambiente.

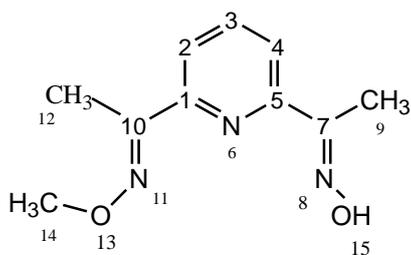


Figura 6.15:Asignación de las señales RMN ¹³C para la Hdapd(OMe)

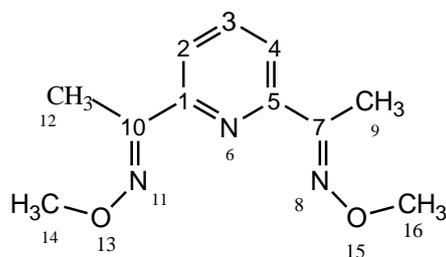


Figura 6.16:Asignación de las señales RMN ¹³C para la dapd(OMe)₂

Las señales que se han asignado se muestra a continuación en la tabla 6.6.

Tabla 6.6 Desplazamientos químicos para el espectro de RMN-¹³C de los compuestos dapd(OMe)₂ y Hdapd(OMe), en CDCl₃

	Carbono No.	δ ppm
dapd(OMe)₂		
	1,5	156.055
	7,10	153.311
	3	136.406
	2,4	121.191
	14,16	62.386
	9,12	11.014
Hdapd(OMe)		
	7	155.774
	5	154.857
	1	154.303
	10	152.957
	3	137.707
	2,4	120.31
	14	62.403
	12	11.539
	9	10.840

Por lo tanto, de acuerdo a estos resultados anteriores, se puede concluir que se han obtenido los ligantes dapd(OMe)₂ y Hdapd(OMe).

7. Determinación del valor de pK_a de los ligantes Hdapd(OMe) y dapd(OMe)₂

El valor de pK_a de los ligantes Hdapd(OMe) y dapd(OMe)₂ fueron determinados mediante titulaciones espectrofotométricas UV-Vis para las que se midió el pH en cada punto de la titulación en que se tomó un espectro. Se utilizó este método porque la solubilidad de los compuestos en 30% de DMSO acuoso impide tener concentraciones mayores a milimolares necesarias para hacer titulaciones potenciométricas, y por otro lado porque los espectros electrónicos en disolución son sensibles a los cambios de pH además de que ambos ligantes tienen un coeficiente de extinción molar que nos permite tener valores de absorbancia cercanos a 1 a concentraciones del orden 0.1 mM, y que son condiciones cercanas a las condiciones usadas en los experimentos de cinética. El experimento se realizó en dos partes. La primera en un intervalo de pH entre 1.0 y 3.0 para determinar el pK_a del protón del nitrógeno de la piridina ya que generalmente es muy ácido (pK_a de la piridina, 5.4) para ambos ligantes y la otra parte en el intervalo de pH entre 8.0 a 12.0 para el pK_a de la oxima Hdapd(OMe), el cual se esperaba muy básica por similitud con otras piridín oximas.

La primera parte de la titulación se realizó por la adición en pequeñas cantidades de NaOH 2.0 M a 25 mL de las respectivas disoluciones 0.1 mM de Hdapd(OMe) y dapd(OMe)₂ a pH inicial 1.0 usando como electrolito soporte cloruro de tetrametilamonio para ajustar la fuerza iónica a una concentración 10 mM. El cambio total en el volumen no fue mayor al 1.5%. A continuación se muestran algunos espectros de la titulación de la oximas dapd(OMe)₂ y Hdapd(OMe), figuras 7.1 y 7.2.

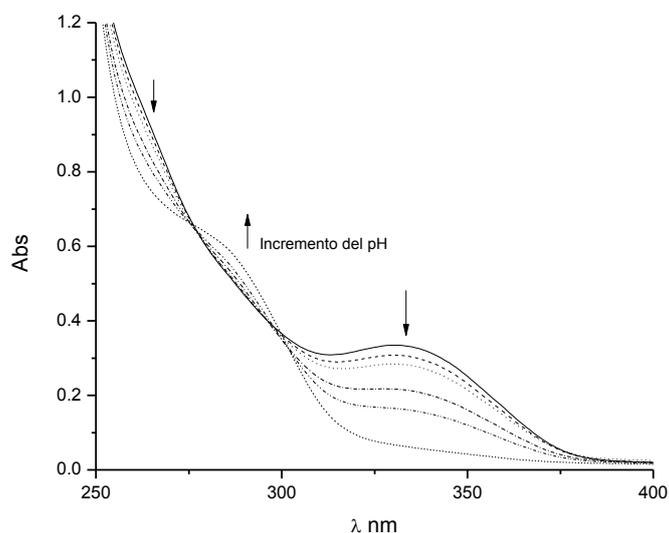


Figura 7.1 Titulación espectrofotométrica de Hdapd(OMe) 0.1 mM en 30% de DMSO acuoso, 10 mM Me₄NCl, 25°C, en el intervalo de pH de 1.0 a 2.7.

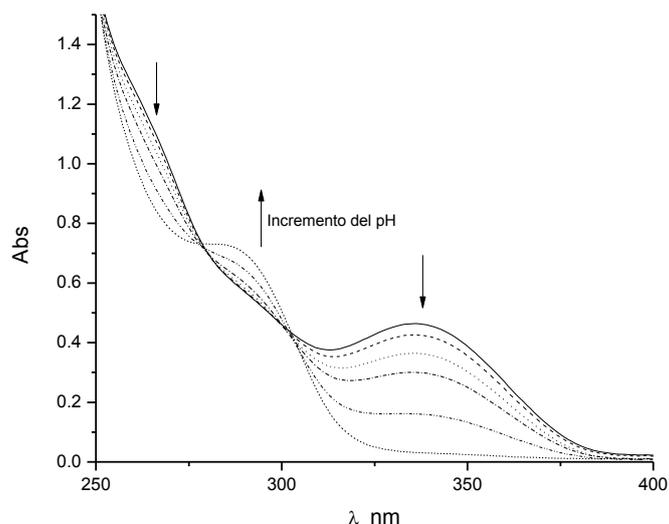
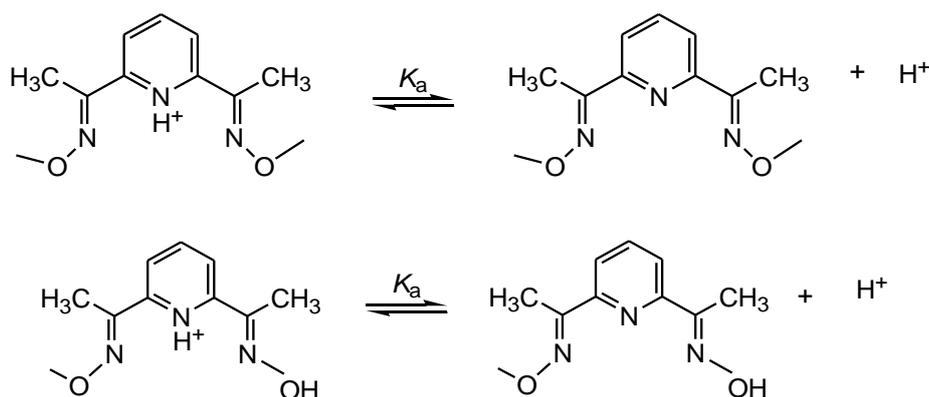


Figura 7.2 Titulación espectrofotométrica de $\text{dapd}(\text{OMe})_2$ 0.1 mM en 30% de DMSO acuoso, 10 mM Me_4NCl , 25°C, en el intervalo de pH de 1.0 a 3.0.

Esta primera disociación ácida corresponde a los siguientes equilibrios:



Para determinar estas constantes de acidez, los datos se trataron primero en el programa *Microcal Origin*, en el que se hicieron ajustes no lineales a varias longitudes de onda empleando la ecuación 7.1 y se obtuvo una constante promedio para estas longitudes de onda. Posteriormente los datos se trabajaron en el programa *Hyperquad* haciendo el mismo tipo de ajuste simultáneamente a las 150 longitudes de onda comprendidas entre 250 y 400 nm para cada espectro, haciéndose la corrección para calibrar el electrodo en términos de la concentración de H^+ , empleando el valor de $\text{p}K_w$ determinado experimentalmente y usando como parámetros iniciales los valores previamente determinados en *Microcal Origin*.

Considerando el equilibrio de cada ligante, el balance de masas y la ley de Beer-Lambert, se puede deducir la ecuación 7.1, en donde $\varepsilon_o[A]_o$ es la absorbancia de la especie totalmente protonada y $\varepsilon_1[A]_o$ es la absorbancia de la especie neutra.

$$Abs = \frac{\varepsilon_o[A]_o + \varepsilon_1[A]_o \frac{K_1}{[H^+]}}{1 + \frac{K_1}{[H^+]}}$$

Ecuación. 7.1

Los valores de las absorbancias de la especie protonada y la constante de equilibrio se hallaron como parámetros de ajuste no lineal a la ecuación anterior a 286, 290 y 330 nm, usando los datos espectrofotométricos con corrección por el cambio de volumen. En la figura 7.3 se muestra un ejemplo del ajuste de los datos experimentales a la ecuación 7.1 para longitudes de onda 286 nm y 330 nm, correspondientes al ligante Hdapd(OMe). En todos los casos los ajustes a esta ecuación resultaron satisfactorios.

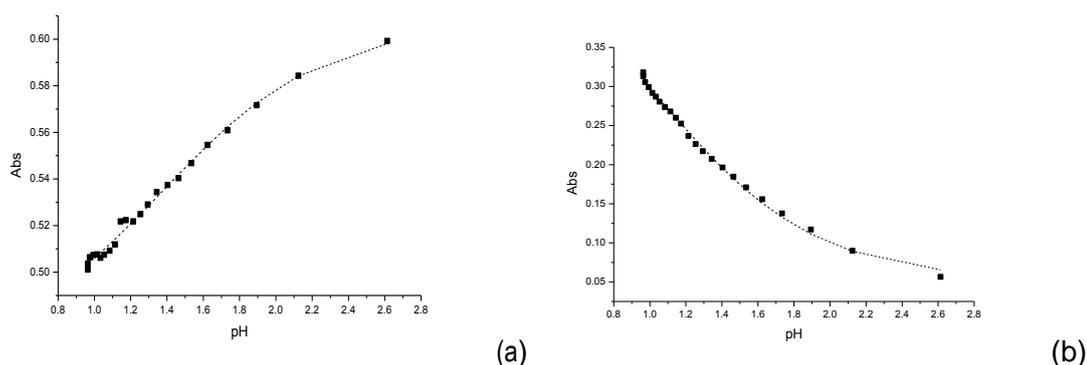


Figura 7.3 Ajuste de los datos de la titulación espectrofotométrica de Hdapd(OMe) 0.1 mM, Me₄NCl 10 mM en 30% de DMSO acuoso a 25°C, en el intervalo de pH 1.0 a 3.0 y longitudes de onda (a) 286 nm y (b) 330 nm. La línea punteada es el ajuste a la ecuación 7.1.

El resumen de los valores de pK_a se encuentra en las tablas 7.1 y 7.2, de donde el valor promedio del primer pK_a del ligante Hdapd(OMe) es de **1.30 ± 0.03**, y haciendo un análisis similar para la titulación espectrofotométrica de dapd(OMe)₂ se obtuvo un valor promedio del primer pK_a de **1.04 ± 0.02**.

Tabla 7.1 Valor del primer pK_a , de $H_2dapd(OMe)$ 0.1 mM, Me_4NCl 10 mM en 30% de DMSO acuoso a 25°C, en el intervalo de pH 1.0 a 3.0, evaluado a 286, 290 y 300 nm.

λ nm	$Abs_0 \pm ds^1$	Abs_1^2	$pK_a \pm ds$
286	0.46 ± 0.003	0.5013	1.38 ± 0.03
290	0.42 ± 0.002	0.4524	1.46 ± 0.03
330	0.51 ± 0.018	0.0565	1.05 ± 0.03
Promedio			1.03 ± 0.03
<i>Hyperquad</i>			1.187 ± 0.004

¹ Determinado como parámetro de ajuste

² Valor experimental de absorbancia de la especie desprotonada.

Tabla 7.2 Valor del primer pK_a , de $Hdapd(OMe)_2$ 0.1 mM, Me_4NCl 10 mM en 30% de DMSO acuoso a 25°C, en el intervalo de pH 1.0 a 3.0 evaluado a 286, 290 y 300 nm.

λ nm	$Abs_0 \pm ds^1$	Abs_1^2	$pK_a \pm ds$
286	0.47 ± 0.008	0.5927	1.02 ± 0.03
290	0.43 ± 0.006	0.5496	1.06 ± 0.02
330	0.71 ± 0.009	0.0318	1.04 ± 0.01
Promedio			1.04 ± 0.02
<i>Hyperquad</i>			1.076 ± 0.004

¹ Determinado como parámetro de ajuste

² Valor experimental de absorbancia de la especie desprotonada

Después, se hizo el análisis de los datos con el programa *Hyperquad*. La diferencia principal al emplear este programa es que emplea un método numérico para realizar iteraciones simultáneas a muchas longitudes de onda, por lo tanto es posible obtener un mejor valor de las constantes de equilibrio, sin embargo, es necesario tener valores adecuados para que las iteraciones converjan. Así, los valores determinados en *Origin* nos sirven por un lado como parámetros iniciales, y por otro lado, nos permiten analizar si es posible analizar los datos de acuerdo a un modelo sencillo o no, en cuanto a las especies que están considerando para ese equilibrio. En las figuras 7.4 y 7.5 se muestran ajustes realizados en *Hyperquad* para las mismas titulaciones, y los valores obtenidos aparecen al final de las tablas 7.1 y 7.2.

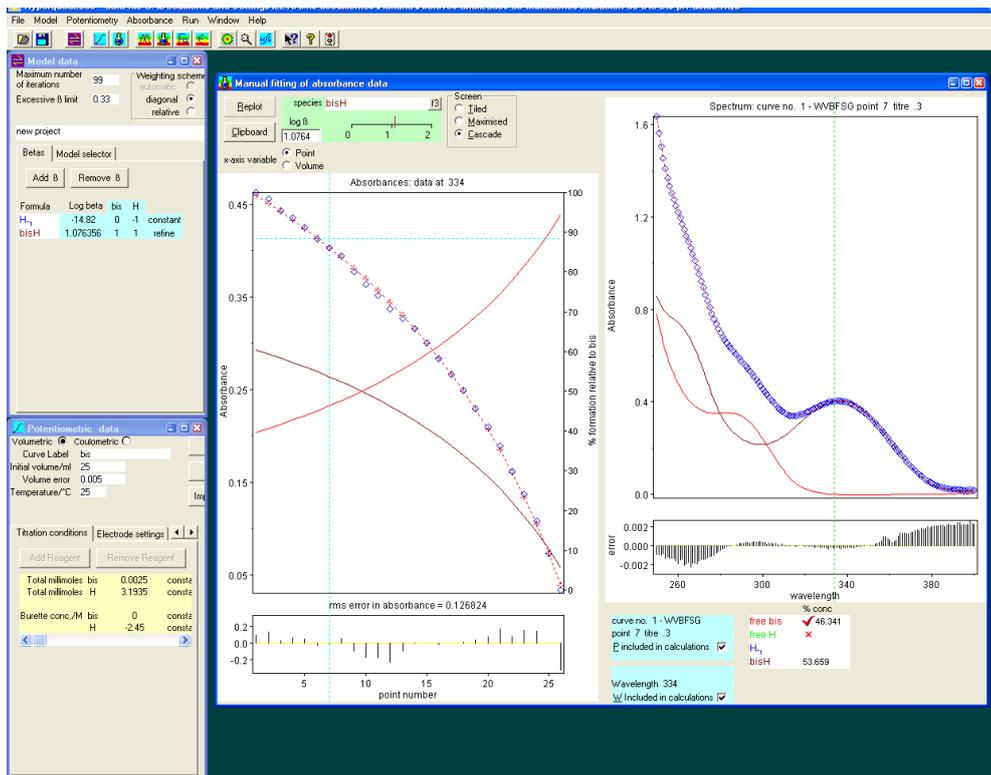


Figura 7.4. Curva de titulación de la disolución de Hdapd(OMe)₂ 0.1 mM, Me₄NCl 10 mM en 30% de DMSO acuoso a 25°C, a pH ácido. Ajuste en Hyperquad de los datos. El valor encontrado para Hdapd(OMe)₂ es de 1.076±0.004

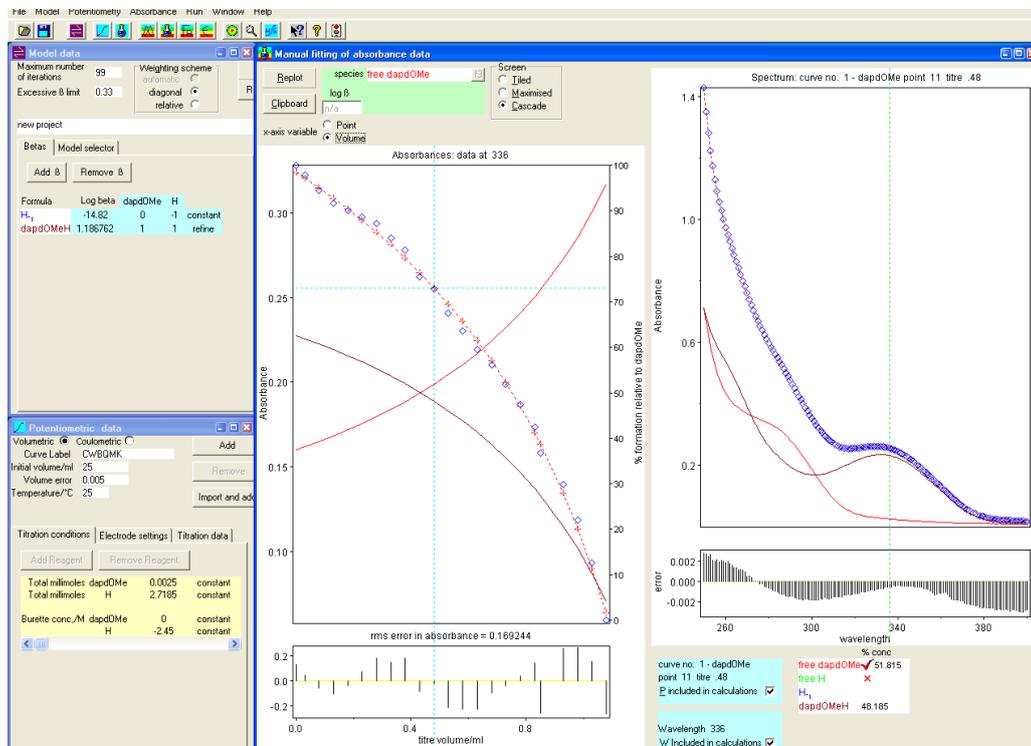


Figura 7.5 Curva de titulación de la disolución de H₂dapd(OMe) 0.1 mM, Me₄NCl 10 mM en 30% de DMSO acuoso a 25°C, a pH ácido. Ajuste en Hyperquad de los datos. El valor encontrado para H₂dapd(OMe) es de 1.187±0.004

Los valores de pK_a encontrados para los ligantes $Hdapd(OMe)_2$ y $H_2dapd(OMe)$ son atribuidos a la protonación del nitrógeno de la piridina y son comparativamente menores al de la piridina; este cambio no es debido a un efecto del medio, sino por efecto de los grupos sustituyentes que hacen este protón más ácido. En la tabla 2.1 (*vide supra*) se presentan valores de pK_a del nitrógeno piridínico para algunos derivados similares, en nuestro caso esperaríamos que la sustitución de uno o dos grupos metilo tuviera un efecto sobre la deslocalización por resonancia de los electrones no enlazantes del nitrógeno piridínico sobre la densidad electrónica y por lo tanto un efecto sobre la basicidad en la protonación del N del anillo de la piridina, al comparar los valores pK_a de algunas oximas como son la 2-piridin-aldoxima (2-PAO), 2,6 dialdehido piridín dioxima, 6-[(Metilamino)metil]-2-[1-hidroximino)etil]piridina y ligante 4 (tabla 2.1) con los valores encontrados para los ligantes $Hdapd(OMe)_2$ y $H_2dapd(OMe)$ podemos ver que estos últimos son razonables.

Es importante señalar que entre pH 3.5 y pH 8.0, el espectro de UV-Vis no sufre ninguna modificación, por lo que en este intervalo de pH ambos ligantes existen en su forma neutra; a valores de pH básicos el espectro de $Hdapd(OMe)$ vuelve a presentar cambios, tal como se esperaba del siguiente equilibrio de protonación que involucra al anión oximato, por lo tanto la titulación en medio básico sólo se hizo para este ligante, que a diferencia del $dapd(OMe)_2$ sí puede generar el anión oximato en disolución. Esta titulación se realizó adicionando pequeños volúmenes de NaOH 50 mM en 30% de DMSO acuoso a 25 mL de disolución 0.1 mM de $Hdapd(OMe)$, usando como electrolito soporte cloruro de tetrametilamonio para ajustar la fuerza iónica a una concentración 10 mM en un intervalo de pH de 8.2 a 12.3. En la figura 7.6 se presentan algunos espectros de la $Hdapd(OMe)$ tomados en este intervalo de pH.

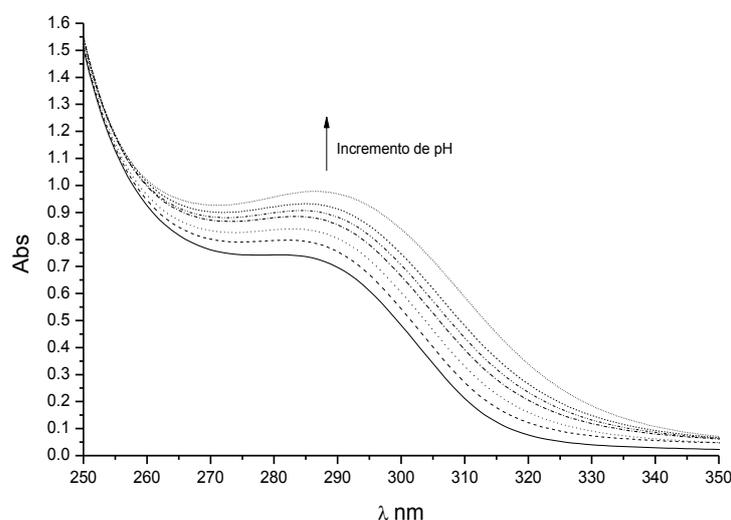
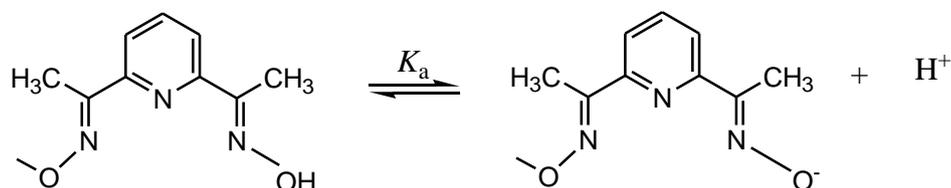


Figura 7.6 Titulación espectrofotométrica de $Hdapd(OMe)$ 0.1 mM, Me_4NCl 10 mM en 30% de DMSO acuoso a 25°C, en un intervalo de pH entre 8.2 y 12.3.

Como puede observarse, en el espectro a pH de 8.2 se observa una banda de absorción a 286 nm que al ir aumentando el pH aumenta en intensidad (cerca de uno y se desplaza hacia 294 nm, y corresponde a las especies protonada y desprotonada de la Hdapd(OMe), para las que se tiene el siguiente equilibrio:



Se hizo el ajuste no lineal empleando la ecuación 7.1 (que considera el equilibrio de la oxima Hdapd(OMe), el balance de masas y la ley de Beer-Lambert) a varias longitudes de onda, usando los datos espectrofotométricos con corrección por dilución, que en cualquier caso es menor al 10%. En la figura 7.7 se muestra un ejemplo del ajuste de los datos experimentales a la ecuación anterior para una longitud de onda a 280 nm, correspondientes al ligante Hdapd(OMe). A todas las longitudes de onda analizadas, 280, 285, 300, y 320 nm, los ajustes a esta ecuación resultaron satisfactorios. Los valores de pK_a calculados se encuentran en la tabla 7.3. El valor promedio del segundo pK_a del ligante Hdapd(OMe) es de 11.66 ± 0.01 .

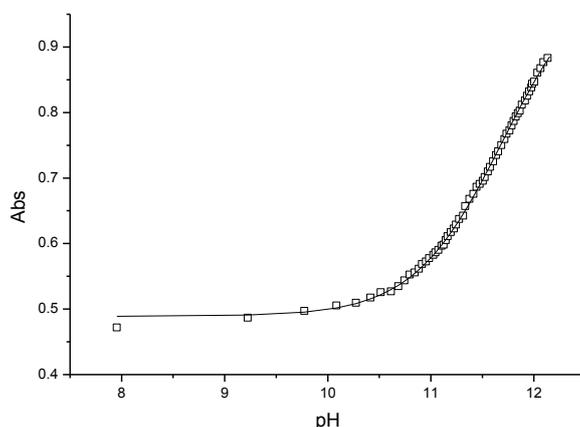


Figura 7.7. Ajuste de los datos de la titulación espectrofotométrica de Hdapd(OMe) 0.1 mM, Me_4NCl 10 mM en 30% de DMSO acuoso a 25°C, en un intervalo de pH entre 8.2 y 12.3, a una longitud de onda de 330 nm. La línea muestra el ajuste a la ecuación 7.1. El valor de pK_a de este ajuste es 11.66.

Tabla 7.3 Valor del segundo pK_a , de la Hdapd(OMe) 0.1 mM, Me_4NCl 10 mM en 30% de DMSO acuoso a 25°C, en el intervalo de pH 8.2 a 12.3 evaluado a 280, 285, 300 y 320 nm.

λ nm	$Abs_0 \pm ds^1$	Abs_1^2	$pK_a \pm ds$
280	0.75 ± 0.001	0.7320	11.62 ± 0.01
285	0.74 ± 0.001	0.7252	11.63 ± 0.01
300	0.48 ± 0.001	0.4719	11.69 ± 0.01
320	0.07 ± 0.0009	0.0657	11.72 ± 0.01
Promedio			11.66 ± 0.01
Hyperquad			11.82 ± 0.05

¹ Determinado como parámetro de ajuste

² Valor experimental de absorbancia de la especie desprotonada.

El valor encontrado para Hdapd(OMe) correspondiente al pK_a del grupo oximato analizando los datos obtenidos con *Hyperquad* es de **11.82 ± 0.05** (figura 7.8). Por comparación con lo encontrado en la literatura para otras piridín oximas, se esperaba que el valor de pK_a de la Hdapd(OMe) fuera mayor que 11; en particular, en el caso de la OXDAP los valores de pK_a reportados son de 11.3 y 11.5 en 24% de etanol acuoso (Yatsimirsky 1998).

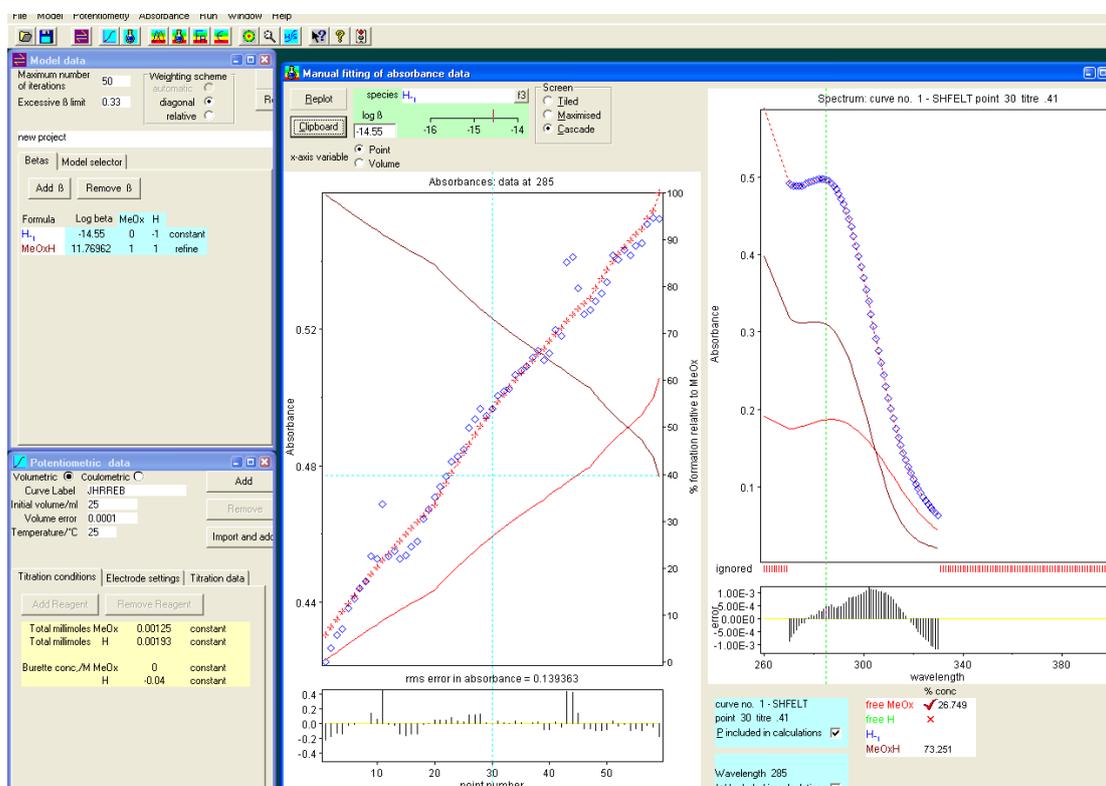
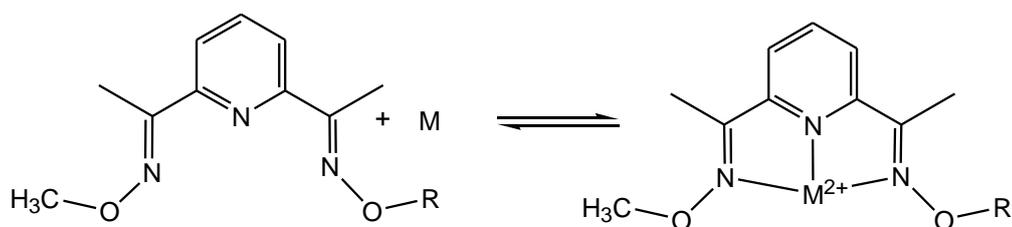


Figura 7.8 Curva de titulación de la disolución de Hdapd(OMe) 0.1 mM, Me_4NCl 10 mM en 30% de DMSO acuoso a 25°C, en función del pH. Ajuste en Hyperquad de los datos.

8. Constantes de formación de los complejos de Hdapd(OMe) con Cd(II) y Zn(II) en medio ácido

Se hicieron los estudios para medir las constantes de formación de los complejos de los ligantes Hdapd(OMe) y dapd(OMe)₂ con Cd(II) y Zn(II) mediante titulaciones por espectrofotometría UV-Vis y por RMN ¹H. Por espectrofotometría los estudios se hicieron titulando primero los ligantes con el catión metálico correspondiente a pH 5.0, en los cuales la especie que existe en disolución es el ligante neutro en ambos casos, llegando hasta un gran exceso del catión metálico. Todas las titulaciones se hicieron en el mismo medio, 30 % de DMSO acuoso con cloruro de tetrabutilamonio para mantener la fuerza iónica constante. Las titulaciones por RMN ¹H se hicieron en pequeños volúmenes (700 μL) empleando concentraciones milimolares de Hdapd(OMe) en un medio con 30% de DMSO deuterado en agua deuterada pero sin emplear el cloruro de tetrabutilamonio, para no tener interferencia con sus señales en RMN de protón, y se fue adicionando el catión metálico 1.0 M disuelto también en 30 % de DMSO deuterado en agua deuterada; un inconveniente encontrado es que los percloratos y nitratos de los cationes metálicos están hexahidratados y eso hace que la señal del agua aumente en intensidad y se ensanche en el transcurso de la titulación. Las titulaciones se hicieron por triplicado. Al igual que para la determinación de los valores de pK_a, se hizo primero el análisis de los datos en *Origin* a varias longitudes de onda y posteriormente se analizaron los datos en *Hyperquad*.

Dado que estas titulaciones se realizaron a pH 5 el nitrógeno de la piridina no está protonado y el ligante se encuentran en su forma neutra, por lo que se esperaría que se formen especies que incluyan el ligante neutro (L) y el catión metálico M(L)_n²⁺, a menos que el catión acidifique más de 7 órdenes de magnitud al ligante lo cual es poco probable con Zn(II) y con Cd(II) y concuerda con que en estas condiciones no se observa el desplazamiento batocrómico de la banda del ligante, como en el caso de la titulación del ligante en medio básico cuando se desprotona el ion oximato. El que en su caso más simple corresponde a una estequiometría 1:1 y los equilibrios correspondientes serían:



R= H, Me

M = Cd(II), Zn(II)

En las figuras 8.1 y 8.2 se muestran los espectros correspondientes a las titulaciones para el ligante Hdapd(OMe) con Cd(II) y con Zn(II) en las cuales se varió la concentración del metal en un intervalo entre 0.5 y 25 mM a una concentración de ligante en 0.1 mM a pH 5.0.

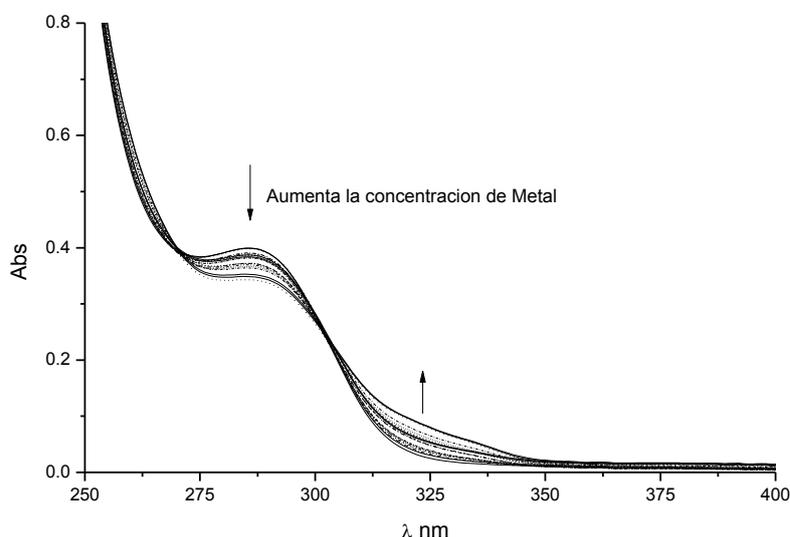


Figura 8.1 Espectros electrónicos de la disolución de Hdapd(OMe) 0.1 mM, Me₄NCl 10 mM en 30% de DMSO acuoso a 25°C, con la adición de Cd(ClO₄)₂ 0.5 M a pH 5.0.

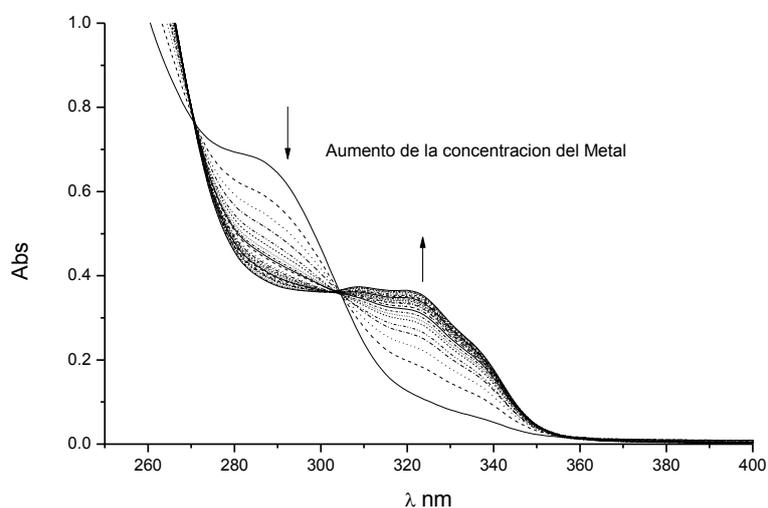


Figura 8.2 Espectros electrónicos de la disolución de Hdapd(OMe) 0.1 mM, Me₄NCl 10 mM en 30% de DMSO acuoso a 25°C, con la adición de Zn(ClO₄)₂ 0.5 M a pH 5.0.

El análisis de las titulaciones se hizo a varias longitudes de onda cercanas a los máximos de absorción, 282, 287, 292, 322, 327 y 332 nm. La primera aproximación se hizo empleando un modelo en el que se forma un complejo de estequiometría 1:1, ya que la presencia de los puntos isobésticos, sugiere que hay solamente dos especies en equilibrio en disolución.

Este equilibrio se puede expresar por medio de la **ecuación 8.1**



Considerando que a las longitudes de onda analizadas la contribución del catión metálico a la absorbancia es cero y trabajando con el cambio de la absorbancia de la disolución $Abs_{ML} - Abs_L$, se obtuvo la siguiente expresión para una cierta longitud de onda, en la que se considera la corrección por el balance de masa para el catión metálico.

Ecuación 8.2

$$\Delta Abs = Abs_L + 0.5 * \Delta \epsilon_{ML-L} * ([L]_0 + [M] + 1 / K_{ML} - (([L]_0 + [M] + 1 / K_{ML})^2 - 4 * [L]_0 * [M])^{0.5})$$

Donde

Abs_L = Absorbancia del ligante a esa longitud de onda

$\Delta \epsilon_{ML-L}$ = Diferencia de Absortividad molar del complejo y ligante

$[L]_0$ = Concentración del ligante

$[M]$ = Concentración del metal

K_{ML} = Constante de equilibrio

Con los datos de la concentración total de la sal del catión metálico, $[M(ClO_4)_2]_0$, en función de ΔAbs , se hizo un ajuste no lineal donde se considera la dilución tanto de la concentración del metal como la del ligante, tomando en cuenta lo anterior se obtuvo como parámetro de ajuste la constante de equilibrio, K_{ML} . Los resultados obtenidos para este ajuste se muestran en la figura 8.3 como ejemplo de los ajustes realizados y se resumen en la tabla 8.1 para Cd(II) y Zn(II) a varias longitudes de onda.

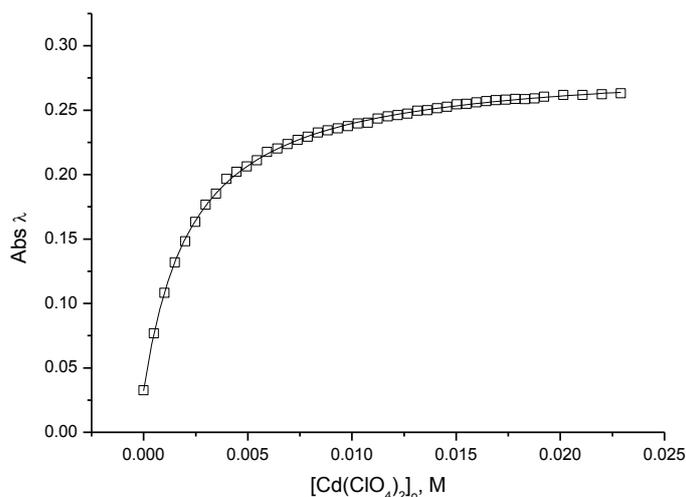


Figura 8.3. Curva de titulación de Hdapd(OMe) 0.1 mM a pH 5.0 con la adición de $Cd(ClO_4)_2$ 0.5 M, Me_4NCl 10 mM en 30% de DMSO acuoso a 25°C. La línea continua muestra el ajuste a la ecuación 8.2 a 327 nm.

Tabla 8.1 Constantes de formación de Hdapd(OMe) 0.1 mM con Cd(ClO₄)₂ y con Zn(ClO₄)₂ a pH 5.0, Me₄NCl 10 mM en 30% de DMSO acuoso a 25°C

Longitud de onda λ nm		Cd(ClO ₄) ₂ $K_{ML} \pm ds$	Zn(ClO ₄) ₂ $K_{ML} \pm ds$
282		389 \pm 7	391 \pm 7
287		403 \pm 6	407 \pm 5
292		419 \pm 5	433 \pm 4
322		435 \pm 5	435 \pm 4
327		443 \pm 5	444 \pm 5
332		451 \pm 5	457 \pm 4
	Promedio	423 \pm 5	423 \pm 5
	Log K_{ML}	2.62	2.62

Algo que llama la atención respecto a estos valores es que para ambos cationes metálicos, hay una ligera tendencia a aumentar el valor de la constante a medida que se incrementa la longitud de onda, y esto podría ser por la presencia de otro complejo de diferente estequiometría. Por esta razón, al hacer los ajustes con *Hyperquad* se consideraron otras estequiometrías, y finalmente, el modelo que mejor ajustó incluye la formación de complejos en proporciones metal:ligante tanto 1:1 como 1:2. En las figuras 8.4 y 8.5 se muestran estos ajustes. Los valores determinados se muestran en la tabla 8.2.

Los valores de la constante de formación son razonables, ya que no se esperarían grandes constantes de formación con el ligante neutro, podemos ver que al comparar estos valores con los reportados en la literatura (Mancin 2000, Yatsimirsky 1998) como son los complejos de Zn(II) con el ligante 4 y la oxima 6-[(Metilamino)metil]-2-[1-hidroximino)etil]piridina o el complejo de Cd (II) con el ligante OXDAP los valores obtenidos con anterioridad son razonables.

Por otro lado, podemos ver que, las constantes calculadas considerando un solo complejo son muy cercanas a las constantes correspondientes cuando se considera otra estequiometría, sin embargo el ajuste en *Hyperquad* es mejor. Por su parte, los valores de las constantes para el Cd(II) y Zn(II) con el ligante protonado se parecen mucho aunque comparando los complejos de la misma estequiometría son un poco más estables los de Zn(II) 1:1 y los de Cd(II) 1:2.

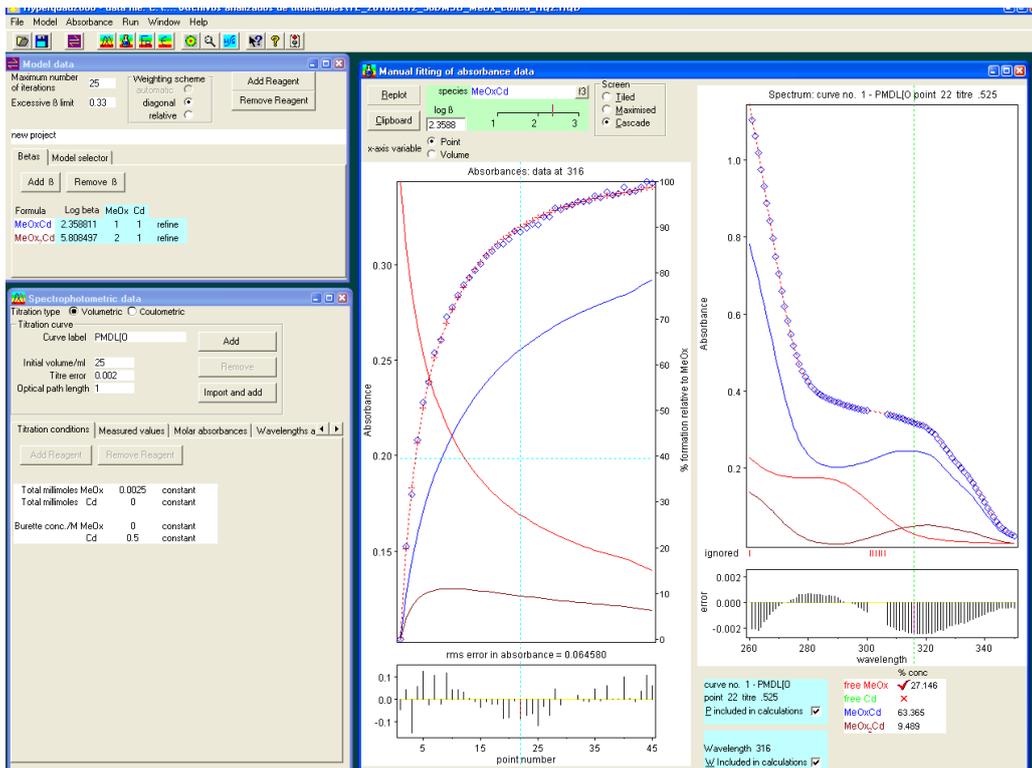


Figura 8.4. Curva de titulación de la disolución de Hdapd(OMe) 0.1 mM, Me_4NCl 10 mM en 30% de DMSO acuoso a 25°C, con la adición de $\text{Cd}(\text{ClO}_4)_2$ 0.5 M a pH 5.0. Ajuste en Hyperquad de los datos.

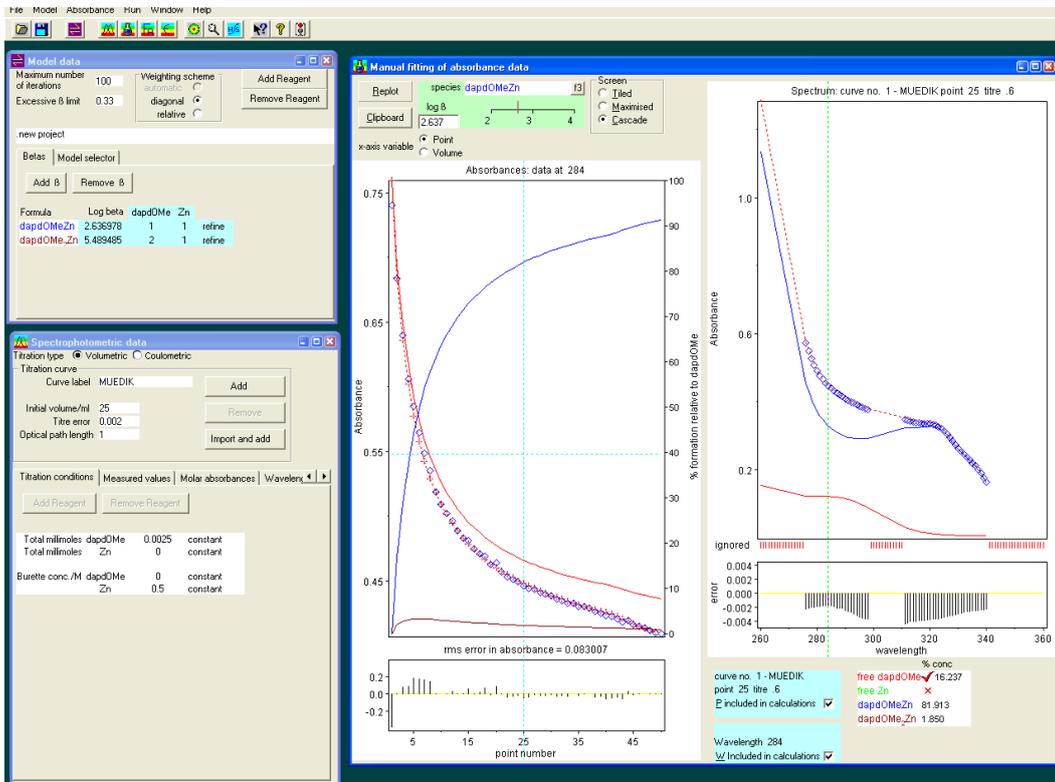


Figura 8.5. Curva de titulación de la disolución de Hdapd(OMe) 0.1 mM, Me_4NCl 10 mM en 30% de DMSO acuoso a 25°C, con la adición de $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$ 0.5 M a pH 5.0. Ajuste en Hyperquad de los datos.

Tabla 8.2. Logaritmos de las constantes de formación acumulativas a pH 5.0 para Hdapd(OMe) y $M(\text{ClO}_4)_2$

Especie	Log β	Log K_{ML}
$\text{Cd}(\text{Hdapd}(\text{OMe}))$	2.36 ± 0.04	2.62 ± 0.74
$\text{Cd}(\text{Hdapd}(\text{OMe}))_2$	5.81 ± 0.04	
$\text{Zn}(\text{Hdapd}(\text{OMe}))$	2.64 ± 0.01	2.62 ± 0.69
$\text{Zn}(\text{Hdapd}(\text{OMe}))_2$	5.49 ± 0.02	

Para el ligante Hdapd(OMe) se realizaron titulaciones por RMN ^1H con Cd(II) y con Zn(II), en concentraciones del orden de 1 mM, las cual nos permitieron observar que cuando se adicionan los cationes metálicos hay un desplazamiento de las señales tanto en los protones aromáticos del anillo de piridina como en los protones de los grupos metilos, por lo que es posible afirmar que hay una interacción entre el ligante y los cationes metálicos que corresponde a la formación de uno o más complejos en disolución. En la figura 8.6 se muestra la parte alifática de los espectros de RMN ^1H para el ligante Hdapd(OMe) 1.5 mM correspondiente a la adición de 10 equivalentes de $\text{Cd}(\text{ClO}_4)_2$. Lo primero que se observa es que las señales de los protones se desplazan en esta mezcla de disolventes (30% DMSO- d_6 en agua deuterada) con respecto al cloroformo. Con la adición del catión metálico, las señales laterales correspondientes a los metilos se van desplazando hacia campo bajo conforme aumenta la concentración del catión metálico. Por ejemplo las señales de 2.18 ppm dan la de 2.27 y las de 3.8 dan la de 3.9 ppm en presencia del catión metálico Cd(II). En la figura 8.6 se muestran los espectros de ^1H RMN para la titulación de Hdapd(OMe) con Cd(II), y en la figura 8.7 se muestran los desplazamientos de los protones metilénicos en función de la concentración de Cd(II) adicionado.

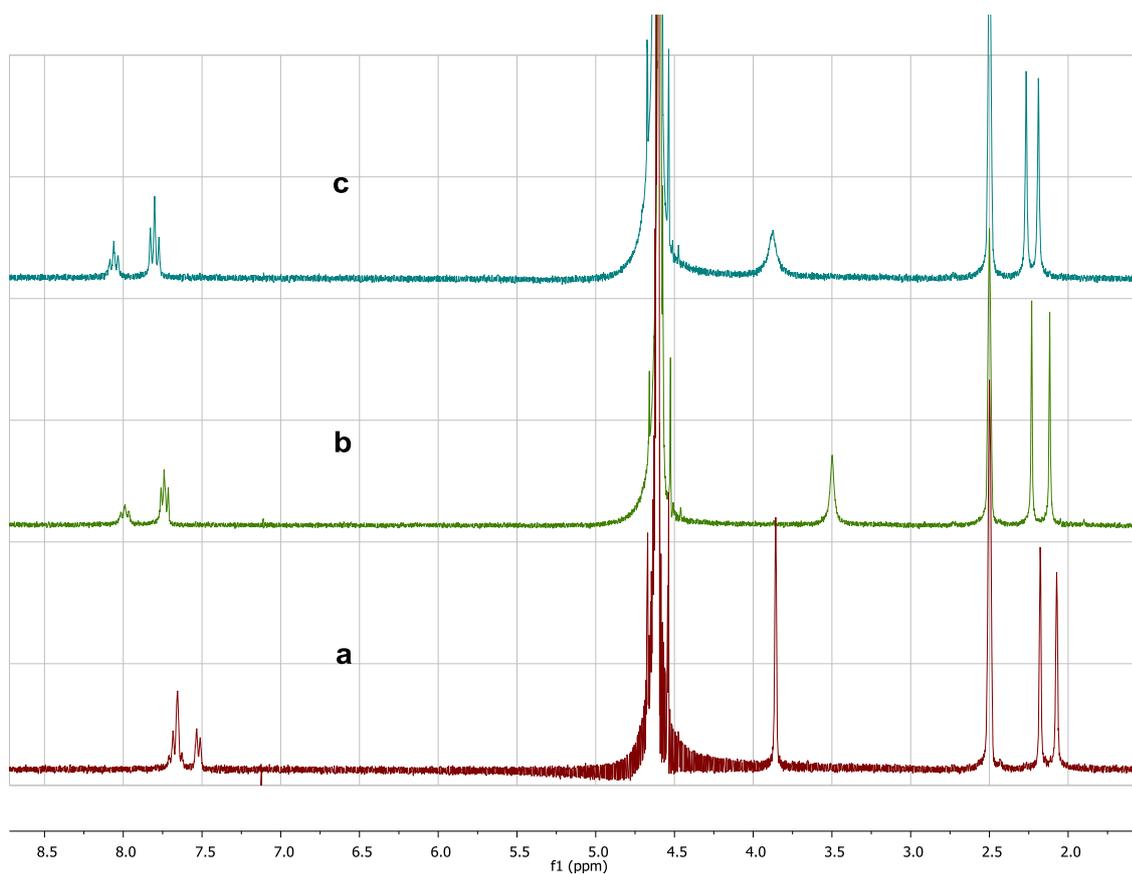


Figura 8.6 Espectros de RMN ^1H de Hdapd(OMe) 1.5 mM en 30% DMSO- d_6 en agua deuterada. Protones de los grupos metilos de (a) el ligante 1.5 mM (b) con la adición de 1.4mM de $\text{Cd}(\text{ClO}_4)_2$, (c) con la adición de 4.2 mM de $\text{Cd}(\text{ClO}_4)_2$.

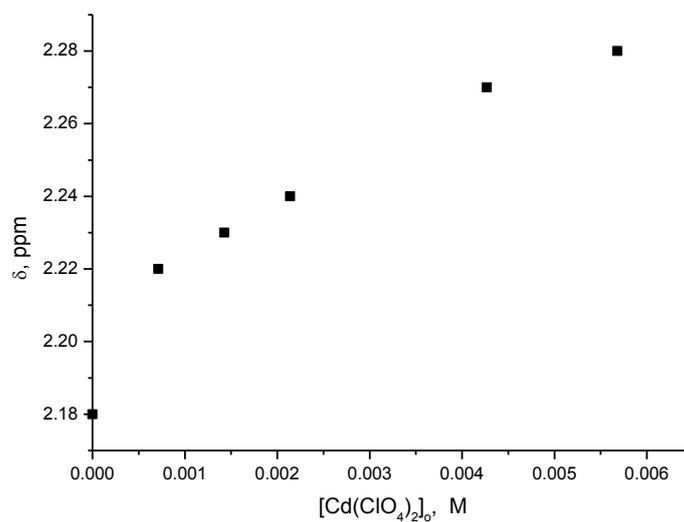


Figura 8.7. Cambio en el desplazamiento químicos del metilo en función de la concentración del metal, formación del complejo de Hdapd(OMe) $_2$ 1.5mM con $\text{Cd}(\text{ClO}_4)_2$ 5.6mM.

Para la titulación por RMN ^1H del ligante Hdapd(OMe) con Zn(II) , aparecen señales para los metilos 11 y 8 de la figura 6.11, lo cual puede deberse a la presencia de diferentes conformaciones del ligante. Con la adición del catión metálico, las señales para los metilos 11 y 8 desaparecen y en su lugar aparece una sola señal desplazada como se observa en el espectro (figura 8.8). Otro desplazamiento que se observa al ir adicionando $\text{Zn(ClO}_4)_2$ son las señales correspondientes a los protones de la piridina que se desplazan de 7.637 ppm a 7.80 al añadirse más de 4 equivalentes de $\text{Zn(ClO}_4)_2$.

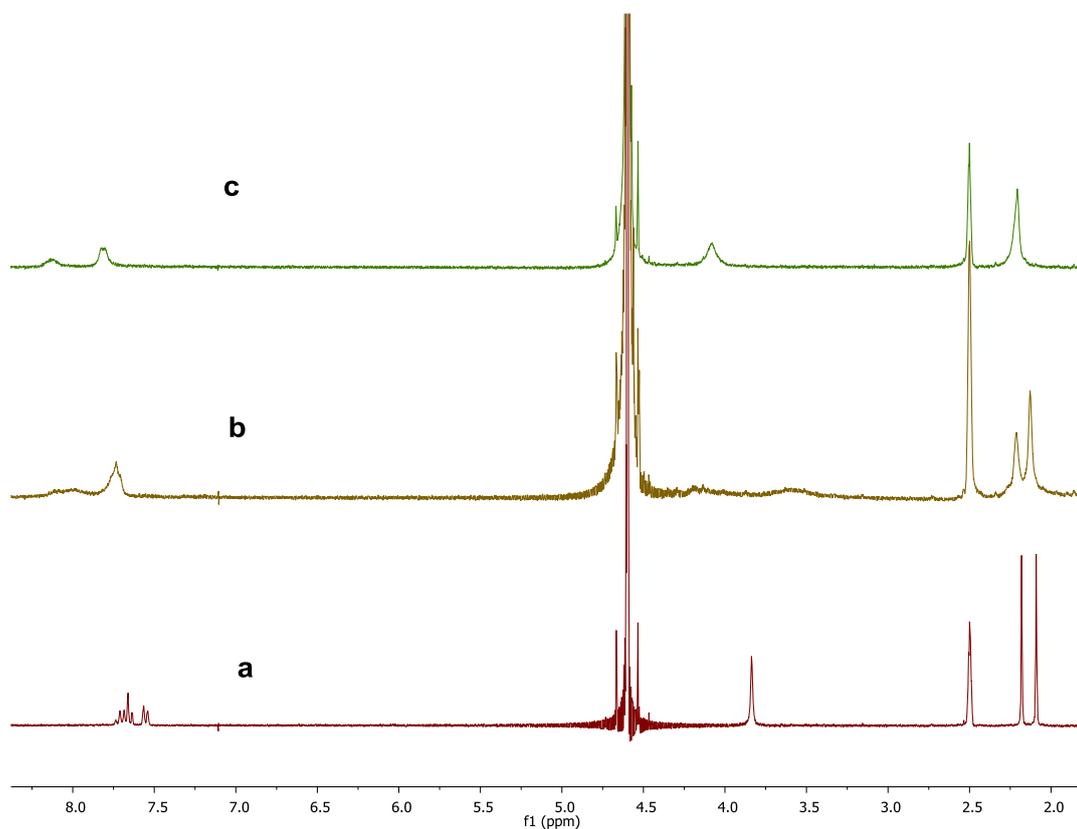


Figura 8.8 Espectros de RMN ^1H de Hdapd(OMe) 1.5 mM en 30% DMSO- d_6 en agua deuterada. Protones de los grupos metilos de (a) el ligante 1.5 mM (b) con la adición de 1.4mM de $\text{Zn(ClO}_4)_2$, (c) con la adición de 7.0 mM de $\text{Zn(ClO}_4)_2$.

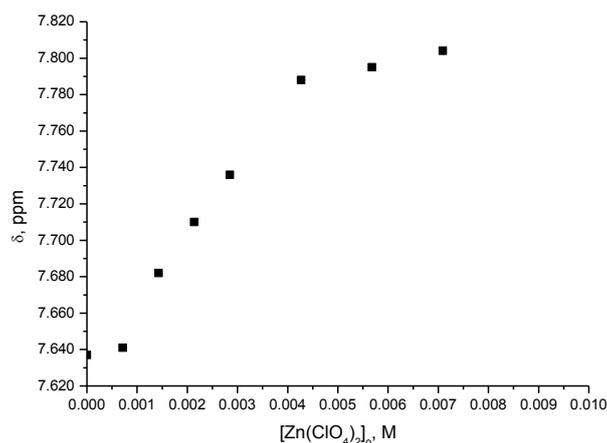


Figura 8.9. Cambio en el desplazamiento químicos de los protones de la piridina en función de la concentración del metal $Zn(ClO_4)_2$, formación del complejo de $Hdapd(OMe)_2$ 1.5mM con de $Zn(ClO_4)_2$ 7.0mM.

Cuando se realiza el análisis individual en *Origin* de los cambios en los desplazamientos químicos de las señales de cada uno de los metilos o de los protones de la piridina en función de la concentración del metal mediante un ajuste a una ecuación equivalente a la ecuación 8.2 pero adaptada para desplazamientos químicos con la finalidad de obtener la constante de formación del complejo, se logran obtener las constantes de formación, pero los valores así determinados tienen un gran error. Por esta razón, se buscó hacer un análisis simultáneo de los desplazamientos de todos los metilos y de los protones del anillo de la piridina en el programa *HyNMR*, que es análogo a *Hyperquad* pero emplea desplazamientos químicos en lugar de cambios en la absorbancia o en el pH de la disolución, figuras 8.10 y 8.11. El resultado nos muestra la formación de un complejo con relación metal:ligante 1:1 y logaritmos de las constantes de formación de 2.8 y 2.3 respectivamente para Zn(II) y Cd(II), sin embargo estos valores deben tomarse con reserva ya que el error en su determinación es grande debido a que las titulaciones constaron de pocas adiciones de los cationes metálicos y para que estos programas puedan refinar las constantes es necesario un número de puntos mucho mayor.

Sin embargo, si se comparan los logaritmos de estas constantes, que son aproximadas, con los determinados mediante espectrofotometría, se encuentra que son del mismo orden, por lo que proporcionan evidencia de que en las titulaciones espectrofotométricas efectivamente se está observando la formación de los correspondientes complejos.

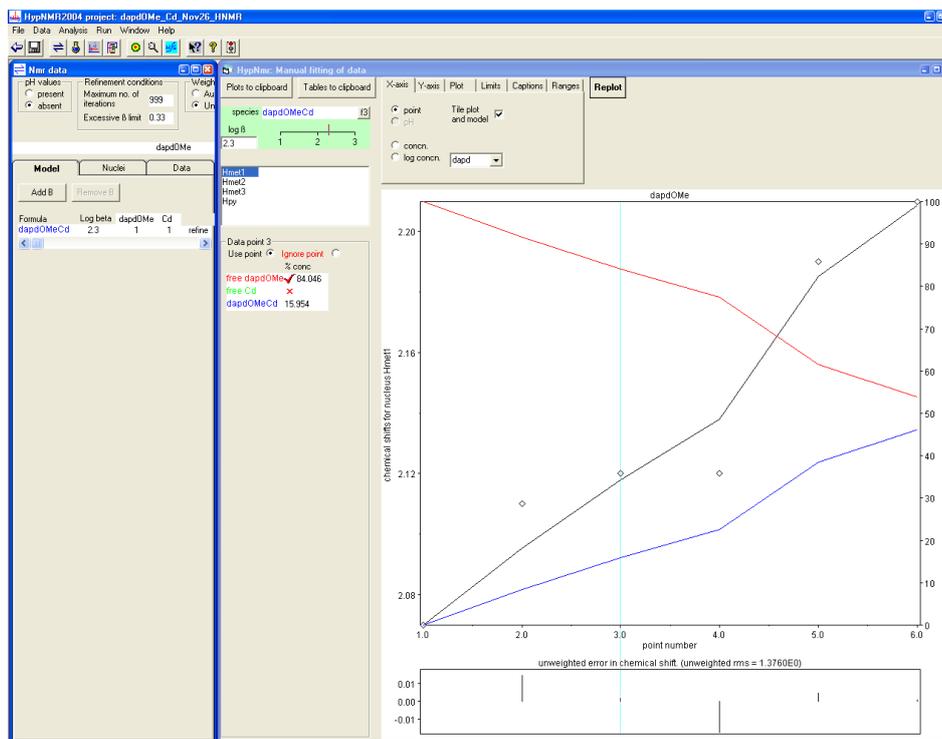


Figura 8.10. Cálculo de las constantes de formación del complejo de Hdapd(OMe) con Cd(II) en *HypNMR*. Los valores de los logaritmos de las constantes de formación acumulativas son 2.3 para Cd(Hdapd(OMe)).

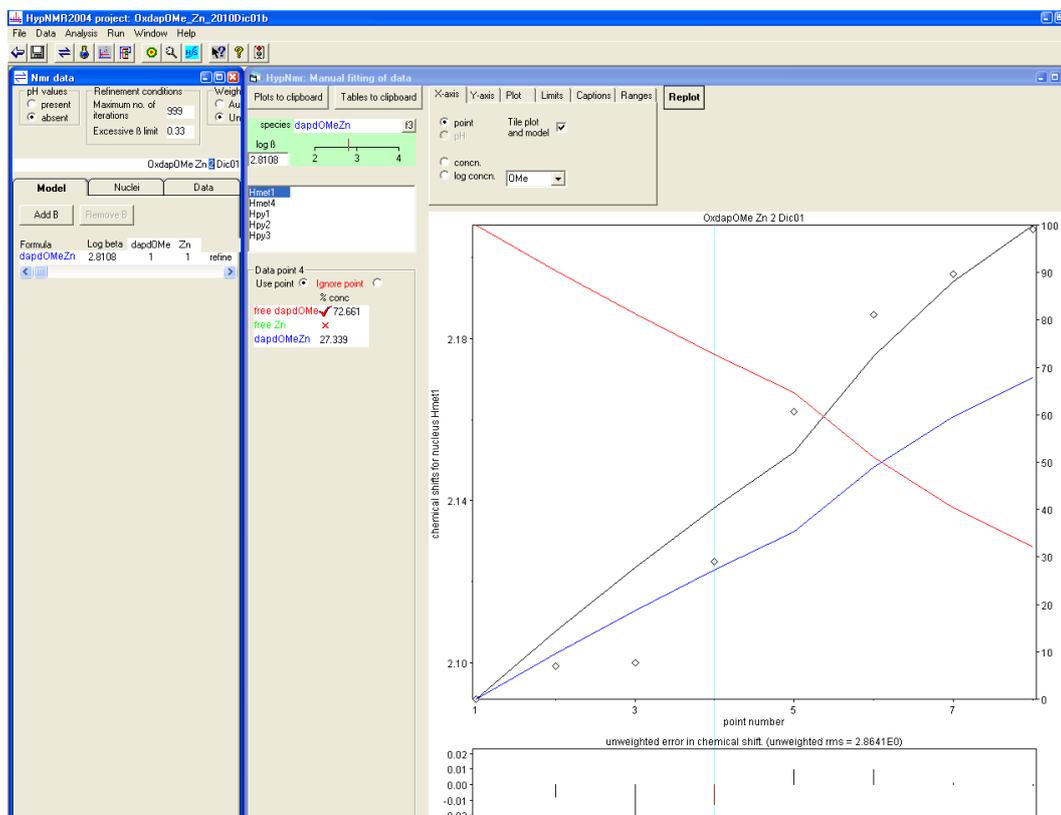


Figura 8.11. Cálculo de las constantes de formación del complejo de Hdapd(OMe) con Zn(II) en *HypNMR*. Los valores de los logaritmos de las constantes de formación acumulativas son 2.8 para Zn(Hdapd(OMe)).

9. Constantes de formación de los complejos de dapd(OMe)_2 con Cd(II) y Zn(II) en medio ácido

Las titulaciones de dapd(OMe)_2 con Zn(II) y Cd(II) se hicieron también por espectrofotometría y por RMN ^1H bajo las mismas condiciones que las de Hdapd(OMe) (*vide supra*). Las concentraciones empleadas de dapd(OMe)_2 también fueron 0.05 y 1.0 mM, y las de Cd(II) y Zn(II) hasta 24 mM a pH 5. Las figuras 9.1 y 9.2 muestran los espectros electrónicos obtenidos de la titulación de dapd(OMe)_2 con Cd(II) y Zn(II) .

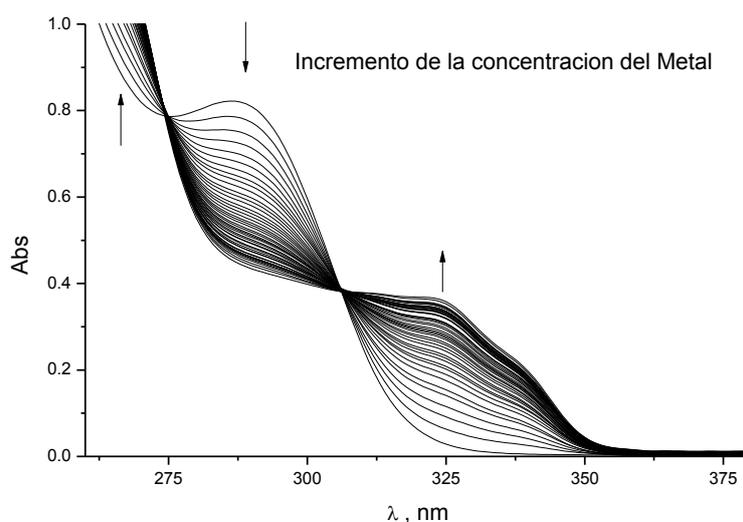


Figura 9.1 Espectros electrónicos de la disolución de dapd(OMe)_2 0.1 mM, Me_4NCl 10 mM en 30% de DMSO acuoso a 25°C, con la adición de $\text{Cd(ClO}_4)_2$ 0.5 M a pH 5.0.

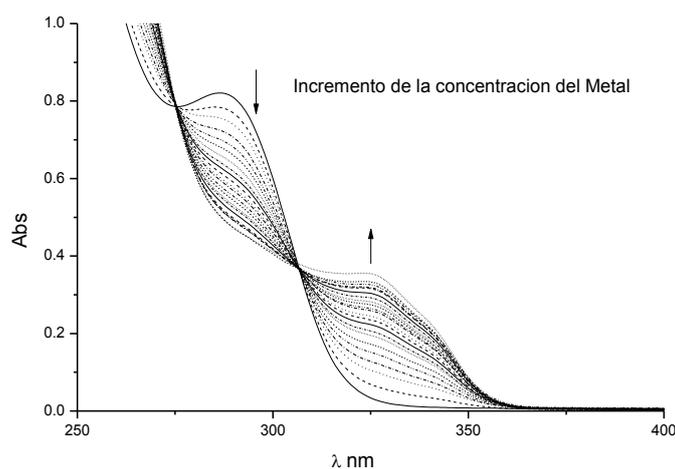


Figura 9.2 Espectros electrónicos de la disolución de dapd(OMe)_2 0.1 mM, Me_4NCl 10 mM en 30% de DMSO acuoso a 25°C, con la adición de $\text{Zn(ClO}_4)_2$ 0.5 M a pH 5.0.

Se analizaron los datos de absorbancia obtenidos a 282, 287, 292, 322, 327 y 332 nm en función de la concentración total del catión metálico y se realizó un ajuste no lineal con la ecuación 8.2 de donde se obtuvo como parámetro de ajuste la constante de equilibrio, K_{ML} a

cada longitud de onda. En la tabla 9.1 se resumen los valores determinados tanto en el ajuste individual como en *Hyperquad*, y en las figuras 9.3 a 9.6 se muestran ejemplos de estos ajustes con Cd(II) y con Zn(II).

Con los resultados obtenidos en esta parte podemos ver que, en estas condiciones, se forma un solo complejo 1:1 metal:ligante tanto en el caso del Cd(II) como del Zn(II), sin embargo la constante de formación, es dos veces mayor con Cd(II) que con Zn(II).

Tabla 9.1 Constantes de equilibrio de $\text{dapd}(\text{OMe})_2$ 0.1 mM con $\text{Cd}(\text{ClO}_4)_2$ y con $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$ a pH 5.0, Me_4NCl 10 mM en 30% de DMSO acuoso a 25°C

Longitud de onda λ nm		$\text{Cd}(\text{ClO}_4)_2$ $K_{\text{ML}} \pm ds$	$\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$ $K_{\text{ML}} \pm ds$
282		145 ± 5	72 ± 3
287		154 ± 4	77 ± 2
292		156 ± 4	80 ± 2
322		192 ± 3	81 ± 2
327		189 ± 3	83 ± 2
332		189 ± 3	85 ± 2
	Promedio	171 ± 4	80 ± 2
	Log K_{ML}	2.23	1.90
	Log β (<i>Hyperquad</i>)	2.229 ± 0.001	1.916 ± 0.001

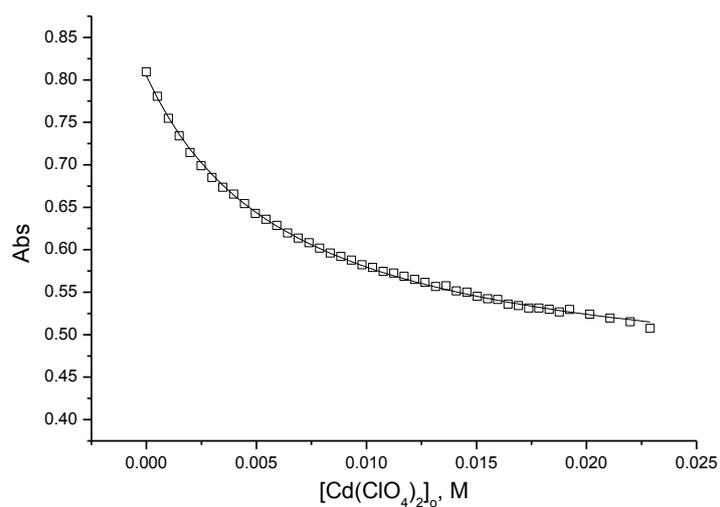


Figura 9.3. Curva de titulación de $\text{dapd}(\text{OMe})_2$ 0.1 mM a pH 5.0 con la adición de $\text{Cd}(\text{ClO}_4)_2$ 0.5 M, Me_4NCl 10 mM en 30% de DMSO acuoso a 25°C. La línea continua muestra el ajuste a la ecuación 8.2 a 287 nm.

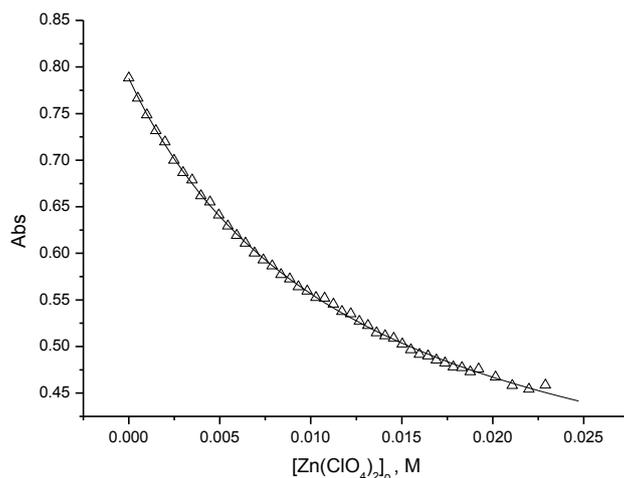


Figura 9.4 Curva de titulación de $\text{dapd}(\text{OMe})_2$ 0.1 mM a pH 5.0 con la adición de $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$ 0.5 M, Me_4NCl 10 mM en 30% de DMSO acuoso a 25°C. La línea continua muestra el ajuste a la ecuación 8.2 a 287 nm.

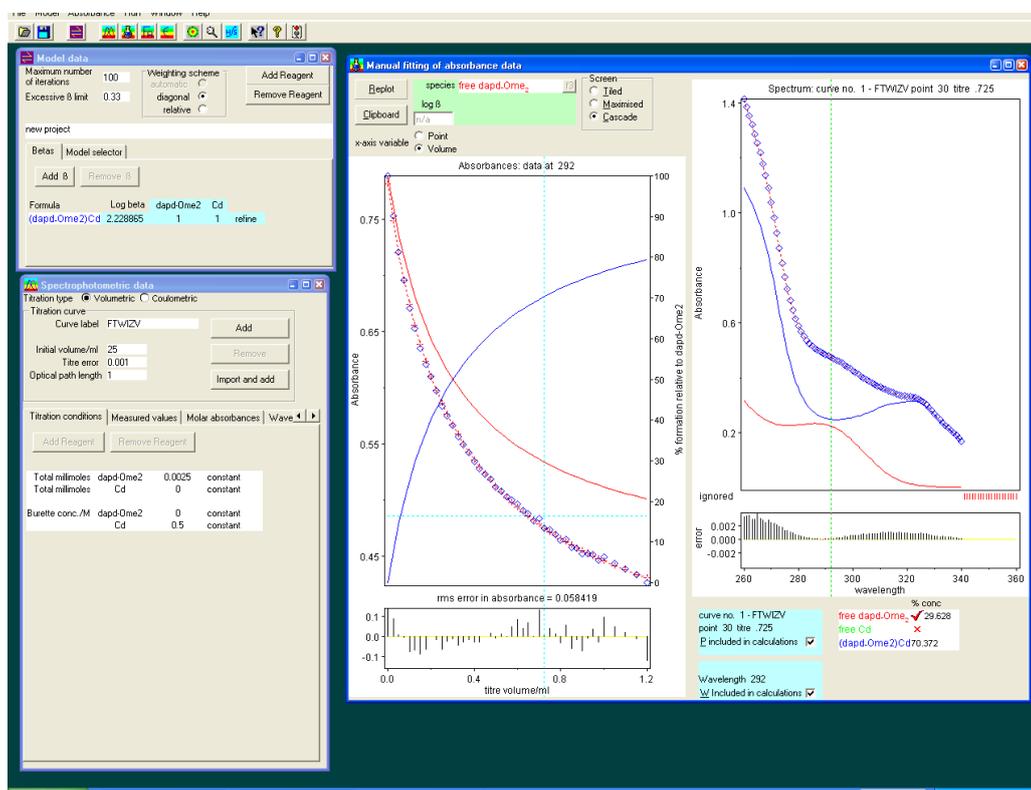


Figura 9.5. Curva de titulación de $\text{dapd}(\text{OMe})_2$ 0.1 mM, Me_4NCl 10 mM en 30% de DMSO acuoso a 25°C, con la adición de $\text{Cd}(\text{ClO}_4)_2$ 0.5 M. Ajuste de los datos en *Hyperquad*.

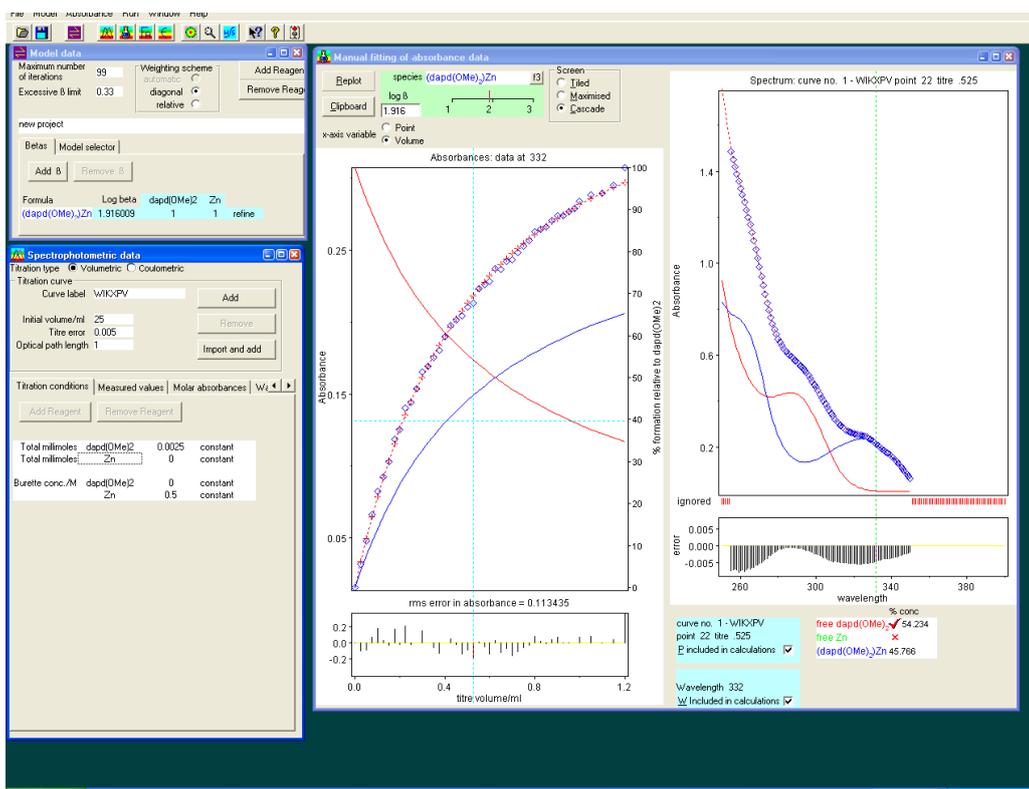


Figura 9.6. Curva de titulación de dapid(OMe)_2 0.1 mM, Me_4NCl 10 mM en 30% de DMSO acuoso a 25°C, con la adición de $\text{Zn(ClO}_4)_2$ 0.5 M. Ajuste de los datos en *Hyperquad*.

Para el ligante dapid(OMe)_2 también se realizaron titulaciones por RMN ^1H con Cd(II) y con Zn(II) , y aunque tienen el inconveniente de tener que hacerse en concentraciones bajas para resonancia (del orden de 1 mM), nos permiten observar que hay desplazamiento de las señales tanto en los protones aromáticos del anillo de piridina como en los protones de los grupos metilos, por lo que es posible hacer más evidente la formación del complejo. En la figura 9.7 se muestra la parte alifática de los espectros de RMN ^1H para el ligante dapid(OMe)_2 1.5 mM comparada con el espectro correspondiente a la adición de 10 equivalentes de $\text{Cd(ClO}_4)_2$. Lo primero que llama la atención es que las señales de los protones se ven desplazadas en 30% DMSO deuterado en agua deuterada con respecto al cloroformo, y que aparecen señales laterales para los metilos, lo cual puede deberse a la presencia de diferentes conformaciones del ligante en disolución; las señales pequeñas pueden ser a que hay complejos. Con la adición del catión metálico, las señales laterales desaparecen y en su lugar aparece una sola señal desplazada. Por ejemplo las señales de 2.227 y 2.180 dan la de 2.243 y las de 3.889 y 3.870 dan la de 3.900 en presencia del catión metálico.

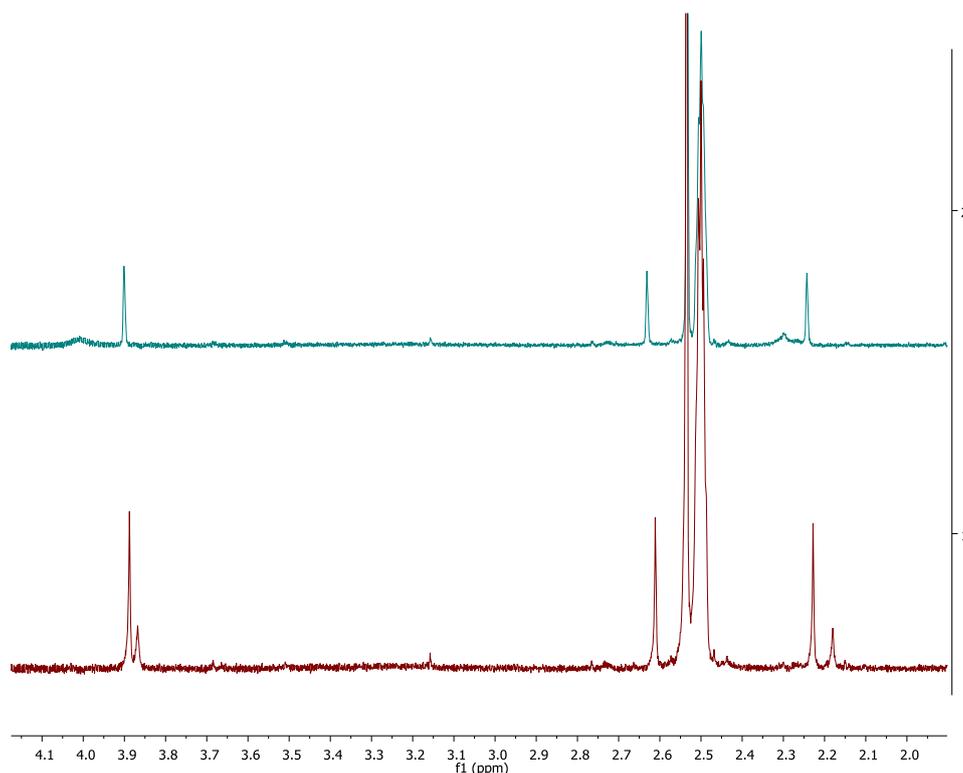


Figura 9.7 Espectros de RMN ^1H de $\text{dapd}(\text{OMe})_2$ 1.5 mM en 30% $\text{DMSO}-d_6$ en agua deuterada. Protones de los grupos metilos de (1) el ligante (2) el ligante con la adición de 10 equivalentes de $\text{Cd}(\text{ClO}_4)_2$.

Mediante el análisis individual de los cambios en los desplazamientos químicos de las señales de cada uno de los metilos o de los protones de la piridina en función de la concentración del metal mediante un ajuste a la ecuación 8.2, correspondiente a un modelo 1:1, adaptada para valores de desplazamientos químicos, es posible obtener las constantes de formación, pero a pesar de que el ajuste parece razonablemente bueno (figura 9.8) tienen un gran error, por ejemplo la constante con $\text{Cd}(\text{II})$ en este caso es de 13.5 ± 11.4 .

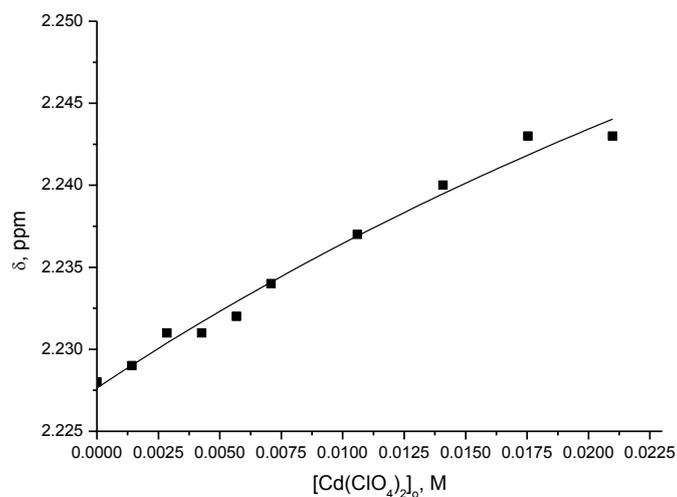


Figura 9.8. Cálculo de la constante de formación del complejo de $\text{dapd}(\text{OMe})_2$ con $\text{Cd}(\text{II})$. La línea muestra el ajuste a la ecuación 8.2 adaptada para RMN ^1H . El valor de la constante de formación así obtenido es de 13.49 ± 11.36 .

Sin embargo, cuando se realiza un análisis simultáneo de los desplazamientos de todos los metilos y de los protones del anillo de la piridina en el programa *HyNMR*, el resultado es mejor y el modelo que mejor ajusta es en el que se incluye la formación dos complejos con relaciones metal:ligante 1:1 y 1:2. Los valores obtenidos se muestran en la tabla 9.2. Los valores de las constantes de formación determinados para estos complejos son razonablemente cercanos a los determinados por espectrofotometría, para la estequiometría 1:1 a pesar de que las concentraciones son diferentes y el error es mayor en los valores determinados mediante RMN ^1H , la contribución de los complejos 1:2 es evidentemente mayor cuando aumenta la concentración total del metal y del ligante, y debería ser la razón por la cual no se observan en las titulaciones espectrofotométricas. Por otro lado, los valores de las constantes de formación con el primer ligante son iguales para ambos cationes metálicos, dentro de los límites del error, mientras que cuando se compara los complejos con dos ligantes la constante es mayor con Zn(II).

Tabla 9.2. Logaritmos de las constantes de formación acumulativas para $\text{dapd}(\text{OMe})_2$ y $\text{M}(\text{ClO}_4)_2$ determinadas mediante ^1H RMN.

Especie	Log β
$\text{Cd}(\text{dapd}(\text{OMe})_2)$	1.8 ± 0.3
$\text{Cd}(\text{dapd}(\text{OMe})_2)_2$	4.5 ± 0.3
$\text{Zn}(\text{dapd}(\text{OMe})_2)$	2.1 ± 0.3
$\text{Zn}(\text{dapd}(\text{OMe})_2)_2$	5.6 ± 0.3

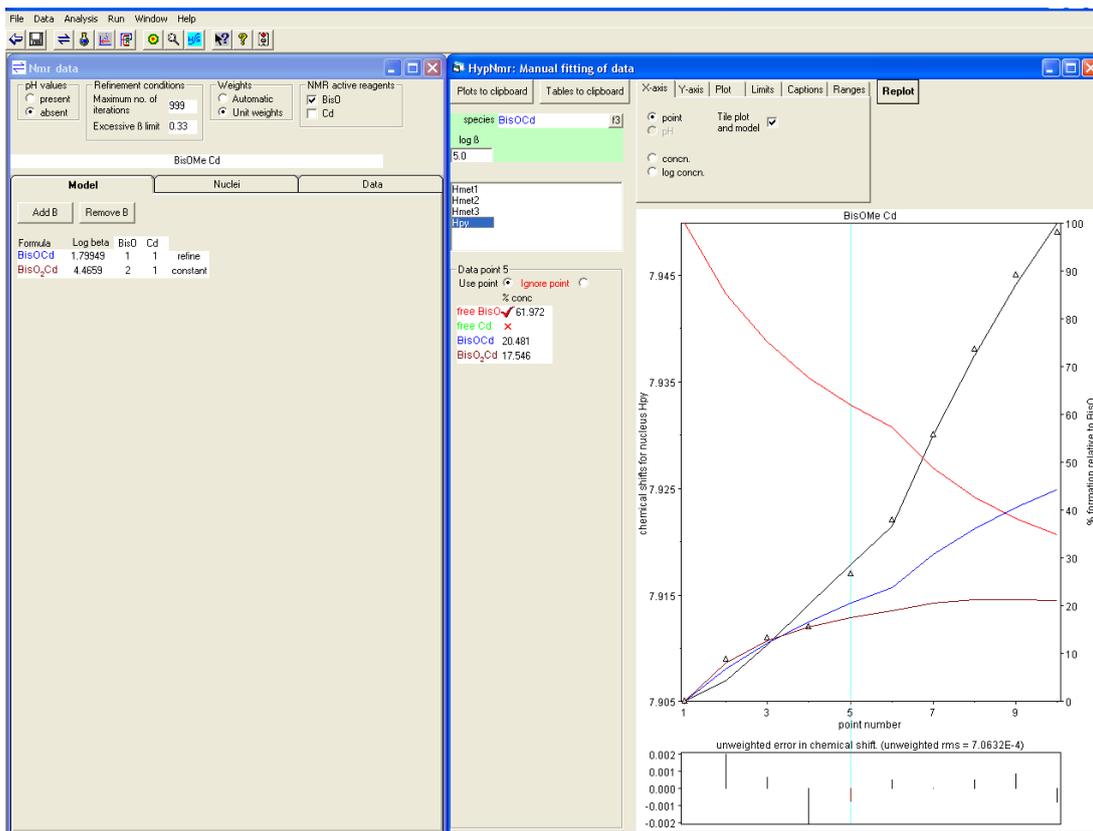


Figura 9.9. Cálculo de las constantes de formación del complejo de dapd(OMe)_2 con Cd(II) en *HyNMR*. Los valores de los logaritmos de las constantes de formación acumulativas son 1.8 ± 0.1 para $\text{Cd(dapd(OMe)}_2)_2$ y 4.5 ± 0.3 para $\text{Cd(dapd(OMe)}_2)_2$.

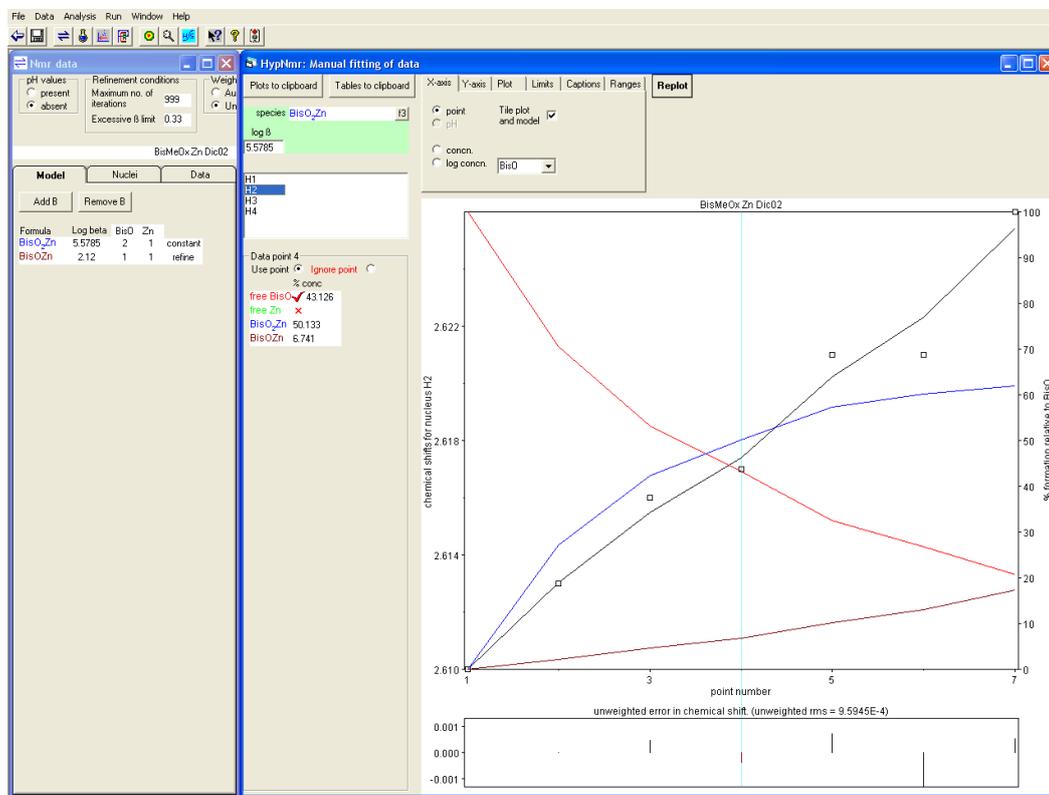


Figura 9.10 Cálculo de las constantes de formación del complejo de dapd(OMe)_2 con Zn(II) en *HyNMR*. Los valores de los logaritmos de las constantes de formación acumulativas son 2.2 ± 0.3 para $\text{Zn(dapd(OMe)}_2)_2$ y 5.4 ± 0.3 para $\text{Zn(dapd(OMe)}_2)_2$.

10. Determinación del valor de pK_a del grupo oximato en los compuestos de coordinación Hdapd(OMe) con Cd^{II} y Zn^{II}

Esta serie de experimentos se realizaron solamente para el ligante Hdapd(OMe). En medio moderadamente básico, por que el ligante dapd(OMe) no tiene el protón del grupo oximato y la posible desprotonación de una molécula de agua coordinada al catión metálico no induce un cambio en el espectro de UV-Vis ni en el de RMN H^1 . Las titulaciones se realizaron adicionando pequeños volúmenes de NaOH 10 mM en 30% DMSO a 25mL de disolución la cual contenía Hdapd(OMe) 0.1 mM, el catión metálico en relación metal:ligante 1:1, cloruro de tetrametilamonio para ajustar la fuerza iónica a una concentración 10 mM en una mezcla con 30% de DMSO acuoso. El intervalo de pH en el que se trabajó fue entre 5.0 a 8.5, evitando la precipitación de los hidróxidos de los cationes metálicos.

En la figura 10.1 y 10.2 se presentan algunos espectros de las titulaciones de las soluciones Hdapd(OMe) con $Cd(II)$ y $Zn(II)$. En ellos se observa que las dos bandas presentes al inicio se van incrementando conforme se adiciona la base.

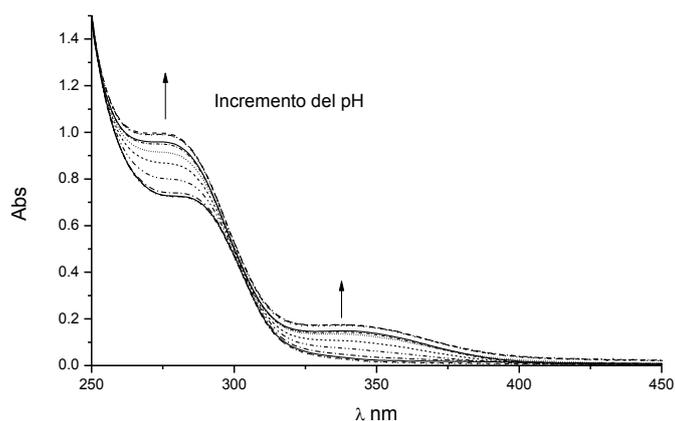


Figura 10.1. Espectros electrónicos de la disolución de Hdapd(OMe) y $Zn(ClO_4)_2$ 0.1 mM, Me_4NCl 10 mM en 30% de DMSO acuoso a 25°C, con la adición de NaOH 0.01 M.

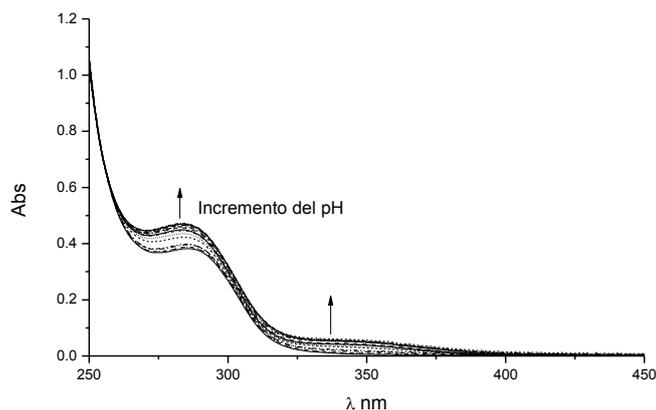


Figura 10.2. Espectros electrónicos de la disolución de $\text{Hdapsd}(\text{OMe})$ y $\text{Cd}(\text{ClO}_4)_2$ 0.1 mM, Me_4NCl 10 mM en 30% de DMSO acuoso a 25°C , con la adición de NaOH 0.01 M.

Primeramente, los datos obtenidos se ajustaron con la ecuación 7.1 para varias longitudes de onda, suponiendo que el cambio en el espectro se debe a la desprotonación del complejo metálico y que en disolución hay sólo dos especies, ligante con y sin metal, que absorben a estas longitudes de onda. Las figuras 10.3 a 10.6 muestran ejemplos gráficos de los ajustes obtenidos a 280 y 340 nm con $\text{Zn}(\text{II})$, y 285 y 340 nm con $\text{Cd}(\text{II})$.

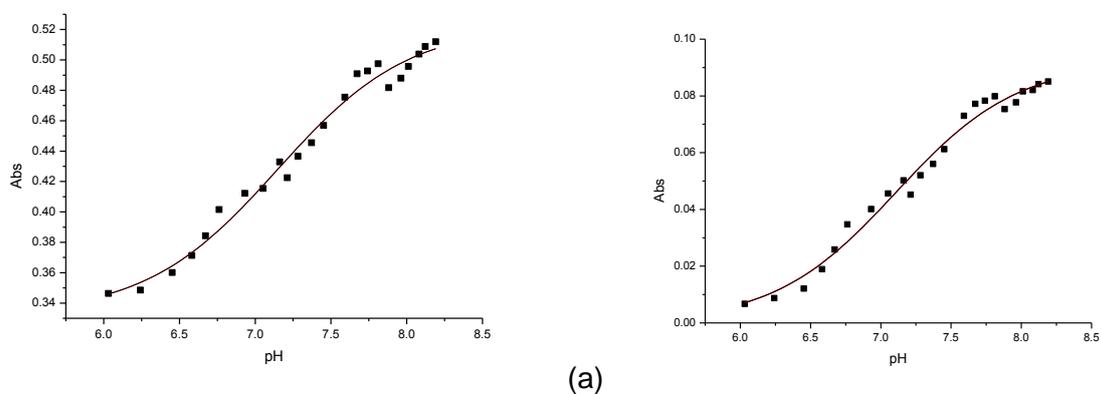


Figura 10.3 Ajuste no lineal para los datos de la titulación espectrofotométrica de la figura 10.1 (a) 280 nm y (b) 340 nm.

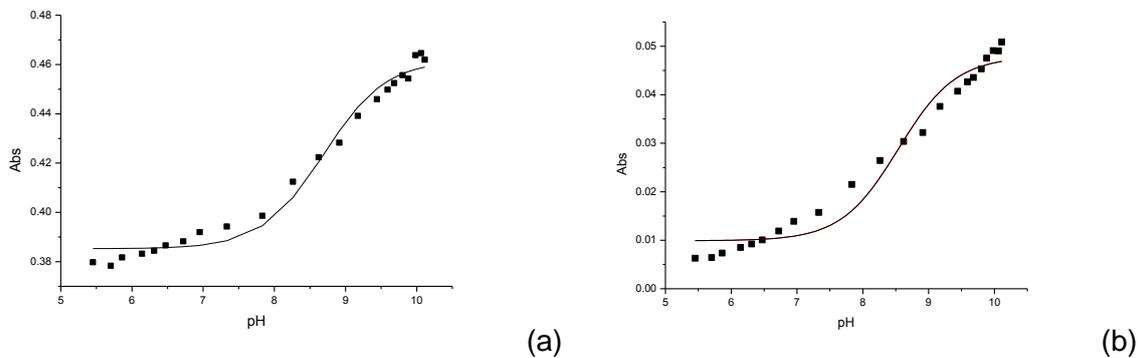


Figura 10.4 Ajuste no lineal para los datos de la titulación espectrofotométrica de la figura 10.2, (a) 285 nm y (b) 340 nm.

En el caso de Cd(II), los datos obtenidos no ajustan a un modelo simple 1:1, lo cual nos indica que debe haber otras especies presentes que no están consideradas. Por esta razón, los datos se analizaron en *Hyperquad*. El modelo que mejor se ajusta a los datos experimentales incluye las especies CdHdapdOMe, Cd(HdapdOMe)₂ y la especie Cd(dapdOMe), cuyos valores aparecen en la tabla 10.1. En el caso de Zn(II), cuando se hizo el análisis de los datos en *Microcal Origin* encontramos que ajustan razonablemente a un modelo 1:1, sin embargo, al hacer el análisis de los datos en *Hyperquad* es necesario considerar especies que contienen uno o dos ligantes por cada Zn(II) y los ligantes pueden estar protonados o desprotonados. A continuación en la tabla 10.1 se muestra el resumen de los logaritmos de las constantes de formación acumulativas (log β) para los complejos de Zn(II) y Cd(II) con los ligantes HdapdOMe y dapd(OMe)₂; en la tabla 10.2 se recalcularon las constantes para cada uno de los equilibrios planteados a partir de estos valores para mayor claridad.

Tabla 10.1. Logaritmos de las constantes de formación acumulativas (log β) para los complejos de Zn(II) y Cd(II) con dapdOMe y dapd(OMe)₂ en 30% de DMSO acuoso a 25°C y fuerza iónica 0.01 M.

Ligante	Especies	Log β	
		Cd(II)	Zn(II)
	pK _w	14.79	
dapdOMe			
	H ₂ dapdOMe	1.19	
	HdapdOMe	11.82	
	M(HdapdOMe)	14.18	14.94
	M(HdapdOMe) ₂	29.45	29.13
	M(dapdOMe)	6.48	7.19
	M(dapdOMe) ₂		12.35
dapd(OMe) ₂			
	Hdapd(OMe) ₂	1.08	
	M(dapd(OMe) ₂)	2.23	1.92

Todos los errores en los logaritmos de las constantes son menores a 0.1.

Tabla 10.2 Constantes de formación correspondientes a los compuestos de Zn(II) y Cd(II) con HdapdOMe y dapd(OMe)₂ en 30% DMSO acuoso, 25°C.

Equilibrios de los ligantes HdapdOMe y dapd(OMe)₂		pK_a	Log K_{ML}
H ₂ dapdOMe	\rightleftharpoons HdapdOMe + H ⁺	1.19	
HdapdOMe	\rightleftharpoons dapdOMe ⁻ + H ⁺	11.82	
Hdapd(OMe) ₂	\rightleftharpoons dapd(OMe) ₂ + H ⁺	1.08	
Cd ²⁺ + HdapdOMe	\rightleftharpoons Cd(HdapdOMe) ²⁺		2.36
Zn ²⁺ + HdapdOMe	\rightleftharpoons Zn(HdapdOMe) ²⁺		2.64
Cd ²⁺ + 2HdapdOMe	\rightleftharpoons Cd(HdapdOMe) ₂ ²⁺		5.82
Zn ²⁺ + 2HdapdOMe	\rightleftharpoons Zn(HdapdOMe) ₂ ²⁺		5.49
Cd(HdapdOMe) ²⁺	\rightleftharpoons Cd(dapdOMe) ⁺ + H ⁺	7.7	
Zn(HdapdOMe) ²⁺	\rightleftharpoons Zn(dapdOMe) ⁺ + H ⁺	7.75	
Zn(HdapdOMe) ₂	\rightleftharpoons Zn(dapdOMe) ₂ + 2H ⁺	16.78	
Cd ²⁺ + dapd(OMe) ₂	\rightleftharpoons Cddapd(OMe) ₂		2.5
Zn ²⁺ + dapd(OMe) ₂	\rightleftharpoons Zndapd(OMe) ₂		3.5

11. Reactividad nucleofílica de los ligantes HdapdOMe y dapd(OMe)₂

Se realizó el estudio de la reactividad nucleofílica de estos ligantes frente al éster *p*-nitrofenilacetato (*p*-NFA) como sustrato modelo, ya que este se emplea desde los años 60's en estudios de reactividad nucleofílica (Jencks 1962), y permite hacer comparaciones entre la nucleofilia de diferentes especies.

Este sustrato es ampliamente utilizado porque al romperse el éster se forma el *p*-nitrofenol el cual se encuentra en equilibrio con su forma desprotonada, el anión *p*-nitrofenolato de color amarillo intenso, el cual se puede detectar mediante espectrofotometría UV-visible. Como el pK_a del nitrofenol es 7.04 en agua (Martell 1989) es posible seguir el curso de su ruptura desde valores de pH ligeramente ácidos hasta muy básicos; adicionalmente se puede seguir la absorción de la forma protonada a menor longitud de onda en medios ácidos.

Dependencia de la rapidez de reacción con respecto a la concentración de dapd(OMe)₂

En el caso el ligante dapd(OMe)₂, se midieron las constantes de rapidez observada variando la concentración del ligante y esto se repitió a diferentes valores de pH. En la tabla 11.1 y la figura 11.1 se presenta un ejemplo a pH 10.9. Los resultados de esta serie de experimentos indican que, sin importar el pH de la disolución, la constante de rapidez observada corresponde únicamente a la contribución del medio, de hecho a la concentración del ion hidróxido. Estos resultados son tal como se esperaban pues este ligante tiene bloqueados los grupos oximato con metilos y por lo tanto no puede formar aniones oximato. En conclusión el ligante dapd(OMe)₂ no tiene reactividad esterolítica.

Tabla 11.1. Dependencia de k_{obs} en función de la concentración del ligante en la esterólisis de *p*-NFA 0.05 mM en 30% de DMSO acuoso a pH 10.9, CAPS 40 mM, 25°C.

[dapd(OMe) ₂] M	k_{obs} (s ⁻¹)
0	2.52×10^{-3}
1.0×10^{-4}	2.67×10^{-3}
1.6×10^{-4}	2.3×10^{-3}
2.0×10^{-4}	2.4×10^{-3}
3.0×10^{-4}	2.3×10^{-3}
4.0×10^{-4}	2.3×10^{-3}
5.0×10^{-4}	2.6×10^{-3}

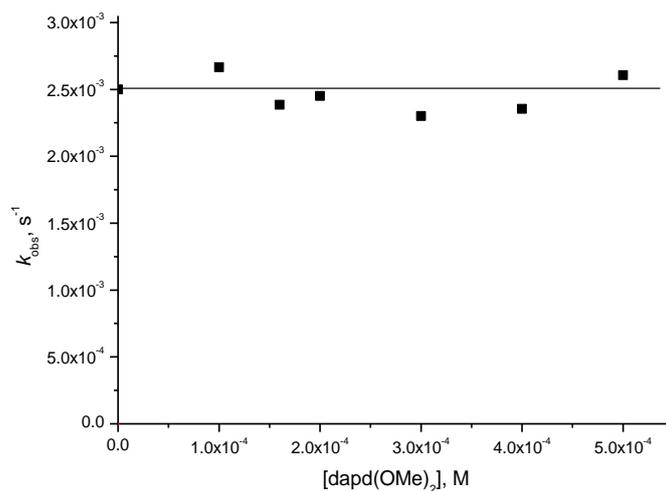


Figura 11.1 Dependencia de k_{obs} en función de la concentración del ligante $dapd(OMe)_2$ en la esterólisis de p -NFA. Condiciones de la tabla 11.1.

La constante de oximinólisis para el ligante HdapdOMe: dependencia de la rapidez de reacción con respecto a la concentración del anión oximato $dapdOMe^-$.

Para determinar la constante de oximinólisis se hicieron experimentos de cinética variando la concentración total de la oxima a pH fijo, esto se repitió a varios valores de pH y para cada una de las condiciones se determinaron las constantes de rapidez observadas. Al variar la concentración de la oxima a un pH fijo, la relación entre la concentración del ion oximato y la oxima es constante pero aumenta al aumentar la concentración total, y al cambiar el pH, esta relación cambia porque se disocia en diferente grado a cada pH, de manera que esta serie de experimentos nos lleva a determinar cuál sería la reactividad si la concentración total de oxima fuera igual a la del anión oximato. En la práctica esto podría hacerse si se trabaja a valores de pH dos unidades por encima de su pK_a en donde el 99% de la oxima está en su forma aniónica, sin embargo como el valor de pK_a determinado mediante titulaciones espectrofotométricas nos indica que la oxima es muy básica, 11.82 por lo que no se pueden realizar los experimentos en estas condiciones. Además de que resultaría casi imposible trabajar por encima de pH 13.8 (pK_w en este medio es 14.8) la concentración de OH^- sería demasiado grande como para poder ver la contribución del anión oximato, ya que se ha observado que la reactividad intrínseca de ambos es del mismo orden. Es decir, como la rapidez de reacción observada se debe principalmente a la suma de las contribuciones de los iones oximato y OH^- presentes y su reactividad intrínseca puede ser del mismo orden, para ver un cambio en la constante de rapidez observada debido a la contribución del anión oximato es necesario que la concentración de éste sea mayor. Además, la reacción de hidrólisis de p -NPA es demasiado rápida a valores de pH muy básicos como para seguirse mediante espectrofotometría, por lo cual se requeriría del uso de un stopped-flow.

Al variar la concentración total de la oxima a un valor de pH fijo, se observa un comportamiento lineal que indica que la dependencia con respecto de la concentración de oxima es de primer orden. Los valores de k_{obs} a cada pH en función de la concentración total de HdapdOMe se ajustaron mediante regresiones lineales: el valor de la pendiente es el valor de la constante de segundo orden a ese pH y la ordenada al origen es la contribución del OH^- también a este valor de pH. En la tabla 11.2 se muestran los resultados obtenidos para diferentes concentraciones de la oxima HdapdOMe a pH 11.1, y en la figura 11.2 se muestra el ajuste a una recta de donde la constante de oximinólisis a este pH, k_{ox} , tiene un valor de $5.90 \pm 0.17 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$.

Tabla 11.2. Constantes de rapidez observadas, k_{obs} (s^{-1}), en la hidrólisis de *p*-NFA 0.05 mM en 30% de DMSO acuoso a pH 11.1, CAPS 40 mM, 25°C.

[HdapdOMe], M	k_{obs} (s^{-1}) \pm ds
2.0×10^{-4}	$0.00341 \pm 6.8 \times 10^{-6}$
4.0×10^{-4}	$0.00436 \pm 5.8 \times 10^{-6}$
6.0×10^{-4}	$0.00562 \pm 5.3 \times 10^{-6}$
8.0×10^{-4}	$0.00745 \pm 2.0 \times 10^{-5}$
1.0×10^{-3}	$0.00808 \pm 2.0 \times 10^{-5}$
1.2×10^{-3}	$0.00932 \pm 7.8 \times 10^{-6}$
1.4×10^{-3}	$0.01047 \pm 1.0 \times 10^{-6}$

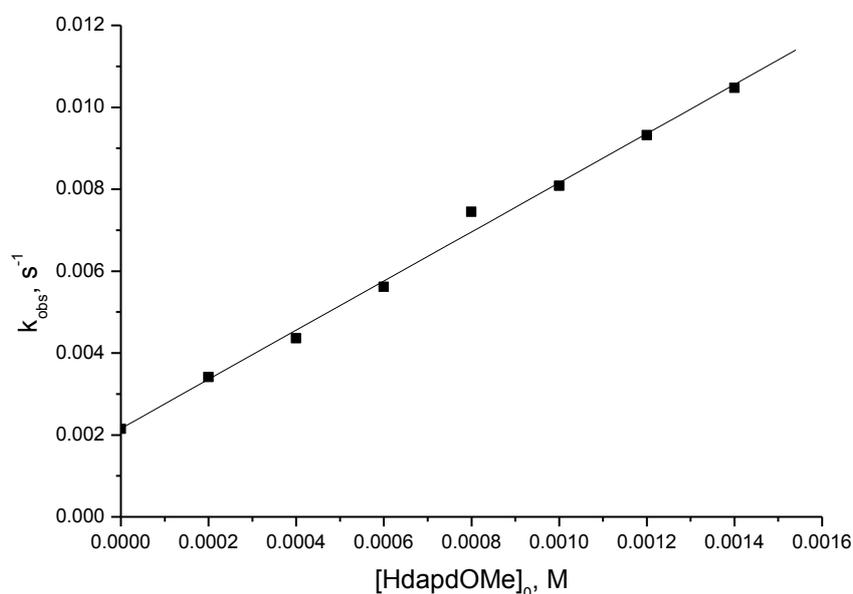


Figura 11.2. Constantes de rapidez observadas en la esterólisis de *p*-NFA en función de la concentración de la oxima dapdOMe, pH 11.1, *p*-NFA 0.05 mM, CAPS 40 mM, 30% de DMSO acuoso, 25°C. La línea continua muestra el ajuste lineal. k'_{ox} , tiene un valor de $5.90 \pm 0.17 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$.

Estos experimentos se repitieron a valores de pH 9.53, 10.13, 10.6, 11.3 y 12.2. para los que se usó como amortiguador de pH CAPS, que tiene un pK_a de 10.40 reportado en medio acuoso a 25°C y se mantuvo a la misma concentración, 40 mM, pese a que cuando el pH es muy básico se podría fijar simplemente por la concentración de hidróxido en el medio, ya que contribuye a mantener la fuerza iónica constante en el medio. La metodología y forma de analizar los datos obtenidos fue igual que la descrita anteriormente para los experimentos realizados a pH 11.1 las k_{obs} se calcularon mediante el método integral ajustando los datos a una ecuación de primer orden y estas constantes se graficaron en función de la concentración de oxima a cada valor de pH; k'_{OX} se obtuvo como la pendiente del ajuste lineal. Las constantes, k_{obs} , y concentraciones totales de oxima para una serie de experimentos a los diferentes valores de pH se muestran en las tablas 11.3 a 11.7 y sus respectivas gráficas en función de la concentración de oxima en las figuras 11.3 a la 11.8.

Tabla 11.3. Constantes de rapidez observadas, k_{obs} (s^{-1}), en la hidrólisis de *p*-NFA 0.05 mM en 30% de DMSO acuoso a pH 10.13, CAPS 40 mM, 25°C.

[HdapdOMe], M	k_{obs} (s^{-1}) \pm ds
0.0	$3.2 \times 10^{-4} \pm 3.2 \times 10^{-6}$
1.0×10^{-4}	$4.3 \times 10^{-4} \pm 8.4 \times 10^{-7}$
2.0×10^{-4}	$5.3 \times 10^{-4} \pm 8.1 \times 10^{-7}$
3.0×10^{-4}	$6.7 \times 10^{-4} \pm 2.6 \times 10^{-6}$
4.0×10^{-4}	$7.9 \times 10^{-4} \pm 1.1 \times 10^{-6}$
5.0×10^{-4}	$9.1 \times 10^{-4} \pm 1.5 \times 10^{-6}$
6.0×10^{-4}	$1.0 \times 10^{-3} \pm 3.2 \times 10^{-6}$
7.0×10^{-4}	$1.2 \times 10^{-3} \pm 1.0 \times 10^{-5}$

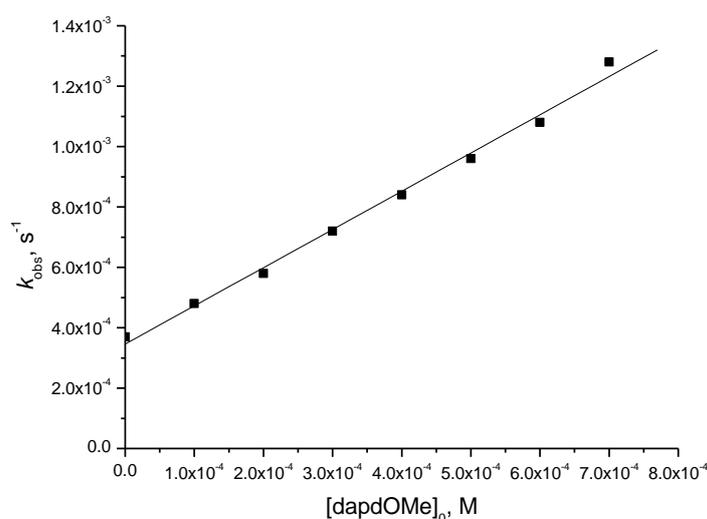


Figura 11.3. Constantes de rapidez observadas en la esterólisis de *p*-NFA en función de la concentración de la oxima dapdOMe, pH 10.13, *p*-NFA 0.05 mM, CAPS 40 mM, 30% de DMSO acuoso, 25°C. La línea continua muestra el ajuste lineal. k'_{ox} , tiene un valor de $1.27 \pm 0.04 M^{-1}s^{-1}$.

Tabla 11.4 Constantes de rapidez observadas, k_{obs} (s^{-1}), en la hidrólisis de *p*-NFA 0.05 mM en 30% de DMSO acuoso a pH 10.6, CAPS 40 mM, 25°C.

[Hdapd(OMe)] M	k_{obs} (s^{-1}) \pm ds
0.0	$0.00143 \pm 1.0 \times 10^{-5}$
1.0×10^{-3}	$0.0036 \pm 3.0 \times 10^{-5}$
1.6×10^{-3}	$0.00446 \pm 2.0 \times 10^{-5}$
2.0×10^{-3}	$0.00721 \pm 7.6 \times 10^{-5}$
2.4×10^{-3}	$0.00802 \pm 3.6 \times 10^{-5}$
3.0×10^{-3}	$0.00891 \pm 2.0 \times 10^{-5}$

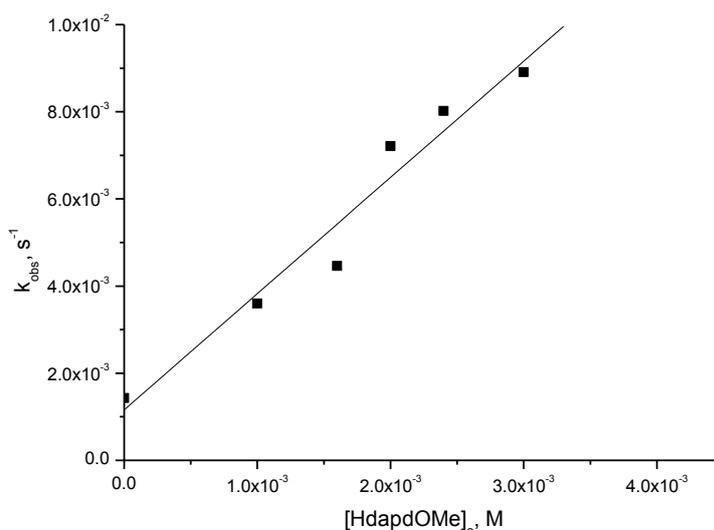


Figura 11.4. Constantes de rapidez observadas en la esterólisis de *p*-NFA en función de la concentración de la oxima HdapdOMe, pH 10.6, *p*-NFA 0.05 mM, CAPS 40 mM, 30% de DMSO acuoso, 25°C. La línea continua muestra el ajuste lineal. k'_{ox} , tiene un valor de $2.67 \pm 0.29 M^{-1}s^{-1}$.

Tabla 11.5 Constantes de rapidez observadas, k_{obs} (s^{-1}), en la hidrólisis de *p*-NFA 0.05 mM en 30% de DMSO acuoso a pH 11.30, CAPS 40 mM, 25°C.

[HdapdOMe] M	k_{obs} (s^{-1}) \pm ds
0.0	$0.00463 \pm 8.0 \times 10^{-6}$
2.0×10^{-4}	$0.00817 \pm 3.6 \times 10^{-5}$
6.0×10^{-4}	$0.01366 \pm 8.0 \times 10^{-5}$
1.0×10^{-3}	$0.0171 \pm 6.0 \times 10^{-5}$
1.2×10^{-3}	$0.0189 \pm 2.0 \times 10^{-4}$
1.6×10^{-3}	$0.0222 \pm 1.6 \times 10^{-4}$
1.8×10^{-3}	$0.02706 \pm 1.5 \times 10^{-4}$
2.4×10^{-3}	$0.03689 \pm 7.0 \times 10^{-4}$
2.8×10^{-3}	$0.03975 \pm 1.8 \times 10^{-4}$
3.2×10^{-3}	$0.03851 \pm 1.7 \times 10^{-4}$
3.4×10^{-3}	$0.03913 \pm 1.4 \times 10^{-4}$
3.6×10^{-3}	$0.04587 \pm 5.8 \times 10^{-4}$

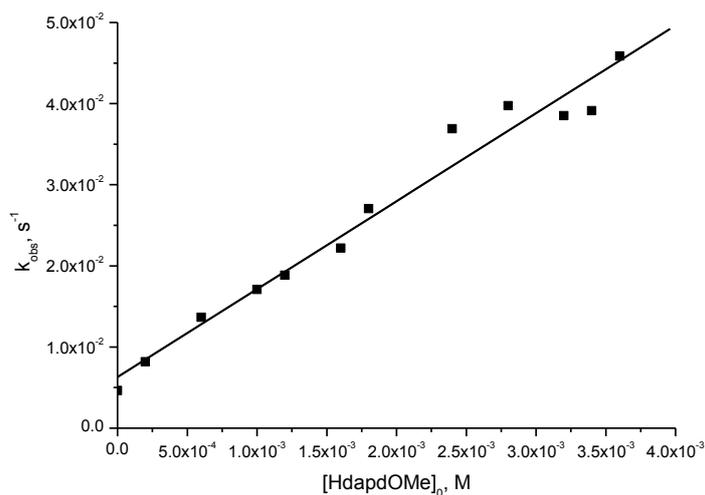


Figura 11.5 Constantes de rapidez observadas en la esterólisis de *p*-NFA en función de la concentración de la oxima dapdOMe, pH 11.30, *p*-NFA 0.05 mM, CAPS 40 mM, 30% de DMSO acuoso, 25°C. La línea continua muestra el ajuste lineal. k'_{ox} , tiene un valor de $10.83 \pm 0.60 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$.

Tabla 11.6 Constantes de rapidez observadas, k_{obs} (s⁻¹), en la hidrólisis de *p*-NFA 0.05 mM en 30% de DMSO acuoso a pH 12.20, CAPS 40 mM, 25°C.

[Hdapd(OMe)] M	k_{obs} (s ⁻¹) ± ds
0.0	$0.03121 \pm 1.6 \times 10^{-4}$
1.0×10^{-3}	$0.07815 \pm 3.9 \times 10^{-4}$
1.6×10^{-3}	$0.04566 \pm 2.4 \times 10^{-4}$
2.0×10^{-3}	$0.06652 \pm 6.5 \times 10^{-4}$
2.4×10^{-3}	$0.06049 \pm 7.3 \times 10^{-4}$
3.0×10^{-3}	$0.06956 \pm 1.1 \times 10^{-3}$
3.6×10^{-3}	$0.13853 \pm 3.5 \times 10^{-3}$
4.0×10^{-3}	$0.14069 \pm 4.7 \times 10^{-3}$

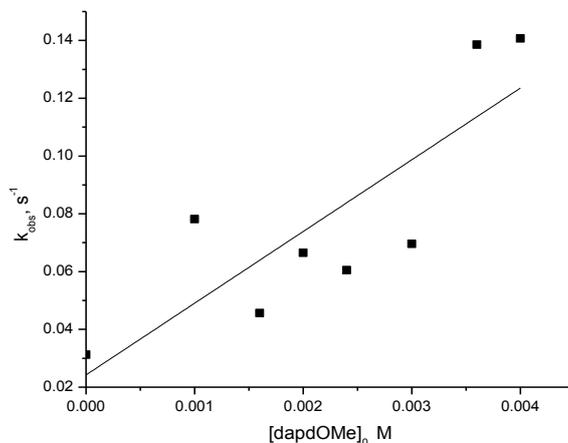


Figura 11.6 Constantes de rapidez observadas en la esterólisis de *p*-NFA en función de la concentración de la oxima dapdOMe, pH 12.2, *p*-NFA 0.05 mM, CAPS 40 mM, 30% de DMSO acuoso, 25°C. La línea continua muestra el ajuste lineal. k'_{ox} , tiene un valor de $24.8 \pm 6.9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$.

En los datos correspondientes a pH 12.2 se observa una gran dispersión debido a que las reacciones son muy rápidas; por ejemplo, el tiempo de vida media ($t_{1/2} = \ln 2/k$) es del orden de 15 segundos para concentraciones cercanas a 2 mM, por lo que pese a hacer promedio de varias repeticiones para cada punto, el error es grande en el valor promedio obtenido y por consiguiente en el respectivo valor de la pendiente.

La tabla 11.7 reúne las constantes de segundo orden, k_{ox} , para cada uno de los valores de pH estudiados, observándose una fuerte dependencia del pH. Esto se debe a que la especie nucleofílica es el anión oximato, cuya concentración depende del pK_a de la oxima y por consiguiente varía con el pH.

Tabla 11.7. Constantes de oximinólisis, k'_{ox} , a diferentes valores de pH, en la hidrólisis de *p*-NFA 0.05 mM, 30% de DMSO acuoso, CAPS 40 mM, 25°C.

pH	$k'_{ox}, M^{-1}s^{-1}$
9.53	0.38
10.13	1.26
10.6	2.67
11.1	5.99
11.3	10.83
12.2	24.8

La determinación de la constante de oximinólisis independiente del pH y por lo tanto de la concentración de OH^- , se puede hacer al analizar los datos de k_{ox} en función del pH. Estos datos cinéticos deben seguir una curva sigmoideal, de forma similar a una curva de titulación, en la cual el punto de inflexión es el pK_a de la especie cinéticamente activa, y deberían aparecer una “saturación” a medida que la concentración del anión se aproxima a la concentración total, lo cual se muestra en la ecuación 11.1 (ver apéndice) donde P1 es k_{ox} y P3 es el pK_a de la oxima. El ajuste de los datos se muestra en la figura 11.8, de donde el valor de pK_a determinado cinéticamente es de 11.75 ± 0.03 y k_{ox} tiene un valor de 33.5 ± 0.8 .

$$\log k'_{ox} = \log k_{ox} - \log \left(1 + \frac{[10^{-pH}]}{K_a} \right) \quad \text{Ecuación 11.1}$$

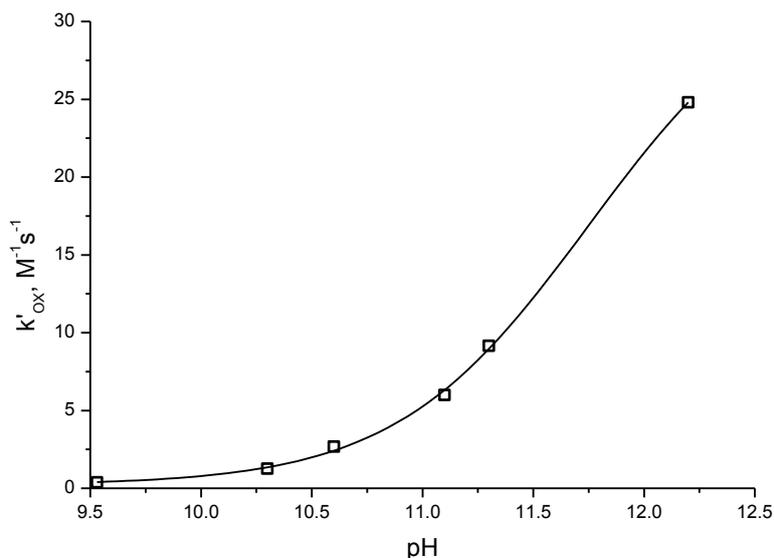


Figura 11.8. La constante de oximinólisis para dapdOMe con *p*-NPA como sustrato, datos de la tabla 11.7. La línea continua muestra el ajuste a la ecuación 11.1.

El valor de pK_a determinado mediante cinética, 11.75 ± 0.03 , es muy cercano al valor determinado mediante las titulaciones espectrofotométricas, 11.82 ± 0.05 , lo cual es una evidencia para pensar que se trata de la misma especie. Por otro lado, la reactividad intrínseca de dapdOMe^- comparada con la de otras piridín oximas (ver antecedentes) nos permiten decir que el ligante dapdOMe^- se comporta como un α -nucleófilo en la esterólisis de *p*-NPA. Si la comparación se hace con la hidrólisis alcalina en agua (la k_{OH^-} reportada en agua es de $14.7 M^{-1}s^{-1}$). (Fiordiponti, 1974), la constante de oximinólisis es dos veces mayor mientras que el pK_a es menor por 4 unidades. Por otro lado, si comparamos con la reactividad medida para la el monoanión de la dioxima $H_2\text{dapd}$ en 24% de etanol acuoso, 130 ± 40 (Yatsimirsky 1998), el valor no es igual como se esperaría por la similitud estructural entre los ligantes, sino del orden de 4 veces menor lo cual puede deberse a que el disolvente juega un papel importante en la solvatación de la especie cinéticamente activa y a que la distribución de la densidad electrónica en el ligante es modificada por los grupos sustituyentes.

La constante de hidrólisis alcalina en 30% de DMSO acuoso.

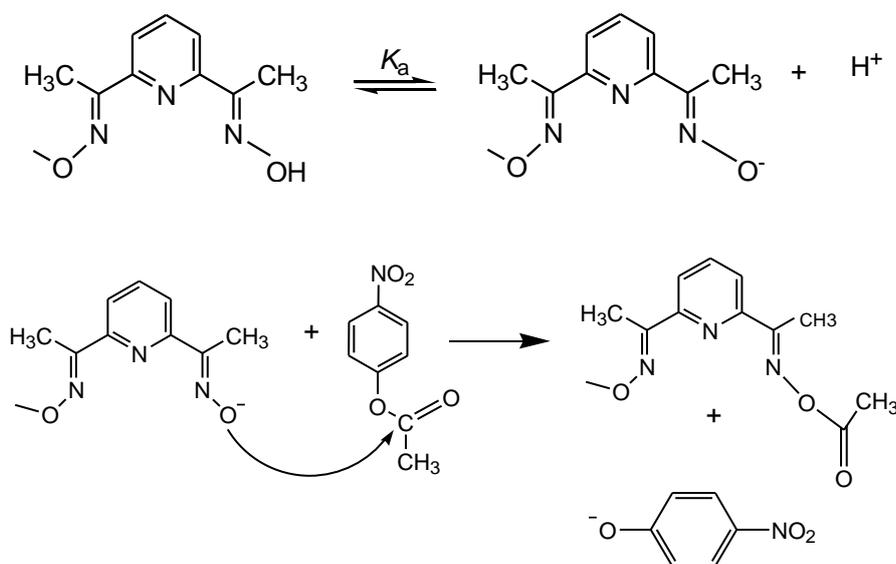
La rapidez de descomposición del *p*-NFA depende de todos los nucleófilos presentes en disolución. En nuestro caso observamos que no hay una contribución por parte de los reactivos empleados en las disoluciones: los amortiguadores de pH empleados, las sales de los cationes metálicos, la mezcla disolvente. La única contribución a la esterólisis adicional a la de los ligantes o sus complejos, es la hidrólisis alcalina ya que el OH^- es un nucleófilo fuerte cuya concentración depende del pH, y por lo tanto resulta necesario medir esta contribución.

Para determinar la contribución del OH^- en este medio a la esterólisis del *p*-NPA se obtuvieron por un lado las curvas cinéticas para disoluciones que solamente contenían amortiguador a diferentes valores de pH en 30% de DMSO acuoso y se calcularon las k_{obs} para posteriormente analizar la dependencia de k_{obs} en función la concentración del ion OH^- que resultó ser como se esperaba, lineal y en donde la constante de rapidez de segundo orden, k_{OH^-} es la pendiente de esta gráfica. Por otro lado, se emplearon los valores de las ordenadas al origen de las dependencias anteriores y que son la contribución del OH^- a cada valor de pH; estas dependencias son lineales y la pendiente de esta gráfica es la constante de hidrólisis alcalina. En nuestro caso, la k_{OH^-} promedio es de $18 \pm 2 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ que al compararlo con el valor en agua, $14.7 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, resulta, tal como podía esperarse por el cambio de disolvente ligeramente mayor ya que se ha observado que la reactividad del ion hidróxido en mezclas acuosas de disolventes apróticos tiende a incrementarse (Fiordiponti, 1974).

Mecanismo de ruptura de *p*-NPA con el ligante HdapdOMe

Con los resultados anteriores y los estudios relacionados con la reactividad nucleofílica de otras piridín oximas, (Breslow 1965, Suh 1992, 1984, Yatsimirsky 1992, 1998) se propone que el mecanismo de reacción para la oxima dapdOMe debe ser similar e involucrar los siguientes pasos:

1. La desprotonación de la oxima para dar el anión oximato
2. El ataque nucleofílico del anión oximato al carbono carbonílico éster *p*-NFA
3. La ruptura del éster dando como productos la oxima dapdOMe acetilada y *p*-nitrofenol.



Esquema 11.1. Mecanismo propuesto para la ruptura del éster *p*-NFA en presencia de la oxima dapdOMe⁻

12. Reactividad nucleofílica de los ligantes HdapdOMe y dapd(OMe)₂ en presencia de cationes metálicos

El efecto de Cd(II) y Zn(II)

Se estudió la dependencia de la rapidez de hidrólisis del *p*-NFA con respecto a la concentración de Cd(II) y Zn(II). Para ello se trabajó a pH 9.0, que es el máximo pH en el que no precipitan los cationes como hidróxidos, empleando CHES como amortiguador, en 30% de DMSO acuoso a 25°C. La tabla 12.1 muestra un resumen de los resultados obtenidos.

Tabla 12.1. Dependencia de la constante de rapidez observada, k_{obs} , en función de la concentración de Cd(II) a pH 9.0 y de Zn(II) a pH 8.8. NPA 0.05 mM, CHES 40 mM, 30% de DMSO acuoso y 25°C.

[Cd] M	k_{obs} , s ⁻¹	[Zn] M	k_{obs} , s ⁻¹
0.0	3.0×10^{-5}	0.0	2.37×10^{-5}
5×10^{-5}	3.11×10^{-5}	5.0×10^{-5}	2.8×10^{-5}
1×10^{-4}	2.82×10^{-5}	1.0×10^{-4}	2.1×10^{-5}
1.5×10^{-4}	3.06×10^{-5}	1.5×10^{-4}	2.8×10^{-5}
$2. \times 10^{-4}$	3.61×10^{-5}	2.0×10^{-4}	4.0×10^{-5}
2.5×10^{-4}	3.17×10^{-5}	2.5×10^{-4}	4.2×10^{-5}
3.0×10^{-4}	3.11×10^{-5}	3.0×10^{-4}	5.7×10^{-5}
3.5×10^{-4}	3.24×10^{-5}	---	---

*El error, expresado como desviación estándar, es menor al 5% para cada una de las constantes

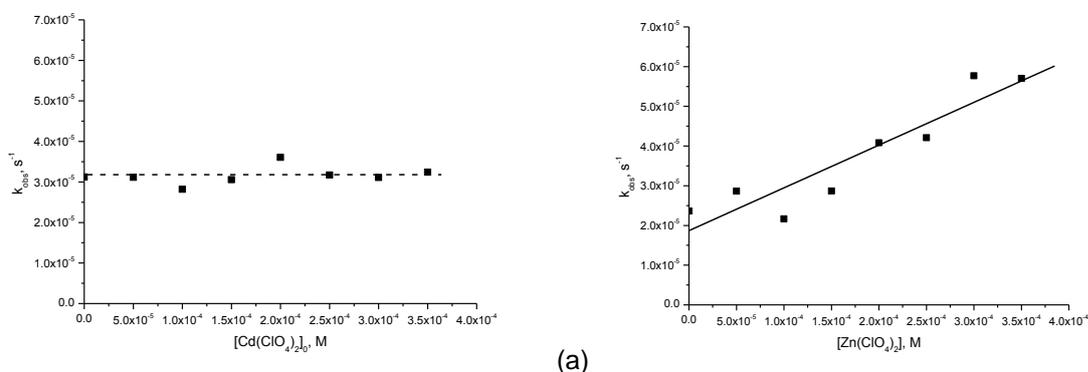


Figura 12.1. Efecto de los cationes Cd(II) y Zn(II) sobre la constante de rapidez en la esterólisis de *p*-NFA a pH 9.0 y 8.8 respectivamente. NPA 0.05 mM, CHES 40 mM, 30% de DMSO acuoso y 25°C. La línea punteada muestra la tendencia de los datos, la línea continua muestra el ajuste lineal.

Al graficar estas constantes en función de la concentración de metal podemos ver dos efectos diferentes, figura 12.1. En el caso del Cd(II), dado que las variaciones de la constante de rapidez con respecto al blanco son pequeñas podemos decir que la contribución del ión metálico a la rapidez de esterólisis del *p*-NFA, en el intervalo de concentración usado y a las condiciones a las que se llevaron a cabo los experimentos, es despreciable, por lo que el ión cadmio no cataliza la reacción. Por otro lado, la dependencia de la concentración de Zn(II) es lineal, con una pendiente de $0.11 \pm 0.02 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, lo cual quiere decir que en este medio el catión Zn(II) cataliza la reacción. Este efecto, aunque es pequeño, nunca antes había sido reportado

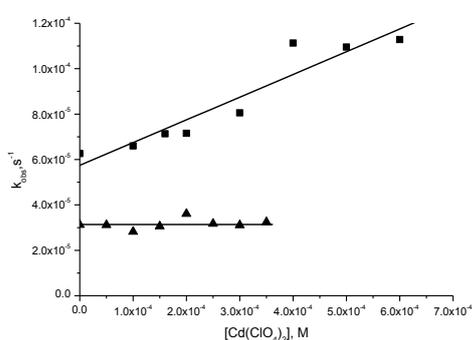
ya que en agua no se observa ningún efecto catalítico por parte de ambos cationes metálicos, y por otro lado resulta razonable ya que se ha reportado que en medios de DMSO acuoso se ha observado un efecto catalítico incluso de ácidos de Lewis muy débiles como son los cationes de los metales alcalinos sobre la esterólisis de sustratos menos activados como son los ésteres fosfato.

El efecto de Cd(II) y Zn(II) en presencia de dapd(OMe)₂

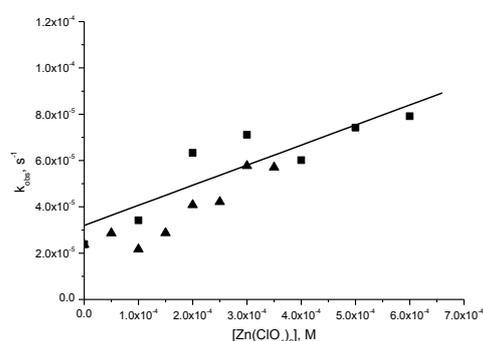
Se realizaron experimentos para determinar si el efecto de los cationes Cd(II) y Zn(II) se modifica en presencia de dapd(OMe)₂. Para ello se determinaron las constantes de rapidez observadas en presencia del ligante a pH 8.9 para Cd(II) y 8.7 para Zn(II) variando la concentración de dapd(OMe)₂ y el catión metálico manteniendo su proporción en relación 1:1 en 30% de DMSO acuoso a 25°C. Los resultados de uno de estos experimentos se resumen en la tabla 12.2 y figura 12.2.

Tabla 12.2. Constantes de rapidez observadas, k_{obs} , para la dependencia de la concentración del metal y ligante dapd(OMe)₂ en proporción 1:1 en la esterólisis de *p*-NPA. (a) Cd(ClO₄)₂, pH 8.9, (b) Zn(ClO₄)₂, pH 8.7. 30% de DMSO acuoso, *p*-NPA 0.05 mM, TRIS 40 mM, 25°C.

[Cd (II)] M	k_{obs} (s ⁻¹)	[Zn(II)] M	k_{obs} (s ⁻¹)
0	6.2×10^{-5}	0	2.4×10^{-5}
1×10^{-4}	6.6×10^{-5}	1×10^{-4}	3.4×10^{-5}
1.6×10^{-4}	7.1×10^{-5}		
2.0×10^{-4}	7.1×10^{-5}	2.0×10^{-4}	6.3×10^{-5}
3.0×10^{-4}	8.0×10^{-5}	3.0×10^{-4}	7.1×10^{-5}
4.0×10^{-4}	1.1×10^{-4}	4.0×10^{-4}	6.0×10^{-4}
5.0×10^{-4}	1.0×10^{-4}	5.0×10^{-4}	7.4×10^{-4}
6.0×10^{-4}	1.1×10^{-4}	6.0×10^{-4}	7.9×10^{-4}



(a)



(b)

Figura 12.2. Variación de la k_{obs} con concentración del metal y ligante dapd(OMe)₂ en proporción 1:1 y su efecto en la esterólisis de *p*-NPA (círculos). Los triángulos muestran las k_{obs} a las mismas condiciones en ausencia del ligante a pH 8.7, y las líneas continuas los ajustes a una recta. (a) Cd(ClO₄)₂, pH 8.9; (b) Zn(ClO₄)₂, pH 8.7. 30% de DMSO acuoso, *p*-NPA 0.05 mM, TRIS 40 mM, 25°C.

Los valores de las pendientes son respectivamente 0.01 ± 0.01 y 0.09 ± 0.02 respectivamente para Cd(II) y Zn(II), que dentro de los límites del error coinciden. Un análisis más detallado se hizo calculando la concentración de los complejos para cada punto, y graficando k_{obs} en función de la concentración del complejo. Esta dependencia se muestran en la figura 12.3 para Cd(II). Como la correlación es lineal, la constante de segundo orden, que representa la reactividad intrínseca de la especie, se puede obtener a partir de la pendiente, que en el caso del complejo con Cd(II) es de $1.9 \pm 0.2 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ y en el caso del complejo con Zn(II) es de 2.0 ± 0.9 .

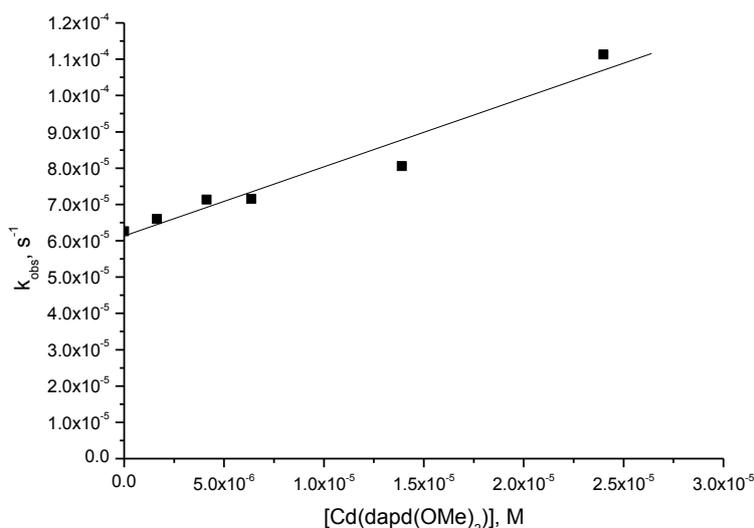
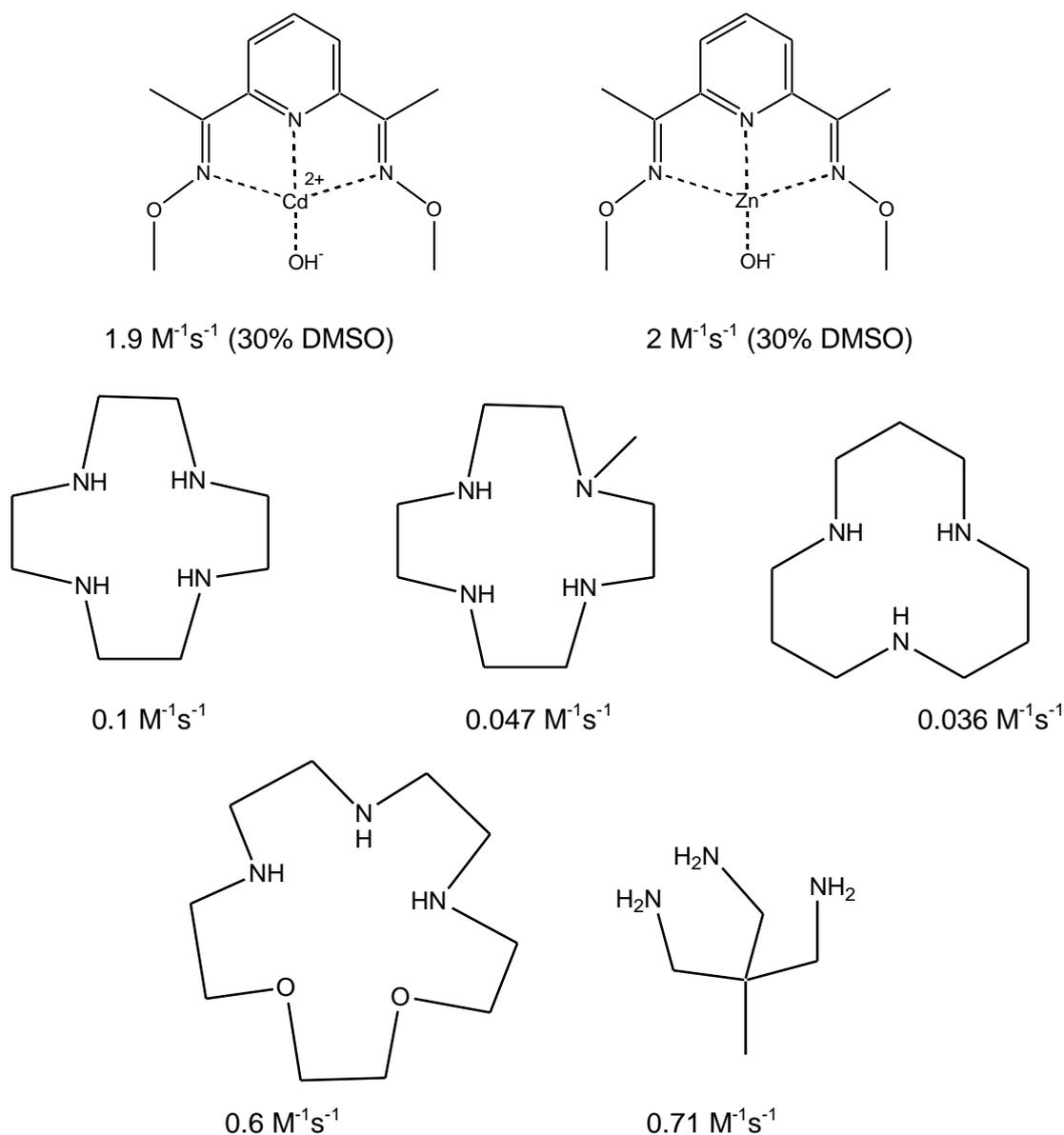


Figura 12.3 Constantes de rapidez observadas en la esterólisis de *p*-NFA en función de la concentración metal y ligante dapd(OMe)₂ en proporción 1:1, pH 8.7, *p*-NFA 0.05 mM, TRIS 40 mM, 30% de DMSO acuoso, 25°C. La pendiente muestra el ajuste lineal. k_{ox} tiene un valor de $1.9 \pm 0.2 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$.

Esta reactividad, que podemos decir que es igual para ambos cationes metálicos dentro de los límites del error, generalmente es asignada a una molécula de agua que por coordinación disminuye su pK_a y genera un OH^- coordinado que actúa como nucleófilo hacia *p*-NFA. En el esquema 12.1 se muestran las probables estructuras de los complejos de dapd(OMe)₂ con Cd(II) y con Zn(II) junto con algunos otros complejos de Zn(II) con poliaminas cuyos en los que el agua coordinada tiene valores de pK_a entre 7.0 y 8.0 (generalmente determinado por titulaciones potenciométricas) y para los cuales está reportada su reactividad nucleofílica hacia *p*-NFA (Yatsimirsky 2005).



Esquema 12.1. Constantes de rapidez de segundo orden, $k_{M(OH)}$, para complejos de Zn(II) en la hidrólisis de *p*-NPA en agua a 25°C. (Yatsimirsky, 2005)

En nuestro caso, no es posible titular mediante potenciometría los complejos de $dapd(OMe)_2$ con Zn(II) y Cd(II) para determinar su pK_a en 30% de DMSO, ya que no podemos alcanzar las concentraciones que para ello se requieren y que son del orden de 10 mM para obtener resultados confiables y éste proceso no produce un cambio medible por espectrofotometría o en RMN 1H . Sin embargo, por comparación de los datos existentes en la literatura y por la estequiometría determinada para los complejos, lo más probable es que se trate del mismo nucleófilo. Por otro lado las constantes de rapidez determinadas son del mismo orden, si bien un poco mayores, pero esto puede ser debido a que en el medio de reacción en nuestro caso hay un 30% de DMSO y se esperaría que en este medio su reactividad aumentara, que es lo que observamos. Además, observamos que la reactividad en el caso del Zn(II) es la misma en presencia y ausencia del ligante, mientras que para Cd(II) sólo la observamos cuando está

presente el ligante. Por esto, se propone que en estos casos el ligante solamente contribuye a la estabilidad de la especie $M(OH)^+$.

El sistema Cd(II) - HdapdOMe: dependencia de la concentración del metal.

Se estudió la dependencia de la rapidez de esterólisis de *p*-NFA en función de la concentración de Cd(II) en presencia de la oxima HdapdOMe la cual se mantuvo en una concentración de 0.1 mM, a pH de 8.9 y se varió la concentración de cadmio en un intervalo entre 0 y 0.3 mM, es decir hasta llegar a un exceso de metal con relación al ligante sin que se observara precipitación del correspondiente hidróxido. Las constantes de rapidez observadas se obtuvieron mediante ajustes integrales a una cinética de pseudoprimer orden empleando la ecuación 5.3. En la tabla 12.3 se muestran estos valores en función de la concentración de Cd(II), y los mismos resultados se presentan en forma de gráfica en la figura 12.4.

Lo primero que se observa es que la tendencia es prácticamente lineal y hay una fuerte dependencia de la constante de rapidez observada al aumentar la concentración de Cd(II), por lo tanto podemos suponer que la reactividad se debe principalmente a uno de los complejos desprotonados metal-ligante en disolución.

Tabla 12.3. Dependencia de la constante de rapidez observada, k_{obs} , en función de la concentración de Cd(II) a pH 8.9 en presencia de HdapdOMe 0.1 mM, *p*-NPA 0.05 mM, CHES 40 mM, 30% de DMSO acuoso y 25°C.

[Cd] M	$k_{obs} (s^{-1}) \pm ds$
0.0	$2.2 \times 10^{-5} \pm 1.1 \times 10^{-7}$
2.0×10^{-5}	$2.9 \times 10^{-4} \pm 2.4 \times 10^{-6}$
4.0×10^{-5}	$5.0 \times 10^{-4} \pm 4.2 \times 10^{-6}$
6.0×10^{-5}	$7.2 \times 10^{-4} \pm 4.2 \times 10^{-6}$
8.0×10^{-5}	$9.0 \times 10^{-4} \pm 7.2 \times 10^{-6}$
1.0×10^{-4}	$9.9 \times 10^{-4} \pm 1.0 \times 10^{-5}$
1.2×10^{-4}	$1.4 \times 10^{-3} \pm 1.0 \times 10^{-5}$
1.4×10^{-4}	$1.5 \times 10^{-3} \pm 6.6 \times 10^{-6}$
1.6×10^{-4}	$1.6 \times 10^{-3} \pm 1.0 \times 10^{-5}$
2.0×10^{-4}	$2.1 \times 10^{-3} \pm 9.9 \times 10^{-5}$
2.4×10^{-4}	$2.3 \times 10^{-3} \pm 9.9 \times 10^{-6}$
3.0×10^{-4}	$2.8 \times 10^{-3} \pm 1.0 \times 10^{-6}$

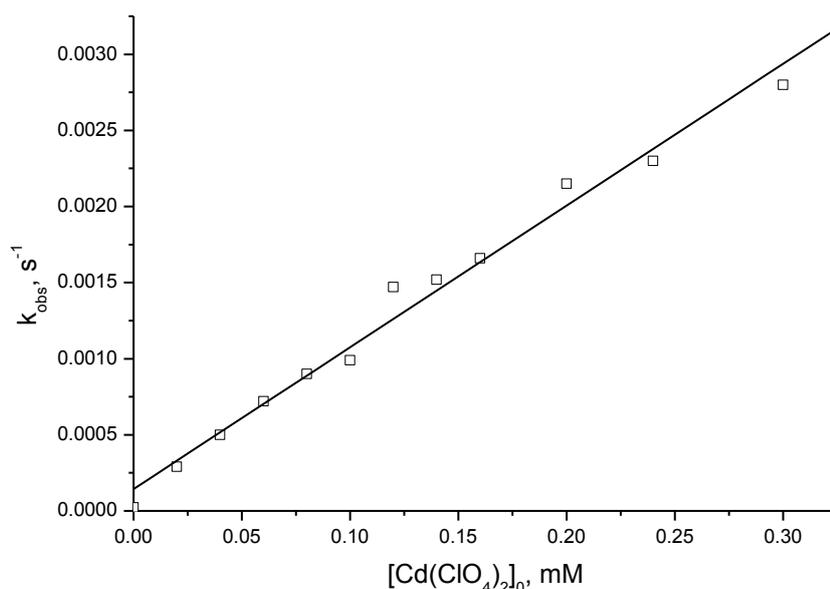


Figura 12.4. Dependencia de la constante de rapidez observada, k_{obs} , en función de la concentración de Cd(II) a pH 8.9 en presencia de HdapdOMe 0.1 mM, *p*-NPA 0.05 mM, CHES 40 mM, 30% de DMSO acuoso y 25°C.

En la figura 12.5 se muestra la distribución de especies con respecto a la concentración total del ligante a pH 8.9 y con una concentración del ligante de 0.1 mM calculada con *Hyss*. De aquí puede verse primero que no hay Cd(II) libre en la disolución, y tampoco hay una sola especie presente a estas condiciones, sino que coexisten en disolución el ligante neutro, HdapdOMe, el complejo de Cd(II) con el ligante neutro, Cd(HdapdOMe)²⁺ y el complejo de Cd(II) con el ligante desprotonado Cd(dapdOMe)⁺. No obstante, de entre estas especies, es más probable que la especie cinéticamente activa es Cd(dapdOMe)⁺, ya que para las otras especies el grupo oximato está protonado y las constantes de rapidez observadas son mucho mayores que en los casos anteriores. Por lo tanto es necesario calcular la concentración del complejo Cd(dapdOMe)⁺ para cada punto de la tabla 12.3 y hacer una correlación de la constante de rapidez observada en función de la concentración de este complejo. Estos resultados se muestran en la figura 12.5.

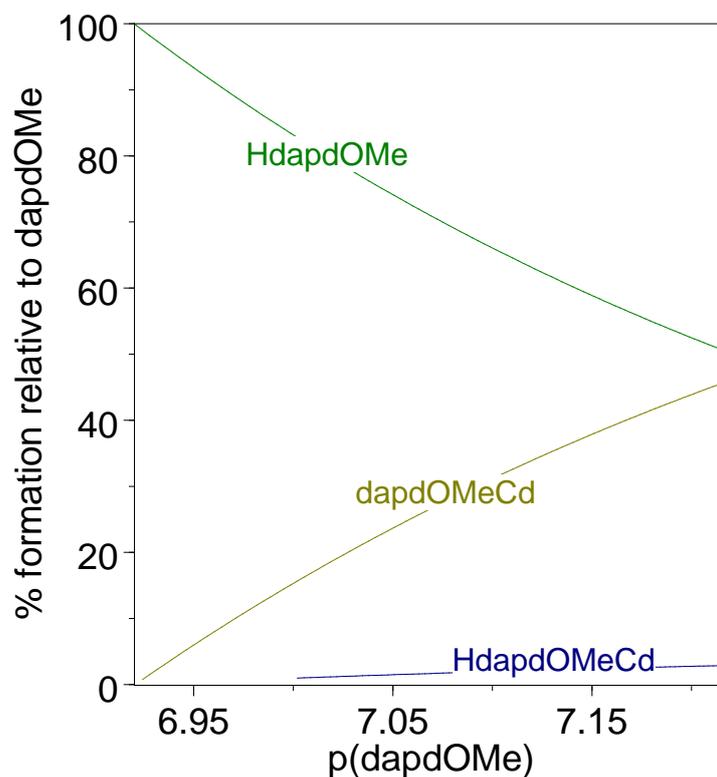


Figura 12.5 Distribución de especies con respecto a la concentración total del ligante HdapdOMe 0.1 mM a pH 8.9 calculada con *Hyss* empleando las constantes de formación de la tabla 10.1.

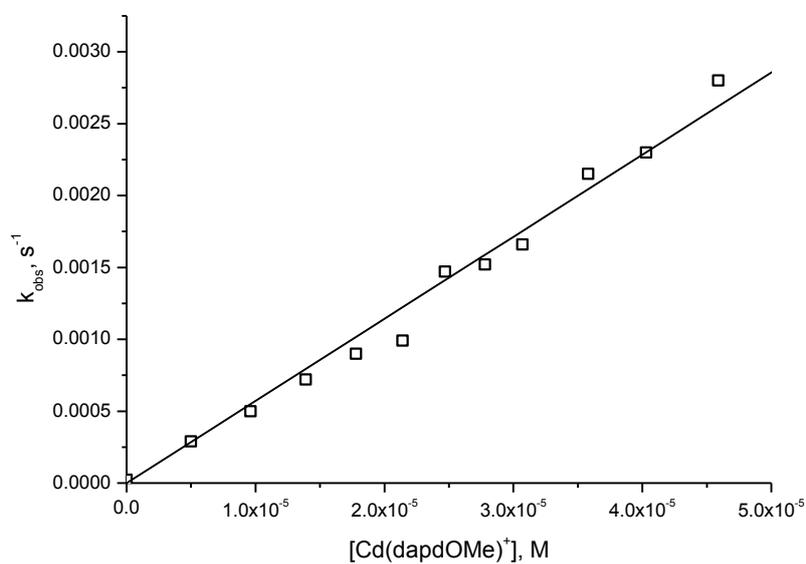


Figura 12.6. Constantes de rapidez observadas en función de la concentración del complejo $\text{Cd}(\text{dapdOMe})^+$. Condiciones de la tabla 12.3. La línea continua muestra el ajuste lineal. La constante de segundo orden para el complejo, $k_{\text{Cd}(\text{dapdOMe})}$, es de $57.0 \pm 0.5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$.

Este experimento se repitió varias veces en otros intervalos de concentración del metal, a concentración del ligante 0.05, 0.1 y 0.5 mM. En todos los casos se observa una correlación lineal, por lo tanto se puede concluir que la cinética es de primer orden y la pendiente de la recta nos da directamente la constante de oximinólisis para el complejo $\text{Cd}(\text{dapdOMe})^+$ que de acuerdo con estos datos tiene un valor promedio de $57 \pm 1 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$.

Este resultado es muy importante ya que la reactividad observada se debe sólo al complejo $\text{Cd}(\text{dapdOMe})^+$ que tiene un grupo oximato desprotonado. Por lo tanto si comparamos la reactividad intrínseca de este complejo, $57 \pm 1 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, con la reactividad intrínseca del oximato libre, $33.5 \pm 0.8 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, encontramos que el efecto alfa del grupo oximato se incrementa cuando está coordinado. Lo cual es contrario a lo que cabría esperar.

Una parte importante de este estudio, fueron las reacciones realizadas a concentración 0.05 mM, ya que el ligante, el metal y el sustrato se encuentran en la misma concentración. Bajo estas condiciones, como no hay un exceso de metal y ligante sobre el sustrato es necesario considerar que al formarse el intermediario acilado éstos se van a consumir, y por lo tanto es necesario ajustar los datos de las curvas cinéticas con otra ecuación, ecuación 12.1, que contempla el consumo tanto de los reactivos como del sustrato para dar los productos y que tiene la siguiente forma:

$$Abs = A_0 + k * A_{inf} * C_s * t / (1 + k + C_s + x) \quad \text{Ecuación 12.1}$$

Donde

A_0 = Absorbancia Inicial

A_{inf} = Absorbancia al infinito

k = Constante de rapidez

C_s = Concentración p-NFA

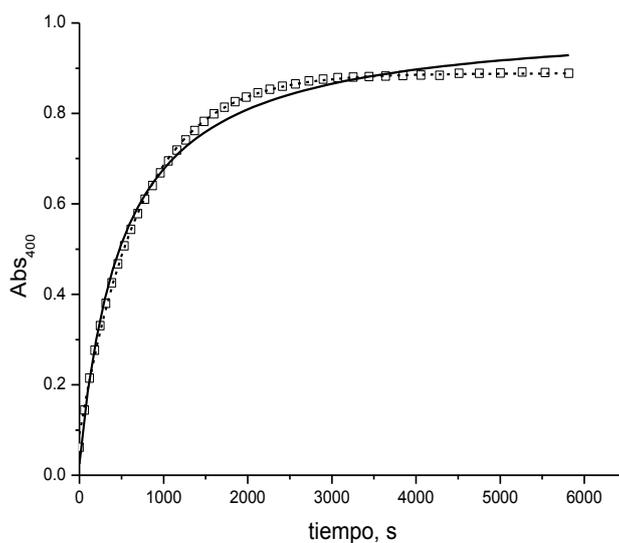
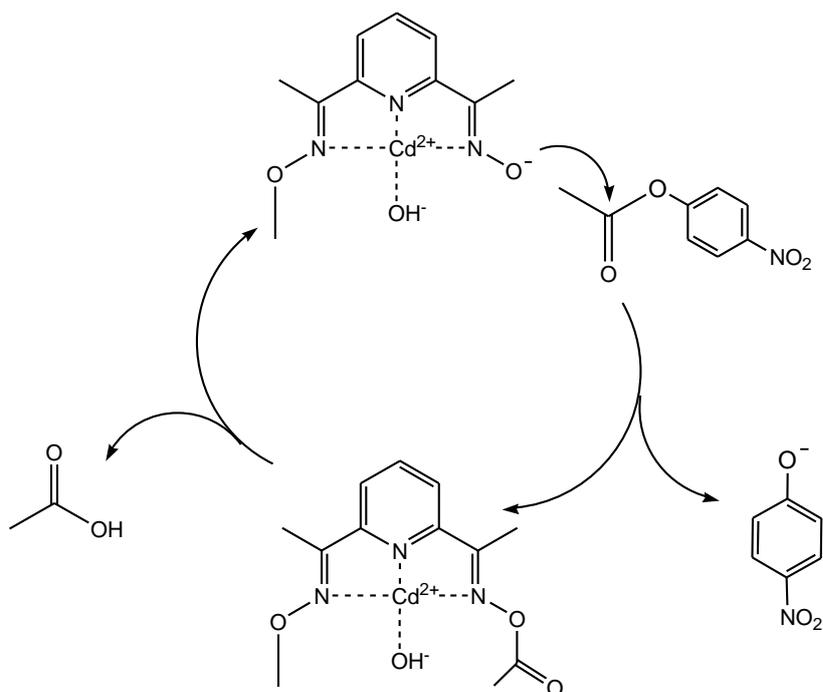


Figura 12.7. Ejemplo de curva cinética y ajustes a la ecuación 5.3 y 12.1. Las concentraciones de $\text{Cd}(\text{ClO}_4)_2$, dapdOMe y de $p\text{-NPA}$ son 0.05 mM, Tris 40 mM, pH 8.55, 30% de DMSO acuoso, 25°C. La línea punteada muestra el ajuste exponencial de primer orden. La línea continua muestra el ajuste no exponencial.

Haciendo el análisis de las curvas cinéticas encontramos que usando la ecuación no exponencial no es posible ajustar las curvas cinéticas, ver figura 12.7, y que por el contrario ajustan muy bien a una ecuación de primer orden; además, la forma de la curva y la absorbancia experimental a tiempo infinito (cercana a 0.9) coinciden con la ruptura completa del $p\text{-NFA}$ y la generación de un equivalente de $p\text{-nitrofenol}$.

La única razón por la que la curva cinética sigue un perfil exponencial de primer orden es que en el transcurso de la misma no se consuman el ligante y el catión metálico, o en otras palabras que la reacción sea catalítica. De esta forma, como el complejo acilado se hidroliza se vuelve a general el complejo inicial y su concentración permanece constante en el transcurso de la reacción que es la consideración que se hace al derivar la ecuación 12.1. Esquemáticamente corresponde al siguiente mecanismo, similar al propuesto anteriormente para los complejos de H_2dapd (ver antecedentes, Yatsimirsky 1998):



Esquema 12.2. Mecanismo propuesto para la esterólisis de NPA con $\text{Cd}(\text{dapdOMe})^+$

Dependencia de la rapidez de esterólisis respecto al pH en presencia de Cd^{II}

En este estudio se evaluó la reactividad de esterólisis hacia *p*-NFA de los complejos de $\text{Cd}(\text{II})$ con el ligante dapdOMe . Las condiciones de reacción se mantuvieron constantes para todo el estudio: 30% de DMSO acuoso, 25°C, 40 mM de amortiguador y concentraciones de metal y ligante 0.05, y se varió el pH, registrándose tanto el pH final como el pH inicial de la reacción. En estas condiciones también se forma un solo complejo reactivo con $\text{Cd}(\text{II})$ y HdapdOMe .

Los datos obtenidos para cada curva cinética mostraron una dependencia de primer orden, por lo que se hizo un ajuste con el modelo de primer orden, ecuación 5.3, encontrándose como parámetros de ajuste la absorbancia al tiempo infinito y la constante de rapidez observada. La tabla 12.4 se reúnen las constantes, k_{obs} , para cada uno de los valores de pH. La cual nos muestra que la especie nucleofílica es el complejo desprotonado, cuya concentración depende del $\text{p}K_{\text{a}}$ del complejo y por consiguiente varía con el pH. Si se analizan los datos de esta forma, el valor de $\text{p}K_{\text{a}}$ determinado cinéticamente para el complejo $\text{Cd}(\text{dapOMe})$ en estas condiciones es 9.16 ± 0.02 , que no concuerda con el valor determinado mediante titulaciones espectrofotométricas, y por lo cual cabe pensar que haya más de una especie cinéticamente activa.

Tabla 12.4. Constantes de oximinólisis, a diferentes valores de pH, en la hidrólisis de *p*-NFA 0.05 mM, 30% de DMSO acuoso, 25°C, 40 mM de amortiguador y concentraciones de metal y ligante 0.05.

pH	$k_{\text{obs}} \text{ s}^{-1}$
9.73	1.28×10^{-3}
9.16	6.58×10^{-4}
8.9	4.63×10^{-4}
8.5	2.61×10^{-4}
8.3	1.90×10^{-4}
8.03	1.58×10^{-4}
7.65	1.07×10^{-4}

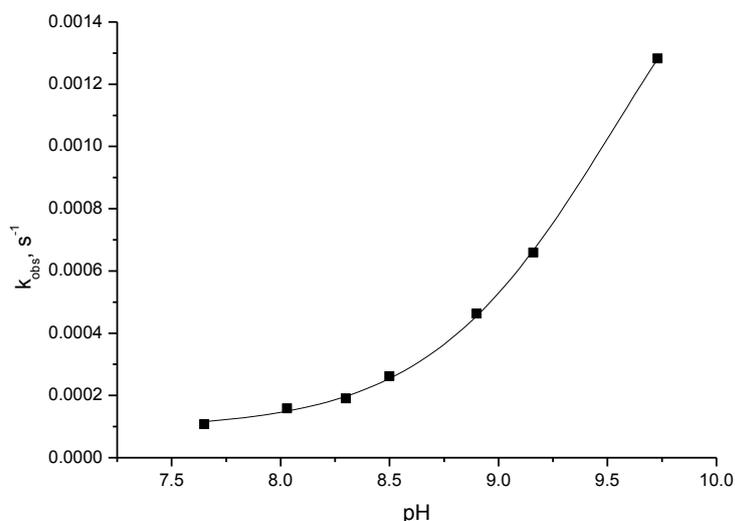


Figura 12.8. La constante de oximinólisis para el complejo Cd-dapdOMe con *p*-NPA como sustrato, datos de la tabla 12.4. La línea continua muestra el ajuste a la ecuación $k_{ML} = k_{ML}^0 / (1 + [H^+] / K_a^{MLH})$ y da un pK_a del complejo de 9.16.

En la figura 12.9 se muestra la distribución de especies con respecto a la concentraciones de metal y ligante 0.05 mM a diferentes pH calculada con *Hyss*. De aquí puede verse primero, que a estas condiciones no hay Cd(II) libre en la disolución, y segundo, que no hay una sola especie presente a estas condiciones sino que coexisten en disolución el ligante neutro, HdapdOMe, el complejo de Cd(II) con el ligante neutro, Cd(HdapdOMe)²⁺ y el complejo de Cd(II) con el ligante desprotonado Cd(dapdOMe)⁺. No obstante, de entre estas especies, es más probable que la especie cinéticamente activa es Cd(dapdOMe)⁺.

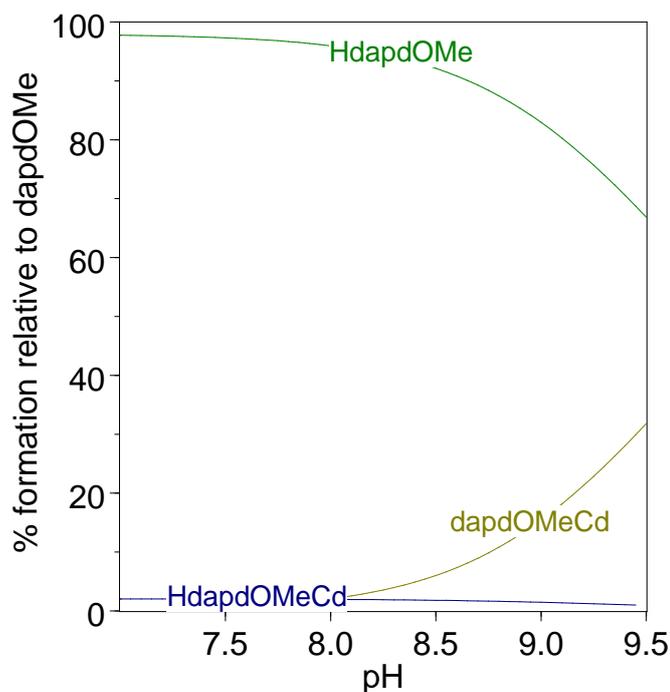


Figura 12.9 Distribución de especies con respecto al pH calculada con *Hyss* empleando las constantes de formación de la tabla 10.1.

La correlación entre la constante de rapidez observada en función de la concentración del complejo desprotonado, Cd-dapdOMe^+ , se muestra en la figura 12.10 en donde se observa que la dependencia es lineal, y tiene una pendiente de $50.5 \pm 0.7 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ que corresponde a la reactividad del complejo desprotonado y que es muy cercano al determinado a partir de los estudios en los que se varió la concentración del metal a una concentración del ligante y del metal fijas. Por lo tanto, aunque es probable que la diferencia en la reactividad implique la contribución de otro nucleófilo, la contribución principal es debida al complejo Cd-dapdOMe^+ .

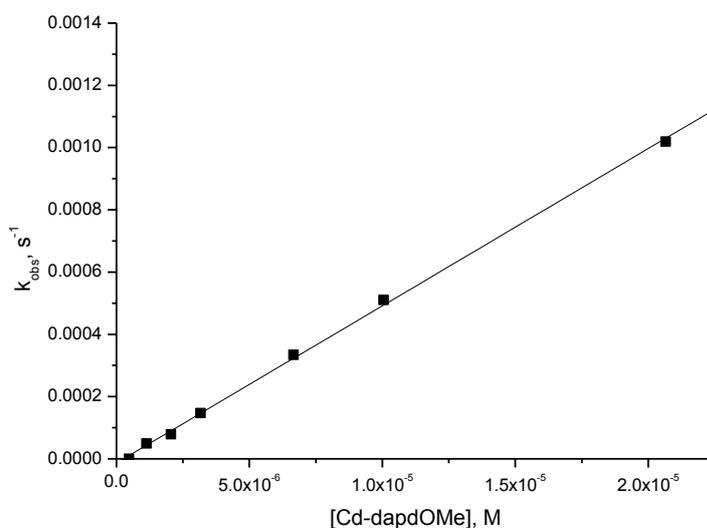


Figura 12.10. Dependencia de k_{obs} en función de la concentración del complejo Cd-dapdOMe^+ a cada pH calculada con *Hyss* empleando las constantes de formación de la tabla 10.1. La pendiente tiene un valor de $50.5 \pm 0.7 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$.

Dependencia de la rapidez de esterólisis respecto al pH en presencia de Zn^{II}

En este estudio se evaluó la reactividad de esterólisis hacia *p*-NFA de los complejos de Zn(II) con el ligante HdapdOMe. Las condiciones de reacción se mantuvieron constantes para todo el estudio: 30% de DMSO acuoso, 25°C, 40 mM de amortiguador y concentraciones de metal y ligante 0.05 mM, y se variaron las proporciones metal:ligante 1:1 y 1:2. Una característica muy importante de las curvas cinéticas con dapdOMe y Zn(II) cuando todas las concentraciones son iguales a 0.05 mM es necesario utilizar la ecuación no exponencial 12.1 para ajustar los datos de las curvas cinéticas, como muestra el ejemplo de la figura 12.10.

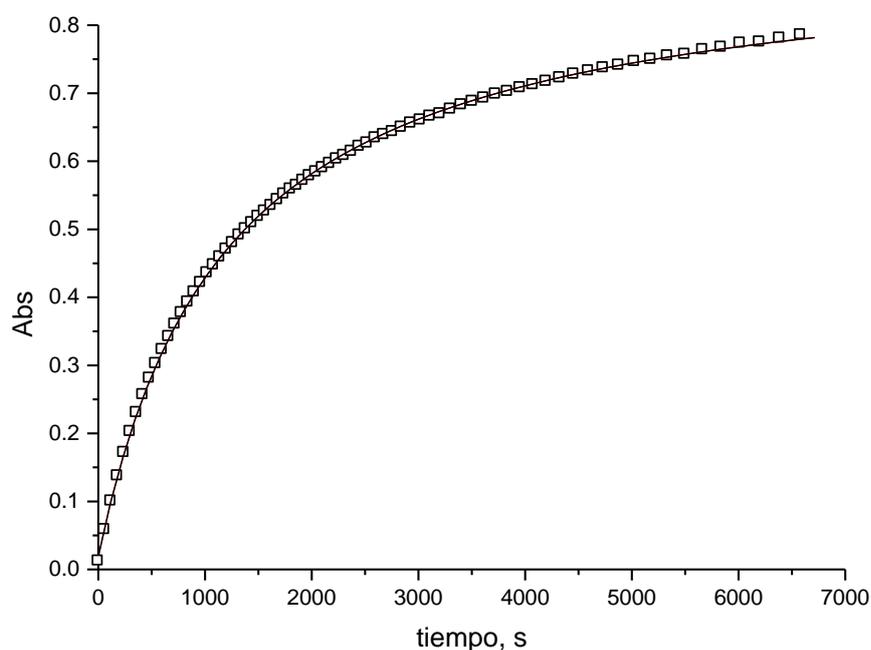


Figura 12.10. Ejemplo de curva cinética y ajustes a la ecuación 12.1. Las concentraciones de Zn(ClO₄)₂, dapdOMe y de *p*-NFA son 0.05 mM, Tris 40 mM, 30% de DMSO acuoso, 25°C. La línea continua muestra el ajuste no exponencial. El valor de k es de $16.77 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ a estas condiciones.

Haciendo el análisis de los datos obtenidos encontramos que usando la ecuación 12.1 es posible ajustar las curvas cinéticas, ver figura 12.10. La razón por la que se ajustan a este modelo es porque la segunda etapa, que corresponde a la desacilación del complejo es lenta y por lo tanto se observa que al estar el ligante, el metal y el sustrato en la misma concentración el complejo se consume a diferencia de las reacciones con Cd(II) en las que esta etapa es rápida y por lo tanto no se observa un cambio en la concentración del complejo en el transcurso de la reacción.

Como estas reacciones son más lentas que las de Cd(II), se buscó trabajar a mayores valores de pH pero el error es mayor al ir hacia medio básico ya que tiende a precipitar el hidróxido de

Zn(II) con lo que las curvas cinéticas son menos reproducibles, por otro lado, si se busca aumentar la reactividad incrementando la concentración se obtiene más de una especie cinéticamente activa. Por lo que se decidió hacer experimentos a mayores concentraciones y pH fijo.

En la figura 12.11 se muestra la distribución de especies con respecto a la concentración metal:ligante a 0.05 mM y 0.1mM, pH variable calculada con *Hyss*.

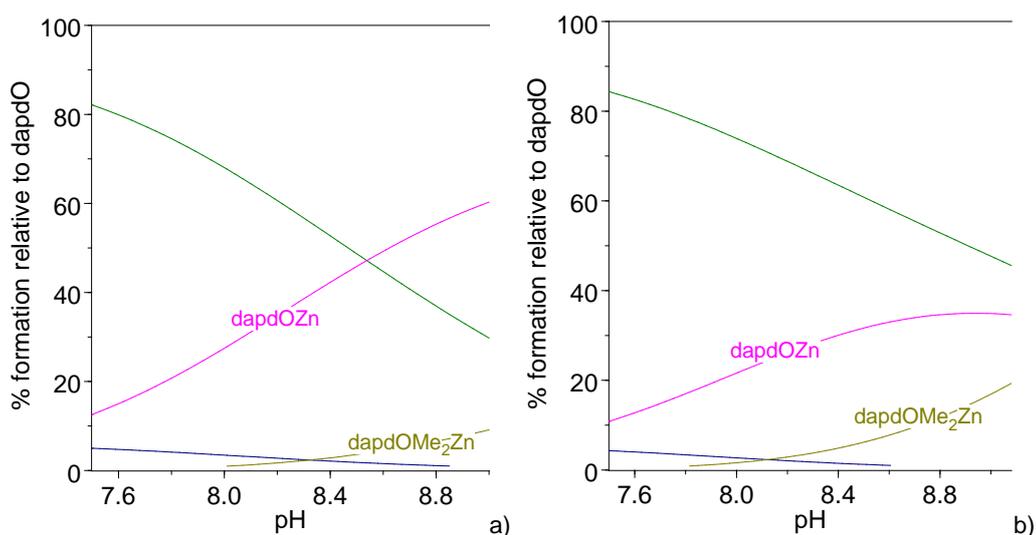


Figura 12.11 Distribución de especies con respecto al pH calculada con *Hyss* empleando las constantes de formación de la tabla 10.1. a) 0.05 mM dapdOMe, 0.05 Zn(II), 7.5 a 9.0 pH
b) 0.1 mM dapdOMe, 0.05 Zn(II) y 0.05 mM p-NFA, 7.5 a 9.0 pH

Como se observa en la figura 12.11 podemos ver que la reactividad se debe principalmente al complejo de Zn(II) con el ligante desprotonado $Zn(dapdOMe)^+$ y el complejo de Zn(II) con dos ligantes desprotonados $Zn(dapdOMe)_2$.

Por otro lado si se comparan estas reacciones con las de Cd(II), estas resultan más lentas y el error es mayor al variar el pH hacia medio básico ya que tienden a precipitar con lo que son menos reproducibles si se hacen más concentradas y en los intervalos y relaciones estequiométricas probadas siempre hay más de una especie cinéticamente activa. Por lo que se decidió hacer experimentos a mayores concentraciones y pH fijo.

El sistema Zn^{II} - dapdOMe: dependencia de la concentración del metal

Se realizó el estudio de la dependencia de la rapidez de descomposición del p-NFA en función de la concentración de Zn(II) en presencia de un exceso del ligante HdapdOMe la cual se mantuvo una concentración de 1×10^{-4} M, pH de 8.9 y se varió la concentración de zinc para cada curva cinética en un intervalo entre 1.0×10^{-4} y 8.0×10^{-4} M. Los datos obtenidos para cada

curva cinética mostraron una dependencia de primer orden, por lo que se hizo un ajuste con el modelo de primer orden, ecuación 5.3, encontrándose como parámetros de ajuste la absorbancia al tiempo infinito y la constante de rapidez observada. En la tabla 12.5 se muestran estos valores en función de la concentración de Zn(II), y los mismos resultados se presentan en forma de gráfica en la figura 12.12.

Tabla 12.5. Dependencia de la constante de rapidez observada, k_{obs} , en función de la concentración de Zn(II) a pH 8.9 en presencia de dapdOMe 0.1 mM, *p*-NPA 0.05 mM, CHES 40 mM, 30% de DMSO acuoso y 25°C.

[Zn] M	$k_{obs} (s^{-1}) \pm ds$
0	1.3×10^{-4}
1.0×10^{-4}	4.7×10^{-4}
2.0×10^{-4}	6.4×10^{-4}
3.0×10^{-4}	7.5×10^{-4}
4.0×10^{-4}	7.7×10^{-4}
5.0×10^{-4}	8.1×10^{-4}
6.0×10^{-4}	8.1×10^{-4}
8.0×10^{-4}	8.3×10^{-4}

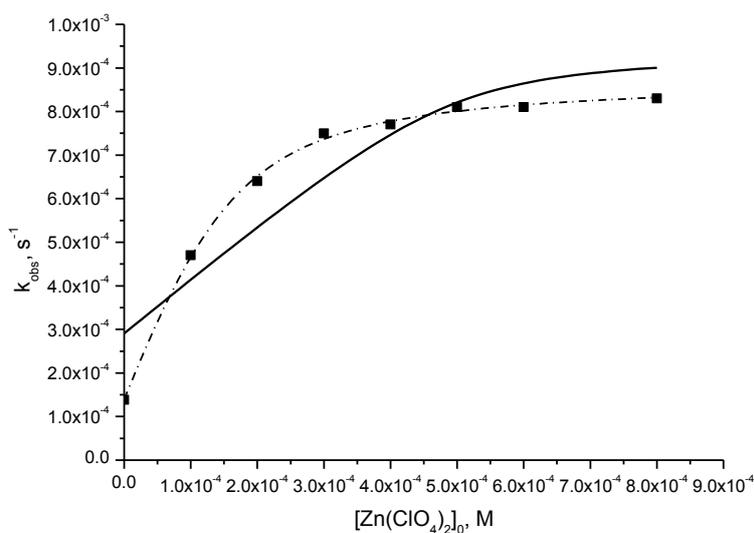


Figura 12.12 Datos correspondientes a la tabla 12.4, la línea punteada muestra la tendencia de los datos; la línea continua muestra el ajuste a la ecuación 8.2.

En la figura 12.13 se muestra las constantes de rapidez observadas en función de la concentración total de Zn(II).

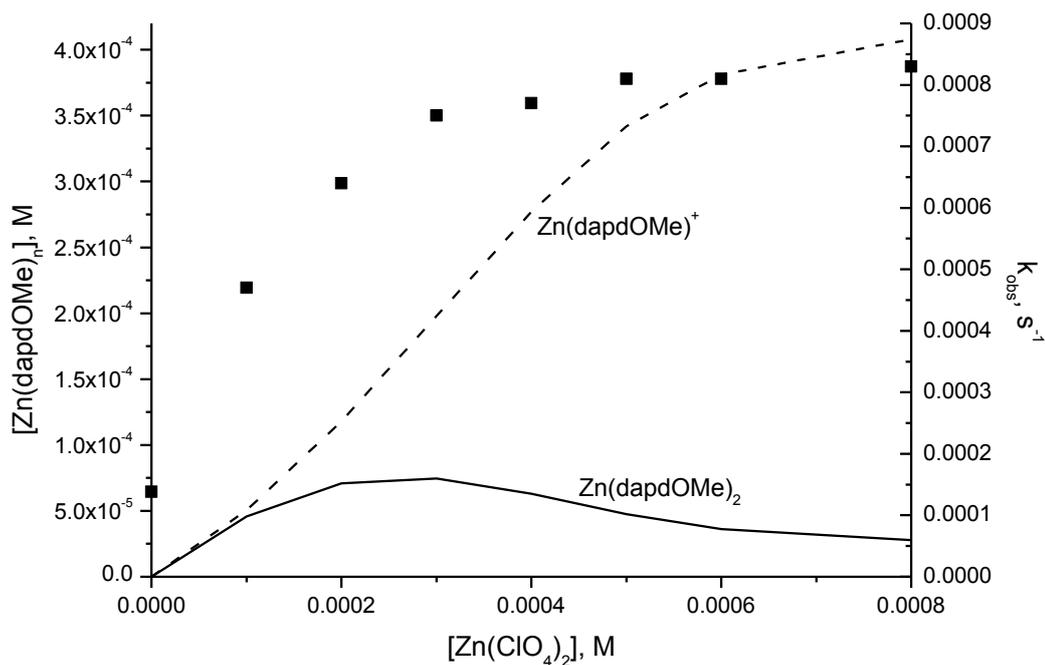


Figura 12.11. Constantes de rapidez observada en función de la concentración total de Zn(II), eje del lado derecho. Concentración de las especies Zn(dapdOMe)^+ y Zn(dapdOMe)_2 , eje del lado izquierdo.

De acuerdo con las constantes, $k_{\text{obs}} \text{ s}^{-1}$ obtenidas, se calcularon las constantes de oximinólisis para los complejos que coexisten en la disolución.

Para el complejo Zn(II) con el ligante desprotonado Zn(dapdOMe)^+ se tiene una constante de 4.6 ± 0.4 y el complejo de Zn(II) con dos ligantes desprotonados Zn(dapdOMe)_2 tiene una constante de oximinólisis de 1.28 ± 0.06 .

Estos resultados son muy importantes ya que la reactividad observada se debe a los dos complejos que se encuentran en disolución y tienen por lo menos un grupo oximato desprotonado.

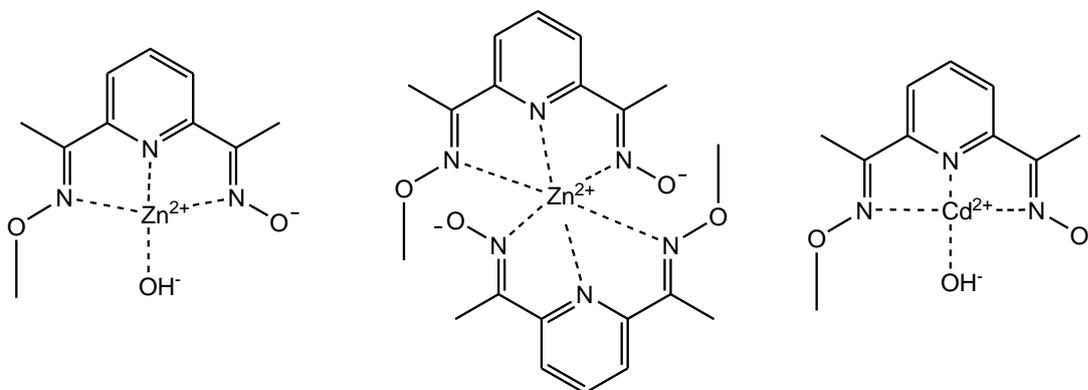
13. Analisis de Resultados

El efecto alfa, por definición, se refiere a nucleófilos que contienen un heteroátomo con al menos un par no compartido de electrones adyacente al átomo nucleofílico y que exhiben una reactividad nucleofílica inusualmente grande comparada con nucleófilos comunes de basicidad similar (Edwards 1962, Fina 1973, Grekova 1978, Green 1958). De acuerdo a esta definición, resulta razonable esperar que cuando se coordina el heteroátomo alfa con un catión metálico, la reactividad del nucleófilo debe modificarse por dos razones. Primero, el pK_a del nucleófilo debe disminuir, lo cual debe observarse como un incremento en su reactividad a menores valores de pH comparado con el nucleófilo libre y segundo, su reactividad intrínseca debe disminuir ya que el par de electrones del heteroátomo están coordinados y no pueden aportar densidad electrónica para compensar la pérdida de carga sobre el átomo nucleofílico al realizarse el ataque nucleofílico.

Los resultados de la reactividad hacia *p*-NPA, en forma de las constantes de rapidez de segundo orden, se encuentran resumidos en la tabla 13.1 y en el esquema 13.1 se encuentran las estructuras de los complejos reactivos.

Tabla 13.1. Constantes de rapidez de segundo orden para el anión oximato dapdOMe^- y sus complejos con Zn(II) y Cd(II) en 30% de DMSO acuoso, 25°C.

Especie	$k_{\text{oximato}}, \text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$
OH^-	18 ± 2
dapdOMe^-	33 ± 3
Zn(dapdOMe)^+	4.6 ± 0.4
Zn(dapdOMe)_2	1.28 ± 0.06
Cd(dapdOMe)^+	57 ± 1



Esquema 13.1 Estructuras propuestas para los complejos $\text{M(dapdOMe)}_n^{2-n}$ cinéticamente activos.

Si comparamos la reactividad del complejo $\text{Zn}(\text{dapdOMe})^+$, $4.6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, con la de OH^- , $18 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ y la del anión oximato libre dapdOMe^- , $33 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, encontramos un resultado que podría esperarse: la reactividad intrínseca para el nucleófilo coordinado es menor. Ahora bien, es posible que en este caso el grupo nucleofílico sea un OH^- formado a partir de una molécula de agua coordinada al $\text{Zn}(\text{II})$ que se acidifica y desprotona a estas condiciones de reacción como sucede en otros sistemas, o que el nucleófilo sea el anión oximato. Desafortunadamente no hay una forma de medirlo ya que aunque en principio podría hacerse por potenciometría, la solubilidad de la mezcla en 30% de DMSO no permite ir a concentraciones de por lo menos 10 mM bajo las cuales los resultados de las titulaciones potenciométricas son confiables. Sin embargo, es de esperarse que la nucleofilia del OH^- sea mucho menor ya que el par de electrones libres del N deben estar coordinados al metal y por lo tanto al perder esta característica deja de ser un alfa nucleófilo. Si lo comparamos con la reactividad del complejo $\text{Zn}(\text{Hdapd})^+$ previamente reportada (Yatsimirski 1998), $53.5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, en un medio acuoso con 24% de etanol en volumen observamos que el efecto del disolvente y por lo tanto la solvatación es muy importante ya que la reactividad para el complejo con el monoanión es menor por 45 veces. Esto también apoya el hecho de que la especie cineticamente activa, ya que la reactividad de los nucleófilos aniónicos aumenta con los disolventes apróticos.

Los valores de la energía libre de Gibbs estándar de transferencia, $\Delta_{\text{tr}}G^0$, al pasar de agua a una mezcla de agua-etanol para $\text{Zn}(\text{II})$ tienen valores positivos y tienden a aumentar al incrementar el contenido de etanol, mientras que los valores correspondientes para $\text{Zn}(\text{II})$ en mezclas agua-DMSO son negativos y tienden a ser más negativos conforme aumenta el contenido de DMSO en el medio (Kalidas 2000).

Por los resultados anteriores si se compara la reactividad de complejo $\text{Zn}(\text{dapdOMe})^+$ $4.6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ con el complejo $\text{Cd}(\text{dapdOMe})^+$ $57 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ se puede ver que el cambio es mucho más pronunciado para $\text{Cd}(\text{II})$ que para $\text{Zn}(\text{II})$ en mezclas agua-DMSO, esto refleja una diferencia muy importante ya que la reactividad no depende únicamente de la carga del ion metálico en el compuesto de coordinación sino de la naturaleza del metal.

En trabajos reportados en la literatura de complejos piridín oximato con cationes metálicos divalentes empleados como catalizadores de la esterólisis de *p*-NPA se han encontrado efectos diferentes dependiendo del catión metálico. Por ejemplo, en los sistemas reportados con el ligante 2-piridín-acetoxima, figura 13.1, se compara el efecto del $\text{Cu}(\text{II})$ y del $\text{Zn}(\text{II})$ (Suh 1984). Cuando el catión metálico es $\text{Cu}(\text{II})$, se observa una acidificación muy grande del grupo oximato cuyo $\text{p}K_{\text{a}}$ disminuye de 10.8 a 4.0, esto hace que el anión oximato sea un nucleófilo muy débil y, aunque se tengan condiciones en las que el catión metálico está totalmente complejoado, no se observa reactividad esterolítica. Cuando el catión del complejo es $\text{Zn}(\text{II})$ éste

también hace que disminuya el pK_a de la oxima pero sólo hasta 7.0 y empleando concentraciones 10 mM de Zn(II) y 1 mM del ligante se logra una constante de rapidez de acilación de $190 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ y una constante de desacilación de $35 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$; esto quiere decir que en el caso del Zn(II) el catión es menos electrofílico y logra que el grupo oximato disminuya su pK_a sin perder totalmente su nucleofilia, sin embargo, el OH^- coordinado al Zn(II), que es responsable del ataque intramolecular para lograr la desacilación del complejo, no es lo suficientemente nucleofílico. Otro ejemplo de la literatura es el complejo figura 13.1 en el cual el Pd(II) está covalentemente unido al ligante (Yatsimirsky 1992). En este caso, la velocidad de acilación es de $5.2 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ mientras que la de desacilación es casi 10 veces mayor, $42.3 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, por lo que el Pd(II) unido covalentemente al ligante no acidifica demasiado el grupo oxima, pK_a 7.12, pero sí lo desactiva como nucleófilo; en contraste el OH^- coordinado es todavía un nucleófilo suficientemente fuerte para regenerar el complejo inicial lo cual se refleja en la constante de desacilación.

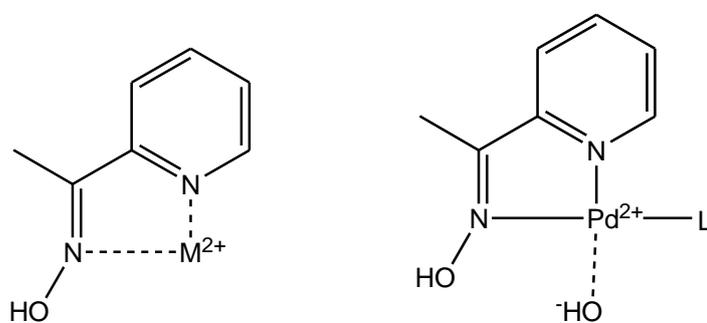


Figura 13.1 Complejos piridín oximato (Suh 1984, Yatsimirsky 1992)

En nuestro caso, observamos que en los complejos de HdapdOMe con Zn(II) y con Cd(II) el grupo oxima se acidifica un poco menos (pK_a 7.7), el complejo de Zn(II) exhibe una menor reactividad esterolítica que el de Cd(II) y en el caso del complejo de Zn(II) no se obtuvo evidencia de que opere en forma catalítica. De los estudios con $\text{dapd}(\text{OMe})_2$ sabemos que la reactividad del OH^- coordinado es similar para Zn(II) y Cd(II), $2.0 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, concordando razonablemente con otros valores reportados en la literatura (*vide supra*). Por lo tanto, a pesar de no haber preparado el derivado acilado de la oxima, podemos plantear que el grupo oximato del complejo de Cd(II) está más activado y que el OH^- da mejor asistencia electrofílica en el estado de transición para la desacilación y regeneración del complejo inicial cerrando un ciclo catalítico, como antes fue propuesto (Yatsimirsky 1997). Adicionalmente, es posible que en el caso del complejo de Zn(II)-dapdOMe, al formarse el intermediario acilado éste sea un peor ligante y disminuya la constante de formación del complejo que no es muy grande ($\log \beta = 2.6$) y en consecuencia disminuya la concentración del complejo cinéticamente activo. Así, el papel del catión metálico debe estar relacionado con su electrofilia. Por esta razón se buscaron en la literatura parámetros cuantitativos de la electrofilia de los cationes metálicos, pero desafortunadamente sólo hay datos recientemente reportados para algunos cationes con

número atómico ≤ 10 (Chattaraj 2010) en los que se reporta el índice de electrofilia previamente definido como $\omega = \mu^2 / 2\eta$, en donde μ es el potencial químico y η es la dureza del metal definido por Parr y Lászlo en 1999. En términos de ácidos duros y blandos, la reactividad observada es mayor para los cationes metálicos más blandos y por lo tanto debería seguir el orden $\text{Cu(II)} < \text{Zn(II)} < \text{Pd(II)} \sim \text{Cd(II)}$, sin embargo en el ejemplo citado el Pd(II) está unido covalentemente al ligante y por lo tanto se afecta más fuertemente su densidad electrónica.

Resumen de Resultados

Se sintetizaron y caracterizaron mediante técnicas espectroscópicas los ligantes Hdapd(OMe) y dapd(OMe)₂.

El ligante dapd(OMe)₂, tal como se esperaba, no tiene reactividad esterolítica hacia *p*-NFA debido a que sus grupos oximatos están bloqueados con metilos lo que impide la formaciones de los aniones oximato

Se determinaron los valores de las constantes de acidez de los ligantes en 30% de DMSO acuoso, tanto para el nitrógeno piridínico como para el grupo oximato en el caso de Hdapd(OMe). Los valores encontrados difieren de los determinados en 24% de etanol acuoso, sin embargo son razonables.

Se determinó la reactividad intrínseca del oximato libre del ligante Hdapd(OMe) que es de $33.5 \pm 0.8 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ y el $\text{p}K_a$ del grupo oximato 11.75 ± 0.03 . De acuerdo a ambos parámetros, podemos decir que esta oxima se comporta como un α nucleófilo respecto a la ruptura del éster *p*-NFA.

Se determinaron las constantes de formación de todas las especies presentes en disolución cuando se tienen los ligantes y Hdapd(OMe) y dapd(OMe)₂ cada uno con los cationes metálicos Zn(II) y Cd(II). Esto nos permite tener un conjunto de constantes que caracterizan los sistemas. Se comprobó mediante estudios por ¹H RMN que se forman los complejos de los ligantes con estos cationes metálicos.

Los complejos del ligante dapd(OMe)₂ con Zn(II) y Cd(II) presentan una reactividad esterolítica, que para el complejo con Cd(II) es de $1.9 \pm 0.2 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ y en el caso del complejo con Zn(II) es de $2.0 \pm 0.9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$. Esta reactividad se asignó a una molécula de agua que por coordinación disminuye su $\text{p}K_a$ y genera un OH⁻ coordinado al catión metálico que actúa como nucleófilo hacia el *p*-NFA. Esto no había sido reportado antes y se pudo observar por el medio de reacción empleado (30% de DMSO acuoso).

En los dos casos anteriores, las constantes de velocidad son menores que la de la hidrólisis alcalina en el mismo medio, $k_{\text{OH}} 18 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$. Esto quiere decir que por un lado el ligante contribuye a la estabilidad de la especie $\text{M}(\text{OH})^+$ que es el nucleófilo y por otro que el efecto de coordinación sobre la reactividad del OH^- es disminuirla tal como cabría esperar.

En el caso del complejo de $\text{Cd}(\text{II})$ con el ligante dapdOMe desprotonado, la constante de oximinólisis promedio de $57 \pm 5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, la cual se asigna a un solo grupo oximato coordinado y desprotonado. Si comparamos la reactividad intrínseca de este complejo, con la reactividad intrínseca del oximato libre, que es de $33.5 \pm 0.8 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, es notorio que hay una contribución adicional del catión ya que no sólo no disminuye por efecto de coordinación, ni es igual a la esperada si se tuviera todo el anión oximato desprotonado a menor valor de pH (en este caso sería igual a la del oximato libre) sino que es incluso mayor. Por lo tanto, se concluye que debe haber un efecto adicional por parte del catión metálico y puede estar relacionado con la estabilización del estado de transición tal como antes se propuso.

Para el ligante HdapdOMe con el ion metálico $\text{Zn}(\text{II})$ se forman dos complejos cinéticamente activos que tienen iones oximato coordinados, $\text{Zn}(\text{dapdOMe})^+$ con uno y $\text{Zn}(\text{dapdOMe})_2$ con dos ligantes desprotonados. Si comparamos la reactividad del complejo $\text{Zn}(\text{dapdOMe})^+$, $4.6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, con la del anión oximato libre dapdOMe^- , $33 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, encontramos un resultado que en la que la reactividad intrínseca para el nucleófilo coordinado es menor.

Si realizamos la de comparación de la constante de oximinólisis de los complejos $\text{Zn}(\text{dapdOMe})^+$ y $\text{Cd}(\text{dapdOMe})^+$ se puede ver que esta diferencia es debida principalmente a la naturaleza del catión metal y al grado de solvatación en el que este el grupo oximato desprotonado más que a la acidez que confiere el catión.

La reacción de ruptura del éster modelo *p*-nitrofenil acetato por el complejo $\text{Cd}(\text{dapdOMe})^+$ es catalítica a las condiciones probadas en contraste con la reacción del complejo con $\text{Zn}(\text{dapdOMe})^+$ para la que la segunda etapa, es decir, la desacilación del complejo, es lenta. Esta situación aunada a que en el caso de $\text{Zn}(\text{II})$ hay mayor tendencia a formar complejos 1:2 metal:ligante, hace que las reacciones con $\text{Zn}(\text{II})$ sean más lentas.

El medio de reacción, 30% de DMSO acuoso, si bien no permite observar efectos tan grandes como es el caso de 24% de etanol acuoso, resultó adecuado para caracterizar y asignar la reactividad de los complejos presentes en disolución.

14. Conclusiones

El ligante dapd(OMe)_2 no tiene reactividad esterolítica, y el ligante HdapdOMe se comporta como un α - nucleófilo con respecto a la ruptura del éster p -NFA.

Los complejos del ligante dapd(OMe)_2 con Zn(II) y Cd(II) presentan una reactividad esterolítica, la cual se le asignó a una molécula de agua que por coordinación disminuye su $\text{p}K_a$ y genera un OH^- coordinado al catión metálico que actúa como nucleófilo hacia el p -NFA.

El ligante HdapdOMe con el ion metálico Zn(II) forma dos complejos cinéticamente activos que tienen iones oximato coordinados con dos ligantes desprotonados. Si se compara la reactividad de ambos complejos con la del anión oximato libre dapdOMe^- , se encuentra que la reactividad intrínseca para el nucleófilo coordinado es menor.

El ligante HdapdOMe con el ion metálico Cd(II) forma un complejo cinéticamente activo con el ligante desprotonado; la reactividad de este complejo es mayor que la del oximato libre, y por lo tanto es mejor α -nucleófilo que éste. Esto se atribuye a la asistencia electrofílica por parte del catión metálico en el estado de transición y al ataque intramolecular del OH^- hacia el intermediario acilado.

La reacción de ruptura del éster modelo p -NPA por el complejo Cd(dapdOMe)^+ es catalítica a las condiciones probadas.

Si comparamos la constante de oximinólisis de los complejos Zn(dapdOMe)^+ y Cd(dapdOMe)^+ se puede ver que esta diferencia es debida principalmente a la electrofilia o dureza catión metálico más que a la disminución en el $\text{p}K_a$ del oximato coordinado.

15. Glosario

Constantes de Equilibrio El valor numérico de la expresión de constante de equilibrio de un sistema en equilibrio

Constante de Formación Para un complejo mononuclear binario, si un átomo central (grupo central) M (metal) y un ligando L han sido definidos, la expresión K_n es la constante de formación por etapas y β_n es la constante de estabilidad (por etapas o acumulativa)

Constante de Estabilidad Es la constante de equilibrio que expresa la tendencia de una sustancia que se forma a partir de sus componentes. Cuanto mayor sea la constante más estable son las especies. La constante de estabilidad (constante de formación) es el recíproco de la constante de inestabilidad (constante de disociación).

Constante de Acidez Constante de equilibrio que expresa el grado en que un ácido transfiere un protón al agua o algún otro medio específico.

Constante de Rapidez Es la constante de proporcionalidad entre la velocidad de la reacción y la concentración del reactivo.

Tiempo de vida media Tiempo que tarda la concentración de un reactivo en bajar a la mitad de su valor inicial; tiempo que tarda en desintegrarse la mitad de una muestra de un radioisótopo dado

16. Apéndice

Cálculo de la constante de rapidez a partir de una cinética de primer orden.

La oximinólisis del *p*-NFA, sigue la siguiente ecuación cinética:

$$\frac{d[p - NF^-]}{dt} = k[p - NFA][dapd(OMe)]$$

Donde se considera que el orden de reacción respecto a cada especie es uno y $[dapd(OMe)]$ es la concentración de la oxima libre o complejada con iones metálicos. En presencia de metales, la oxima funciona en un régimen catalítico y su concentración no cambia en el tiempo, debido a esto, obtenemos una condición de pseudoprimer orden, de forma que la rapidez de formación de *p*-NF⁻ será:

$$\begin{aligned}\frac{d[p - NF^-]}{dt} &= k_{obs} [p - NFA] = -\frac{d[p - NFA]}{dt} \\ \frac{d[p - NFA]}{[p - NFA]} &= -k_{obs} dt\end{aligned}$$

Donde $k_{obs} = k[dapd(OMe)]$. En el caso de un proceso sin metal, este tratamiento puede emplearse en condiciones en un gran exceso de la oxima sobre el ester.

Al integrar la ecuación diferencial, se obtiene de evaluar la constante a $t=0$ que:

$$\int \frac{d[p - NFA]}{[p - NFA]} = -k_{obs} dt$$

$$[p - NFA] = [p - NFA]_0 e^{(-k_{obs} t)} \quad (1.1)$$

A partir del balance de masas del *p*-NFA presente, tenemos:

$$[p - NFA] = [p - NFA]_0 - [p - NF^-]$$

Sustituyendo el resultado anterior en la ecuación 1.1, obtenemos una dependencia respecto a la concentración de *p*-NFA inicial:

$$\begin{aligned}[p - NF^-] &= [p - NFA]_0 - [p - NFA]_0 e^{(-k_{obs} t)} \\ [p - NF^-] &= [p - NFA]_0 (1 - e^{(-k_{obs} t)})\end{aligned} \quad (1.2)$$

Si consideramos la Ley de Beer, y debido a que la celda de reacción posee 1 cm de longitud:

$$A^{400} = \varepsilon_{p-NF^-}^{400} [p - NF^-]$$

En el máximo de absorción de $p-NF^-$ 400 nm.

Considerando lo anterior en (1.2):

$$A^{400} = \varepsilon^{400} [p - NFA]_0 (1 - e^{(-k_{obs} t)})$$

Al un tiempo infinito, habrá una conversión completa del $p-NFA$ inicial:

$$A^{400} = A_{\infty}^{400} (1 - e^{(-k_{obs} t)})$$

Pero la lectura se hace tras un lapso de tiempo t_0 , de forma que habrá una concentración inicial del producto, debida al tiempo de transformación no monitoreado igual a A_i :

$$A^{400} = A_i + \Delta A_{\infty}^{400} (1 - e^{(-k_{obs} t)})$$

Donde $\Delta A_{\infty}^{400} = A_{\infty}^{400} - A_i$ y t_i es el tiempo instrumental: $t_i = t - t_0$

Determinación de la k_{obs} a partir del método de rapidez inicial

En los tiempos cortos, la rapidez inicial de oximinólisis del *p*-NFA, sigue la siguiente ecuación cinética:

$$\frac{d[p - NF^-]_{inicial}}{dt} = k[p - NFA]_0 [Hdapd(OMe)]$$

Si cumple la ley de Beer para el cambio en la concentración del *p*-NF⁻

$$\frac{d[p - NF^-]}{dt} = \frac{dA_{p - NF^-} / \varepsilon_{p - NF^-}}{dt} = \frac{1}{\varepsilon_{p - NF^-}} \frac{dA_{p - NF^-}}{dt}$$

Si sustituimos en la ecuación 2.1 y consideramos tiempos de conversión muy cortos:

$$\left(\frac{1}{\varepsilon_{p - NF^-}} \frac{dA_{p - NF^-}}{dt} \right)_{t \rightarrow 0} = k_{obs} [p - NFA]_0$$

Donde $k_{obs} = k[Hdapd]_0$. La ecuación es una línea recta en tiempos pequeños. Podemos considerar que la rapidez de reacción inicial será:

$$v_0 = \left(\frac{dA_{0p - NF^-}}{dt} \right)_{t \rightarrow 0}$$

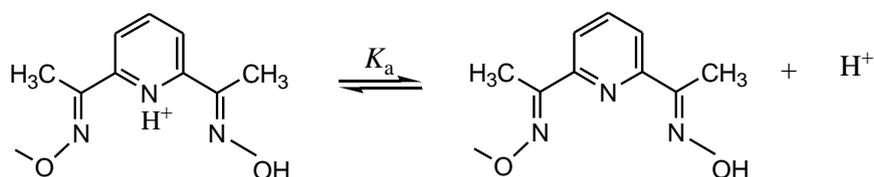
De forma que al sustituir en (2.2)

$$\frac{1}{\varepsilon_{p - NF^-}} v_0 = k_{obs} [p - NFA]_0$$

$$k_{obs} = \frac{v_0}{\varepsilon_{p - NF^-} [p - NFA]_0} = \frac{v_0}{\Delta A_\infty}$$

Modelo para la disociación ácida del nitrógeno piridinico de los ligantes Hdapd(OMe) y dapd(OMe)₂

Para calcular el valor de constante de disociación ácida de los ligantes Hdapd(OMe) se considero



$$K_a = \frac{[Hdapd(OMe)][H^+]}{[H_2dapd(OMe)]} \quad (1)$$

Realizando un balance de masas

$$[H_2dapd(OMe)]_o = [H_2dapd(OMe)] + [Hdapd(OMe)] \quad (2)$$

Considerando la absorbancia de la disolución, de acuerdo a la Ley de Beer-Lamber, para una celda de 1 cm de paso óptico está dada por:

$$Abs = \varepsilon_1[H_2dapd(OMe)] + \varepsilon_2[Hdapd(OMe)] \quad (3)$$

Despejando de (2) la oxima protonada, $[H_2dapd(OMe)]$, y sustituyéndola en (3) se tiene:

$$Abs = \varepsilon_1([H_2dapd(OMe)]_o - [Hdapd(OMe)]) + \varepsilon_2[Hdapd(OMe)] \quad (4)$$

Despejando de (1) la $[Hdapd(OMe)]$ y sustituyendola en (4) :

$$Abs = \varepsilon_1[H_2dapd(OMe)]_o - \varepsilon_1 \left(\frac{K_a[H_2dapd(OMe)]}{[H^+]} \right) + \varepsilon_2 \left(\frac{K_a[H_2dapd(OMe)]}{[H^+]} \right)$$

$$Abs = \varepsilon_1 \left(\frac{K_a[H_2dapd(OMe)]}{[H^+]} \right) + (\varepsilon_2 - \varepsilon_1) \left(\frac{K_a[H_2dapd(OMe)]}{[H^+]} \right) \quad (5)$$

Sustituyendo en el balance de masa por la oxima $[Hdapd(OMe)]$ de la ecuación (1)

$$[Hdapd(OMe)]_o = [H_2dapd(OMe)] + \frac{K_a[H_2dapd(OMe)]}{[H^+]} = [H_2dapd(OMe)] \left(1 + \frac{K_a}{[H^+]} \right)$$

$$[H_2dapd(OMe)] = \frac{[H_2dapd(OMe)]_o}{\left[1 + \frac{K_a}{[H^+]} \right]} \quad (6)$$

Finalmente, sustituyendo (6) en (5) y reorganizando la expresión resultante se obtiene la ecuación 7.1.

$$Abs = \varepsilon_1[H_2dapd(OMe)]_o + (\varepsilon_2 - \varepsilon_1) \frac{K_a}{[H^+]} \left[\frac{[H_2dapd(OMe)]_o}{\left[1 + \frac{K_a}{[H^+]}\right]} \right]$$

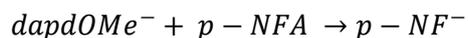
$$Abs = \frac{\varepsilon_1[H_2dapd(OMe)]_o \left[1 + \frac{K_a}{[H^+]}\right] + (\varepsilon_2 - \varepsilon_1) \frac{K_a}{[H^+]} [H_2dapd(OMe)]_o}{1 + \frac{K_a}{[H^+]}}$$

$$Abs = \frac{\varepsilon_1[H_2dapd(OMe)]_o + \varepsilon_2[H_2dapd(OMe)]_o \frac{K_a}{[H^+]}}{1 + \frac{K_a}{[H^+]}}$$

7.1

La constante de oximinólisis

A partir del mecanismo del esquema 11.1, representado en la ecuación (1) para la esterólisis del *p*-NFA en presencia de el ligante Hdapdd(OMe), se observa que la actividad depende de la concentración del ion oximato, y ésta a su vez depende del pH al que se realicen las determinaciones.



La constante de oximinólisis a cada pH, k'_{ox} , depende del valor del pK_a del ligante HdapdOMe, determinado por la ecuación 7.1, por lo tanto la constante de oximinólisis independiente de pH, k_{ox} se puede escribir como:

$$k_{obs} = \frac{k_{ox}}{1 + \frac{[H^+]}{K_a}} [dapdOMe^-]_o \quad (1)$$

Si se considera $k_{obs} = k'_{ox} [dapdOMe^-]_o$ y se sustituye en la ecuación (1) se tiene:

$$k'_{ox} = \frac{k_{ox}}{1 + \frac{[H^+]}{K_a}}$$

En forma logarítmica:

$$\log k'_{ox} = \log k_{ox} - \log \left(1 + \frac{[10^{-pH}]}{K_a} \right)$$

17. Bibliografía

Abele E.; R. Abele, y E. Lukevics [2003] "Pyridine Oximes: Synthesis, reactions, and biological activity (Review) *Chemistry of Heterocyclic Compounds*". 39,7.

Breslow, R., Chipman; D., [1965] "Mixed metal complexes as enzyme models. I. Intracomplex nucleophilic catalysis by an oxime anion" *J. Am. Chem. Soc.* 87, 4145-4196.

Buncel E.; C.Cannes; A.P.Chatrousse; F.Terrier, [2002] "Reactions of solvated α -nucleophiles with esters: evidence from solvation effects for substantial decoupling of desolvation and bond formation", *J. Am. Chem. Soc.*, 124, 8766-8767.

Chattaraj Pratim Kumar y Somma Duley [2010] "Electron affinity, Electronegativity, and Electrophilicity of Atoms and Ions", *J. Chem. Eng.*, 55, 1882-1886.

Chakravorty A. [1974] "Structural chemistry of transition metal complexes of oximes", *Coord. Chem. Rev.*, 13, 1.

Degorre, F. Kiffer, D., Terrier, F. [1988] "Sulfur derivatives of 2-oxopropanal oxime as reactivators of organophosphate inhibited acetylcholinesterase in vitro: synthesis and structure-reactivity relationships" *J. Med. Chem.*, 31, 757-763.

Edwards, J.O.; Pearson. R.G. [1962] "The factors determining nucleophilic reactivities" *J. Am. Chem. Soc.*, 84, 16-24.

Filippini, F.; Hundson, R.F.; [1972] "A general treatment of enhanced nucleophilic reactivity" *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 522-523.

Fina, N. J.; Edwards, J. O. [1973] "The alpha effect. A review" *Int. J. Chem. Kinet.* 5, 1-26.

Fiordiponti P.; Rallo F.; Rodante F. [1974] "Potentiometric determination of the autoprotolysis constants of water-dimethylsulfoxide mixtures at different temperatures and related thermodynamic quantities" *Z. Phys. Chem. N.F.* 88:14

Green, A. L.; Sainsbury, G. L.; Saville, B.; Stamsfield. M. J; [1958] "The reactivity of some active nucleophilic reagents with organophosphorus anticholinesterases" *J. Chem. Soc.*, 1583-1587.

Grekova P, V Ya Veselov [1978] "The α -Effect in the Chemistry of Organic Compounds", *Russ. Chem. Rev.*, 47 (7), 631-648.

Guillot-Edelheit, G.; Laloi-Diard, M.; Eisenstein, O. [1978] "Effect α . Influence de la Substitution sur l'exaltation de reactivite d'oximes vis-à-vis de l'acetate de p-nitrophenile" *Tetrahedron*, 34, 523-527.

Hanania, G.I.H.; Irvine, D.H.; [1962] "The effect of coordination on ionization. Part I. Iron (II) and Iron (III) complexes of pyridine-2-aldoxime" *J. Am. Chem. Soc.*, 2745-2749.

Hoz, S.; Bunzel, E. [1985] "An AM1 Study of an α -Nucleophile: Geometries and Interconversion Modes of Oximate Anion Stereomers" *Isr. J. Chem.*, 26 313.

Hutton A.T.; McEwan D.M.; Show B.L.; Wilkinson S.W.; [1983] *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 2011-201.

Ik-Hwan Um; Bunzel; Erwin [2001] "Ground-State versus Transition-State Effects on the α -Effect as Expressed by Solvent Effects". *J. Am. Chem.*, 123, 11111-11112.

Jencks, W.P.; [1969] *Catalysis in Chemistry and Enzymology*, Dover, Nueva York.

Jencks, W.P.; Brant, S.R.; Grandler, J.R.; Fendich, G.; Makamura, Ch.; [1982] "Nonlinear Bronsted Correlations: The Roles of Resonance Solvation and Changing Transition-State Structure" *J. Am. Chem. Soc.* 104, 7045-7051.

Jencks, W.P.; Carriuolo [1960] "Reactivity of nucleophilic reagent toward esters" *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 1778-1786.

Johansson A.; Johansson S. [1978] "Automatic titration by stepwise addition of equal volumes of titrant". *The Analyst*. 1225, 305 –316.

Kalidas, C.; [2000] "Gibbs Energies of Transfer of Cations from Water to Mixed Aqueous Organic Solvents" *Chem. Rev.*, 2000, 100, 819–852.

Keeney, M.E; Osseo-Assere, K.; Woode K.A.; "Transition. Metal hydroxyoxime Complexes" *Coord. Chem. Rev.* 59, 1984, págs. 141-201.

Mancin Fabrizio; Tecilla Paolo, y Tonellato Umberto; [2000] "Activation of Oximic Nucleophiles by Coordination of Transition Metal Ions" *J. Org. Chem.* 1045-1050.

Martell, R.M. y Smith, A.E. [1989] *Critical stability Constants* vol.2, vol.6 (Suplement), Plenum Press, N.Y.

Mehotra R.C. [1987] "Oximes, guanidines and related species" en *Comprehensive Coordination Chemistry*. Editado por G. Wikinson, Pergamon Press, Vol. 2 cap. 13.8.

Meyer, G.; Viout P.; [1981] "Effects micellaires sur la basicité et la réactivité de nucléphiles a aromatiques" *Tetrahedron* 37, 2269-227.

Nair, B.C.U.; D Sheats, J.E.; Ponticello, R.; Van-Engen, D.; Petrouleas, V.; Dismukes, G.C.; [1989] "Chloride induced assembly of manganese (II) complexes having oligomeric and chain structures" *Inorg. Chem.* 28, 1582-1587.

Pearse George A.; y Sven Jacobsoon [1980] "Mass Spectra of Pyridine Monoamidoximes and Their O-Trimethylsilyl Ether Derivatives" *Organic Mass Spectrometry* 15, 331-333.

Pinart,J.; Petitfaux, C.; Faucherre, J.; [1974] "Etude des cuivriques et cuivreux de la pyridine 2,6 dialdoxime.II. Stabilité en solution aqueuse" *Bull. Soc. Chim. Fr.* 5, 1786-1790.

Sandler,K.S.; Karo W. [1972] "Organic functional group preparations" en *Organic Chemistry*, Vol.12-III. Editado por Blomquist, A.T., y Wasserman, H. Academic Press N. Y. 365 – 405.

Suh, J.; Cheong, M.; Han, H.; [1984b] "Mutifunctional catalysis by metal complexes" *Bioorg. Chem.* 12, 187-196.

Suh, J. [1992] "Model Studies of Metalloenzymes Involving Metal Ions as Lewis Acid Catalysts" *Acc. Chem. Res.* 25, 273-279.

Suh,J.; Han,H. [1984a] "Zinc ion catalyzed ester hydrolysis of o-acetyl-2acetylpyridine ketoxime: bimolecular participation of hydrozinc (II) ion" *Bioorg. Chem.* 12, 177-187.

Suh,J., Lee, E., Jang, E.S.(1981) "Kinetic study of the zinc ion catalyzed hydrolysis of o-acetyl-2-pyridine carboxaldoxime" *Inorg. Chem.* 20 1932-1934.

Terrier F.; Degorre F.; Kiffler D., Laloi, M. [1988] "The effect of solvation on the reactivity of α -nucleophiles in aqueous solution. 1. Oximate anions" *Bull. Soc. Chem. Fr.*, 415.

Terrier F.; MacCormack P.; Kizilian E.; Hallé J.C.; Demerseman P.; Guir F.; Lion C.; [1991] "Non-linear Brønsted correlations: evidence for a leveling off in the reactivity of oximate ions in aqueous solution" *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2*, 153-158.

Vallee, B.L.; D.S.; [1993] "Zinc: Biological functions and coordination motifs" *Acc. Chem. Res.* 26 543-551.

Yatsimirsky A.K., [2005] "Metal ion catalysis in acyl and phosphoryl transfer: Transition states as ligands", *Coordination Chemistry Reviews* 249, 1997-2011.

Yatsimirsky A.K., Kazanov, G.M., Ryabov, A.D, [1992] "Ester Hydrolysis catalyzed by orthopalladated aryl oximes" *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1295-1299.

Yatsimirsky A.K., P.Gómez-Tagle, S.Escalante-Tovar, L.Ruiz-Ramírez [1998]. "Kinetics and mechanism of ester hydrolysis by metal complexes of 2,6-diacetylpyridine dioxime" *Inorg. Chim. Acta*, 273, 167.