



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**COMPLEJOS ESTEROLÍTICOS METAL-OXIMATO DE
LA AMINOXIMA H₂OXEN**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
Q U Í M I C A**

P R E S E N T A:

ELIZABETH ALPIZAR JUÁREZ



Ciudad Universitaria, CD. MX., 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Lena Ruiz Azuara
VOCAL: Jesús Gracia Mora
SECRETARIO: Claudia Paola Gómez Tagle Chávez
1er. SUPLENTE: Jorge Luis López Zepeda
2° SUPLENTE: José Enrique Barquera Lozada

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

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

ASESOR DEL TEMA:

Dra. Claudia Paola Gómez-Tagle Chávez

SUSTENTANTE:

Elizabeth Alpizar Juárez

Agradecimientos

Agradezco el apoyo recibido de DGAPA-UNAM-PAPIIT a través del Proyecto IN214514.

Agradezco el apoyo de la Facultad de Química de la UNAM a través de recursos PAIP.

Índice

Abreviaturas y símbolos

1. Resumen	2
2. Introducción.....	3
3. Antecedentes	6
4. Objetivos e hipótesis	18
4.1. Objetivo principal	18
4.2. Objetivos particulares	18
4.3. Hipótesis	19
5. Metodología.....	20
5.1. Síntesis del ligante H ₂ Oxen	20
5.2. Reactivos y disolventes	21
5.3. Instrumentación	25
5.4. Programas	25
5.5. Condiciones generales	26
5.6. Determinación de los valores de pK _a de la aminoxima H ₂ Oxen y de sus complejos con cationes metálicos divalentes	26
5.7. Estudios cinéticos	28
6. Resultados	31
6.1. Caracterización de la aminoxima H ₂ Oxen	31
6.2. Determinación de las constantes de acidez (valores de pK _a) de la aminoxima H ₂ Oxen por titulaciones potenciométricas	39
6.3. Reactividad esterolítica de la aminoxima H ₂ Oxen	42
6.4. Dependencia de las constantes de rapidez observadas con la concentración de H ₂ Oxen	47
6.5. Determinación del pK _a de los complejos con Cd ²⁺ mediante titulación potenciométrica	54
6.6. Reactividad de los complejos con Cd ²⁺	56
6.7. Determinación del pK _a de los complejos con Zn ²⁺ mediante titulación potenciométrica	63

6.8. Reactividad de los complejos con Zn^{2+}	65
6.9. Determinación del pK_a de los complejos con Cu^{2+} mediante titulación potenciométrica	70
6.10. Reactividad de los complejos con Cu^{2+}	72
6.11. Determinación del pK_a de los complejos con Mn^{2+} mediante titulación potenciométrica	74
6.12. Reactividad de los complejos con Mn^{2+}	76
6.13. Determinación del pK_a de los complejos con Ni^{2+} mediante titulación potenciométrica	77
6.14. Reactividad de los complejos con Ni^{2+}	79
6.15. Reactividad de los complejos con Co^{2+}	80
7. Análisis global de resultados	82
8. Conclusiones	90
9. Apéndice	91
10. Bibliografía	95

Abreviaturas y símbolos

Abs	Absorbancia
A_{ini}	Absorbancia inicial
A_{fin}	Absorbancia final
ϵ	Coefficiente de absorptividad molar
k_{obs}	Constante de rapidez observada
k_{OH}	Constante de rapidez de hidrólisis básica
k'	$k_{obs} - k_{OH}$
k_{obs}'	Constante de rapidez observada corregida por el medio y por la contribución del ligante
k_2	Constante de rapidez de segundo orden
k_{Ox}	Constante de oximólisis
pK_a	Logaritmo de la constante de disociación ácida
NPA	4-nitrofenil acetato
NPH	4-nitrofenol
NP	4-nitrofenolato
nm	nanómetro
MES	Ácido 2-(N-morfolino) etanosulfónico
TRIS	2-Amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol
CHES	Ácido 2-(ciclohexilamino) etanosulfónico
CAPS	Ácido 3-(ciclohexilamino)-1-propanosulfónico
MOPS	Ácido 3-(N-morfolino) propanosulfónico
ppm	partes por millón
exp	experimental
DMSO-d ₆	Dimetil sulfóxido deuterado
δ	desplazamiento químico
ds	desviación estándar

1. Resumen

El presente trabajo es un estudio de la reactividad esterolítica de complejos metal-oximato en disolución acuosa en el que se buscó generar un nucleófilo altamente reactivo y activarlo en disolución acuosa a pH cercano a la neutralidad mediante su coordinación con diferentes cationes metálicos divalentes.

Para ello se sintetizó y se caracterizó el ligante tetradentado aminoxima H_2Oxen mediante técnicas espectroscópicas convencionales y posteriormente se estudió su reactividad en la ruptura de NPA; se estudió tanto de la aminoxima libre como de sus complejos con cationes metálicos divalentes con Mn^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} y Cd^{2+} . Los resultados cinéticos se analizaron en términos de las especies individuales formadas en disolución, para lo cual fue necesario determinar las constantes de acidez y formación de todas las especies presentes en disolución, lo cual se realizó mediante titulaciones potenciométricas.

Al estudiar la reactividad del ligante encontramos que tanto su forma monodesprotonada como la doblemente desprotonada son especies cinéticamente activas con constantes de velocidad de segundo orden de $22 M^{-1}s^{-1}$ y $37.8 M^{-1}s^{-1}$ y se asignan a los grupos oxima de las especies $HOxen^-$ y $Oxen^{2-}$. Los estudios de reactividad esterolítica en presencia de cationes metálicos muestran que todos los cationes probados, excepto Mn^{2+} y Co^{2+} , aumentan la reactividad esterolítica si se comparan con el ligante libre; sin embargo, dado que exhiben varias especies activas en disolución para cada catión metálico, es necesario separar las contribuciones de cada una de ellas. Así, se hicieron correlaciones entre las especies presentes en disolución y la reactividad esterolítica observada y se determinaron las constantes de velocidad de segundo orden para cada uno de los complejos presentes en disolución. De aquí se encontró que los complejos más reactivos son los de Zn^{2+} , seguidos de los de Cd^{2+} , Cu^{2+} y Ni^{2+} , mientras que los cationes Mn^{2+} y Co^{2+} no modificaron la reactividad del ligante. Las especies cinéticamente más activas resultaron ser los complejos de zinc que tienen dos grupos oxima desprotonados, $[ZnOxen]$ y $[ZnOxen(OH)]^-$, con constantes de segundo orden de 2000 y $2300 M^{-1}s^{-1}$ respectivamente, lo cual es una reactividad sorprendentemente grande en agua a $25^\circ C$.

2. Introducción

El uso de especies nucleofílicas con gran reactividad en agua y a temperatura ambiente puede tener numerosas aplicaciones. Por ejemplo, los compuestos organofosforados empleados como pesticidas son comúnmente usados en la agricultura, ya que sin el uso de pesticidas la producción agrícola y por ende la sobrevivencia de los países más pobres se vería comprometida a enfermedades y hambre. Sin embargo muchos de los productos que permiten exterminar plagas, pueden ser muy tóxicos para los humanos en pequeñas concentraciones, (Popov 2008, Marruecos 2007, Han 2006, Ghosh 2010). En la figura 2.1, se muestran las estructuras de algunos de los pesticidas que han sido comúnmente empleados.

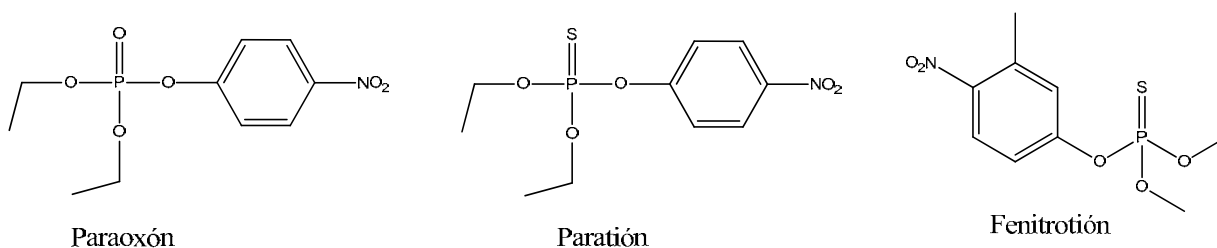


Figura 2.1. Estructuras de algunos pesticidas.

El método más adecuado para la degradación de este tipo de pesticidas es la hidrólisis en medios básicos, ya que otras rutas como la pirolisis dan subproductos más tóxicos. Sin embargo la hidrólisis alcalina es muy lenta, y para degradarlos sería necesario emplear tiempos de reacción muy largos o concentraciones de hidróxido muy grandes lo cual resulta impráctico, por lo que lo más razonable es lograr una hidrólisis catalítica en agua a temperatura ambiente diseñando para ello un catalizador adecuado.

Por otro lado, como en la naturaleza existen microorganismos con enzimas capaces de degradar este tipo de compuestos es interesante imitar estos sitios activos a través de una rama de la química que se conoce como *química biomimética*, empleando sistemas químicos menos complejos (Breslow 1972). En la naturaleza la ruptura de ésteres carboxílicos, ésteres fosfato y péptidos está catalizada por metaloenzimas hidrolíticas. Un ejemplo de ellas es la carboxipeptidasa A, Figura 2.2, la cual es una enzima que cataliza la hidrólisis del enlace peptídico C-terminal, que es un grupo altamente estable

a la hidrólisis. Aunque en general, los ésteres fosfato son más resistentes a la hidrólisis que los ésteres carboxílicos, ambas hidrólisis proceden por un mecanismo clásico de adición del nucleófilo y eliminación del grupo saliente, por lo cual es posible que un buen catalizador de ésteres carboxílicos sea capaz de hidrolizar ésteres fosfato.

En los sitios activos de las metaloenzimas, los iones metálicos tienen varias funciones importantes como: generar los grupos nucleofílicos presentes en los aminoácidos (OH^- proveniente de agua, RO^- de serina o RS^- de cisteína), dar asistencia electrofílica en el estado de transición y facilitar la protonación del grupo saliente (Bertini 1994, Breslow 1972).

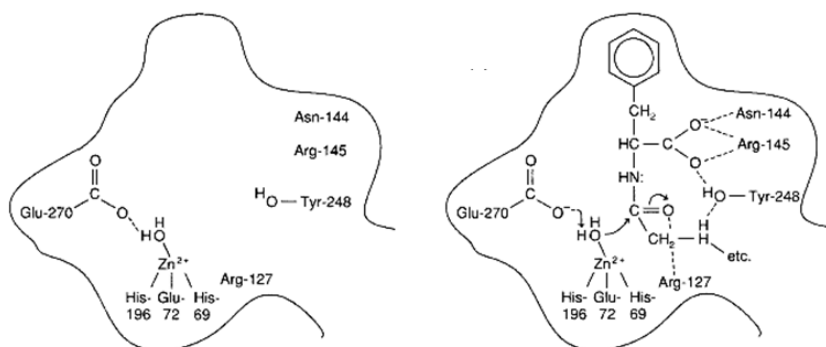


Figura 2.2. Mecanismo de la metaloenzima Carboxipeptidasa A.

Así, los mecanismos catalíticos de muchas metaloenzimas hidrolíticas involucran ataques nucleofílicos a los respectivos sustratos por nucleófilos fuertemente coordinados como OH^- o RO^- , los cuales son producidos por la desprotonación de sus respectivos grupos débilmente ácidos facilitado por la coordinación con el ion metálico del sitio activo (Bertini 1994).

Recientemente Gómez-Tagle y colaboradores (Gómez-Tagle 2013) han empleado piridín oximas donde se han logrado efectos catalíticos iguales o mayores a los de las enzimas naturales altamente evolucionadas como la anhidrasa carbónica o la carboxipeptidasa hacia un éster modelo, 4-nitrofenil acetato, obteniendo constantes de segundo orden con valores hasta de $10,000 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$. Dado que éste y otros sistemas catalíticos con cationes metálicos reportados en la literatura (Breslow 1965, Suh 1984, Suh 1998, Mancin 2000) también involucran la presencia de grupos piridina en el ligante pero con una reactividad muy modesta hacia el mismo sustrato modelo, no es claro si el

anillo de piridina es necesario para lograr una alta reactividad esterolítica hacia ésteres carboxílicos y tampoco se han podido comparar varios metales en el mismo sistema, o si contribuye principalmente a la estabilidad de los complejos en disolución.

En el presente trabajo se buscó mimetizar una metaloenzima hidrolítica empleando un ligante con grupos donadores provenientes de una amina alifática capaces de proporcionar estabilidad a complejos de diversos metales divalentes de transición en disolución acuosa y se eligió un ligante bisoxima derivado de etiléndiamina, para lograr complejos metal-oximato estables simulando el entorno del catión metálico en los sitios activos de algunas enzimas, y estudiar la reactividad del ligante y de sus complejos metal-oximato hacia el éster 4-nitrofenil acetato, esperando activar mediante coordinación los grupos oxima y concluir si es necesario o no que exista un anillo de piridina en la estructura de la “metaloenzima artificial” para la ruptura catalítica.

3. Antecedentes

Entre los nucleófilos con mayor reactividad están los α -nucleófilos, llamados así por poseer un átomo donador de electrones adyacente al átomo nucleofílico (en posición α) estos nucleófilos poseen una mayor reactividad de lo que se esperaría por su valor de pK_a (Gómez-Tagle 2013, Edwards 1962, Kim 2009). Existen varios grupos funcionales que presentan el efecto α , ejemplos de estos son hidrazina, hidroxilamina, ácido hidroxámico, aniones peróxido, oximas (Grekov 1978) los cuales se presentan en la figura 3.1.

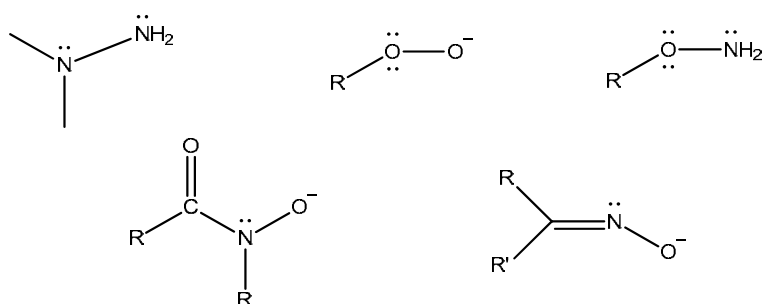


Figura 3.1. Algunos ejemplos de grupos que presentan un átomo donador adyacente al átomo nucleofílico principal.

Dentro de estos grupos que presentan el efecto α se encuentran las oximas, las cuales han sido estudiadas por la capacidad que tienen los aniones oximato de actuar como nucleófilos hacia el rompimiento de ésteres (Degorre 1981, Singh 2015, Tiwari 2009). La mayoría de los estudios reportados de reactividad esterolítica emplean como modelo el éster 4-nitrofenil acetato debido a que la base conjugada del producto de la ruptura, 4-nitrofenol, presenta una absorción característica a 400 nm por lo que se puede medir fácilmente por espectrofotometría UV-vis, y además es un buen grupo saliente con un valor de pK_a reportado de 7.0 (Perrin 1981).

Por su parte, la N-coordinación de las oximas hacia un catión metálico, puede inducir su desprotonación con la consecuente disminución en su basicidad (Kukushkin 1996). Esta característica especial que poseen las oximas ha sido de gran interés, aunque aún no se conoce completamente el origen de sus propiedades (Buncel 2002). Para evaluar el efecto que tienen las oximas al tener la característica de poseer un átomo nucleofílico

adyacente en posición alfa al nucleófilo principal, se comparan a continuación estudios realizados con este tipo de nucleófilos contra nucleófilos “normales”. Por ejemplo, Jencks y Gilchrist estudiaron ampliamente nucleófilos “normales” en la hidrólisis del éster NPA (Jencks 1968) y observaron que existe una relación lineal al graficar el logaritmo de la constante de segundo orden de nucleófilos del mismo tipo con su valor de pK_a , ya que, a mayor basicidad, se presenta una mayor reactividad en la hidrólisis de ésteres, a esta representación se le llama gráfico de Brønsted (Figura 3.2).

Tabla 3.1. Constantes de segundo orden de aminas primarias y secundarias hacia el 4-nitrofenil acetato a 25°C (Jencks 1968).

Número	Compuesto	pK_a	k_2 ($M^{-1}s^{-1}$)
1	Anilina	4.85	1.8×10^{-4}
2	Trifluoro etil amina	5.84	7.0×10^{-4}
3	Piperazina- H^+	6.01	2.1×10^{-3}
4	Etiléndiamina- H^+	7.42	9.3×10^{-2}
5	Glicina etil éster	7.90	6.7×10^{-2}
6	Glicilglicina	8.25	1.7×10^{-1}
7	Morfolina	8.87	6.3×10^{-1}
8	Glicina	9.76	2.6
9	Piperazina	10.10	7.2
10	Etiléndiamina	10.18	8.9
11	Etilamina	10.97	16.0
12	Piperidina	11.42	48.3

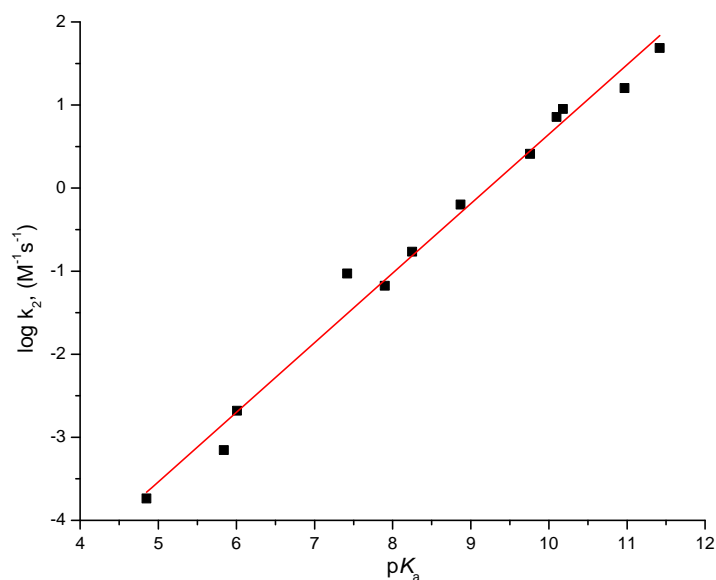


Figura 3.2. Gráfico de Brønsted del ataque nucleofílico de aminas primarias y secundarias (nucleófilos “normales”) hacia el sustrato 4-nitrofenil acetato. (Jencks 1968)

Las estructuras de estas aminas se ilustran en la figura 3.3, y como se observa no poseen pares de electrones libres adyacentes al átomo nucleofílico.

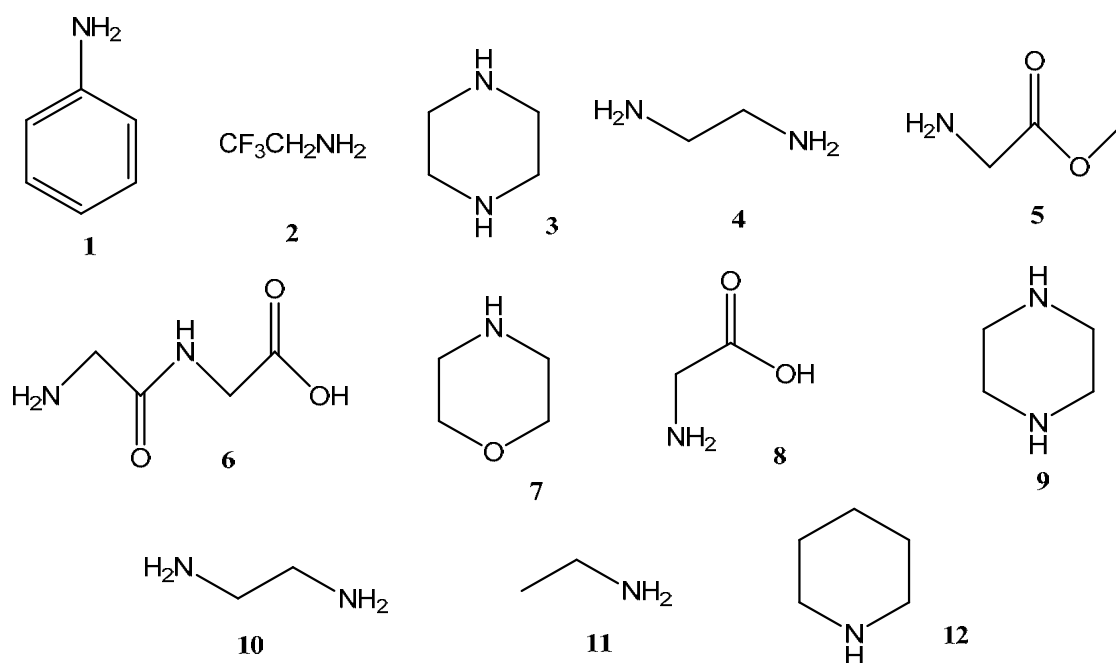
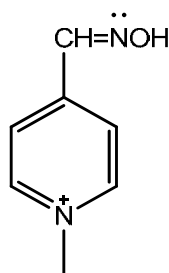


Figura 3.3. Estructuras de las aminas primarias y secundarias mencionadas en la tabla 3.1, las cuales se comportan como nucleófilos simples.

Años más tarde Terrier y colaboradores estudiaron la reactividad de aniones oximato hacia el mismo sustrato (Terrier 1991), donde uno de esos aniones se presenta a continuación (4-PAM) en el mismo gráfico de Brønsted de nucleófilos “normales” (Figura 3.4), y se observa que la reactividad hacia el éster NPA es mucho mayor de la que se espera por su basicidad; este comportamiento es similar para otros α -nucleófilos.



Aminoxima 4-PAM, como α -nucleófilo

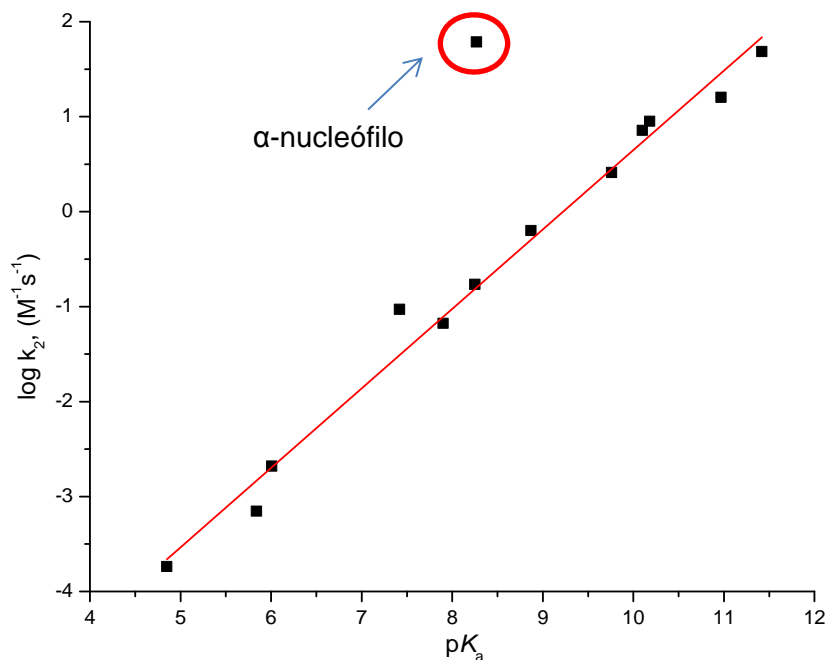


Figura 3.4. Gráfico de Brønsted del ataque nucleofílico de aminas primarias y secundarias hacia el sustrato 4-nitrofenil acetato (Jencks 1968 y Terrier 1991).

En el caso particular de las oximas, al analizar su reactividad a través de un gráfico de Brønsted, se ha observado un comportamiento de “nivelación”, es decir, ya no se aprecia un aumento en la reactividad de aniones oximato a valores de pK_a mayores a 8 (Terrier 2003, Courderc 2001, Yatsimirsky 1992). Para ejemplificar esto, en la tabla 3.2, se presentan algunos de los aniones oximato que han sido estudiados en los últimos años empleando NPA como sustrato y en la figura 3.5 se representa esta nivelación en forma gráfica.

Tabla 3.2. Reactividad de oximas hacia NPA en agua a 25°C.

Número	Compuesto	pK_a	k_{Nu} ($M^{-1}s^{-1}$)	Referencia
1	[3-(Hidroximino)-2-oxopropil] dimetilsulfonio	6.54	2.4	Degorre 1998
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	6-[(Metilamino)metil]-2-[(hidroximino)metil]-piridina	9.9	71	Mancin 2000
6	2-[(hidroximino)metil]-1-metilpiridinio yodo	10	45	Mancin 2000
7	6-[(Metilamino)metil]-2-[1-hidroximino)etil]-piridina	11.1	45	Mancin 2000
8	H ₂ dapd	11.3	130	Yatsimirsky 1998
9	Acetofenona oxima	11.45	42.3	Yatsimirsky 1992
10	HOxAPy	11.74	60	Gómez-Tagle 2013
11	Acetoxima	12.4	61.7	Jencks 1960

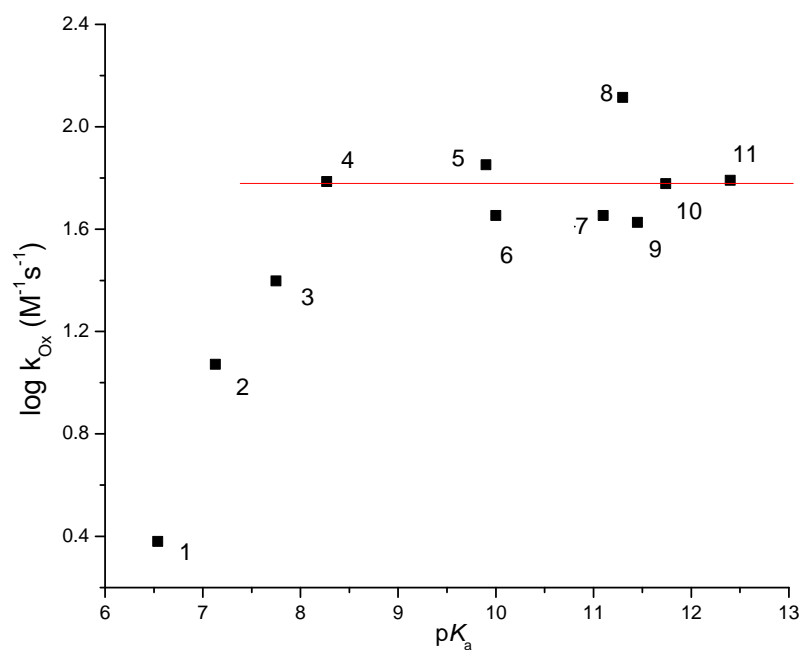


Figura 3.5. Gráfico de Brønsted para las oximas de la tabla 3.2.

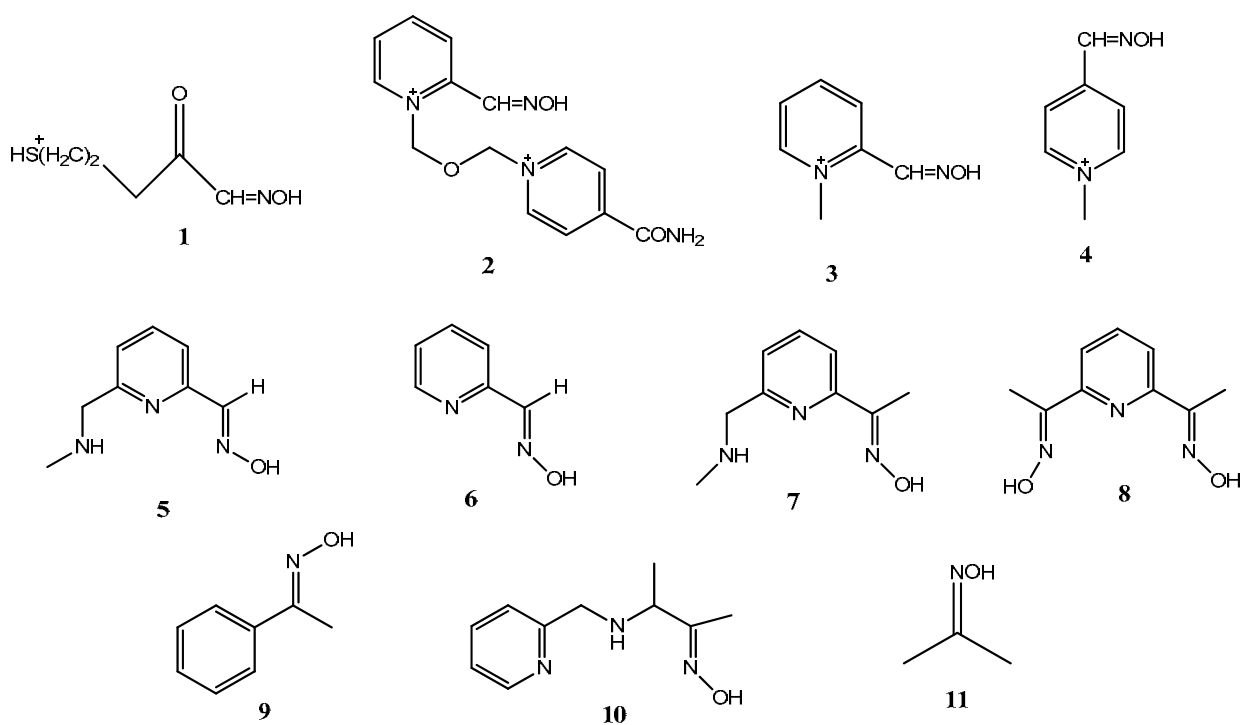


Figura 3.6. Estructuras de las oximas mencionadas en la tabla 3.2.

Al comparar los valores de reactividad con nucleófilos “normales” de la misma basicidad, se definió el efecto alfa como un tipo de reactividad que excede lo esperado en la basicidad de Brønsted (Fina 1973) o bien como una desviación positiva y apreciable de la relación empírica descrita por la ecuación de Brønsted (Grekov 1978, Hoz 1985, Buncl 2004, Han 2006) en donde k es la constante de rapidez, el valor de pK_a corresponde al ácido conjugado del nucleófilo, A es la ordenada al origen y β es la pendiente de la recta que se interpreta como un parámetro que relaciona la basicidad con la reactividad nucleofílica.

$$\log k = \beta pK_a + C \quad \text{Ecuación de Brønsted}$$

Sin embargo, adicionalmente al incremento en reactividad, en el caso de las oximas se observa una “nivelación en su reactividad” a $pK_a > 8$ indicado por una línea horizontal en la Figura 3.5. Se ha postulado que el origen de esta nivelación es el resultado de una necesidad de desolvatación parcial de estas especies antes de que ocurra el ataque nucleofílico hacia el átomo de carbono del grupo carbonilo del éster (Terrier 2003, Terrier 1991) que tiene un mayor costo energético para nucleófilos más básicos y por lo tanto más solvatados, por lo tanto se ha sugerido que los efectos de solvatación juegan un papel importante determinante en la reactividad de este tipo de α -nucleófilos (Buncl 2002).

El mecanismo de ruptura y finalmente de hidrólisis para el NPA en presencia de complejos metálicos de oximas, Figura 3.7, incluye: primero, la desprotonación del grupo oxima para dar lugar al ion oximato, segundo, este anión ataca al grupo carbonilo del éster y tercero, este intermediario acilado es hidrolizado por agua a OH^- liberando un equivalente de acetato a la disolución y regenerando al nucleófilo (Breslow 1965, Grekov 1978, Yatsimirsky 1998, Mancin 2000).

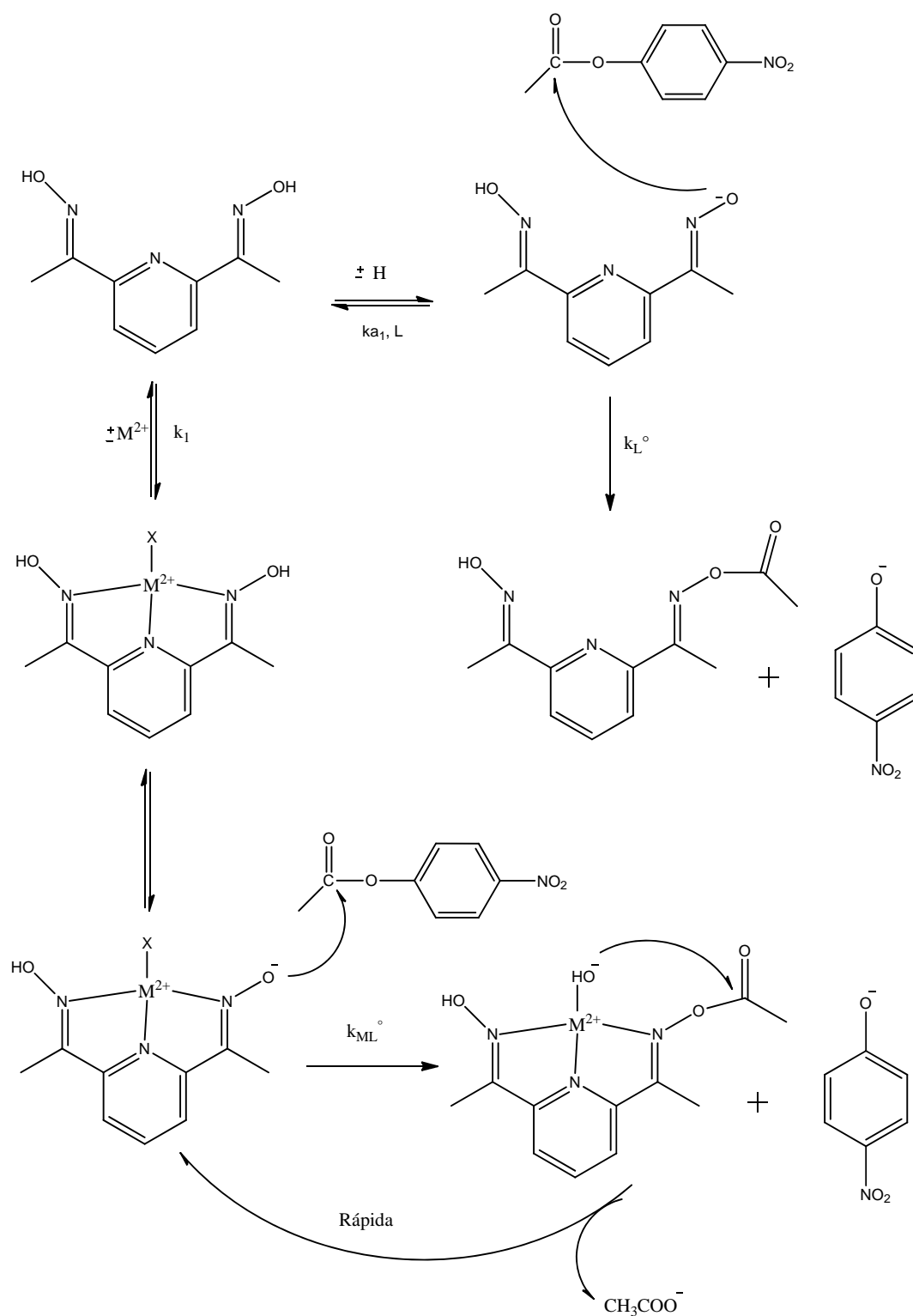


Figura 3.7. Mecanismo de reacción de la esterólisis del sustrato NPA por la oxima H₂dapd (Yatsimirsky 1998).

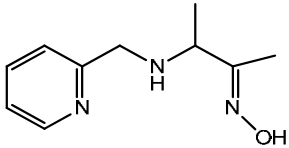
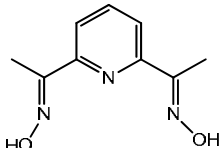
Un papel importante en la actividad de metaloenzimas hidrolíticas es el del catión metálico, el cual activa los nucleófilos disponibles contribuyendo a su desprotonación a valores de pH fisiológicos, debido a sus propiedades como ácidos de Lewis. Los cationes metálicos de transición se encuentran en muchos sistemas biológicos (Mancin 2000, Suh 1982, Suh 1992 Molenveld 1999) pero en metaloenzimas hidrolíticas principalmente se encuentra el ion Zn^{2+} , porque no participa en reacciones de óxido-reducción y es un catión de Lewis ácido (Bertini 1994).

Esta característica particular de las metaloenzimas naturales, las cuales contienen un ion metálico en su sitio activo, se ha tratado de mimetizar con diversos sistemas en los que el nucleófilo es un grupo ^-OH proveniente de agua coordinada al catión metálico, pero su reactividad es muy pequeña, del orden de $1.0 M^{-1}s^{-1}$ (Yatsimirsky 2005). Por lo tanto, una alternativa es emplear complejos metal-oximato, pues los aniones son α -nucleófilos muy reactivos.

Desde los años 60's se observó que al coordinar oximas con iones metálicos divalentes su reactividad incrementa notoriamente a valores de pH cercanos a la neutralidad porque su pK_a disminuye al coordinarlos (Breslow 1965). A la fecha, todos los reportes de reactividad esterolítica de complejos metálicos de aniones oximato incluyen aminas aromáticas (piridín oximas) en presencia de cationes metálicos divalentes frente a ésteres carboxílicos en agua a $25^\circ C$ (Breslow 1965, Suh 1984, Suh 1998, Mancin 2000, Yatsimirsky 1998, Gómez-Tagle 2013).

Las constantes de oximólisis obtenidas con complejos metálicos de piridín oximas son mucho más grandes que la constante de segundo orden del ion OH^- , la cual tiene una constante nucleofílica de $14.8 M^{-1}s^{-1}$ (Breslow 1965) hacia el éster 4-nitrofenil acetato y también se ha observado que tienen constantes del mismo orden que la reactividad de algunas enzimas presentes en la naturaleza. En la tabla número 3.3, se presentan las constantes de oximólisis obtenidas para piridín oximas estudiadas por Gómez-Tagle y colaboradores (HOxAPy) y Yatsimirsky y colaboradores (H_2dapd).

Tabla 3.3. Piridín oximas y sus complejos con Zn^{2+} y Cd^{2+} . Constantes de reactividad, acidez y estabilidad hacia NPA, en agua a 25°C.

	 HOxAPy (Gómez-Tagle 2013)	 H ₂ dapd (Yatsimirsky 1998)
pK_aL	11.74	11.3
$pK_a ZnL$	8.17	6.0
$pK_a CdL$	9.37	71
$k_{Ox}, L (M^{-1}s^{-1})$	60	130
$k_{Ox}, ZnL (M^{-1}s^{-1})$	8700	53.5
$k_{Ox}, CdL (M^{-1}s^{-1})$	10900	518

Respecto a complejos metálicos de aminoximas sin la presencia del grupo piridina se ha reportado la síntesis y estructura, sin embargo hay pocos reportes de su reactividad hacia ésteres carboxílicos en disolución acuosa. Por ejemplo, en 2004 Jiang y colaboradores, estudiaron la hidrólisis de 4-nitrofenil acetato con complejos dimetilglioximato de cobre (Figura 3.8) en una disolución micelar, sin embargo, sólo reportan las constantes aparentes de primer orden hacia el rompimiento de este sustrato a diferentes valores de pH.

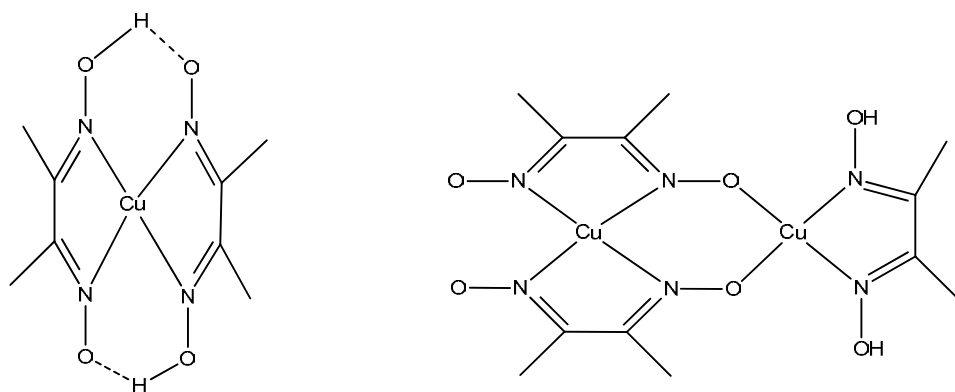


Figura 3.8. Complejos dimetilglioximato de cobre (Jiang 2004).

Por ejemplo obtuvieron constantes aparentes a pH 7.12 de $2.69 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ para dimetilglioxima, $1 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ en presencia de cantidades milimolares de tensoactivos CTAB y Brij 35, y un valor de $3.97 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ para el complejo tris(dimetilglioximato) de Cu^{2+} en concentración 2 mM del complejo.

Respecto a los aspectos estructurales, desde hace décadas está reportada la forma en la que se coordinan ligantes del tipo aminoxima con cationes metálicos divalentes pero sin estudios de reactividad esterolítica, por ejemplo en estos reportes se observa que los grupos oxima se coordinan por el átomo de nitrógeno, Figura 3.9 (Murmamann 1958).

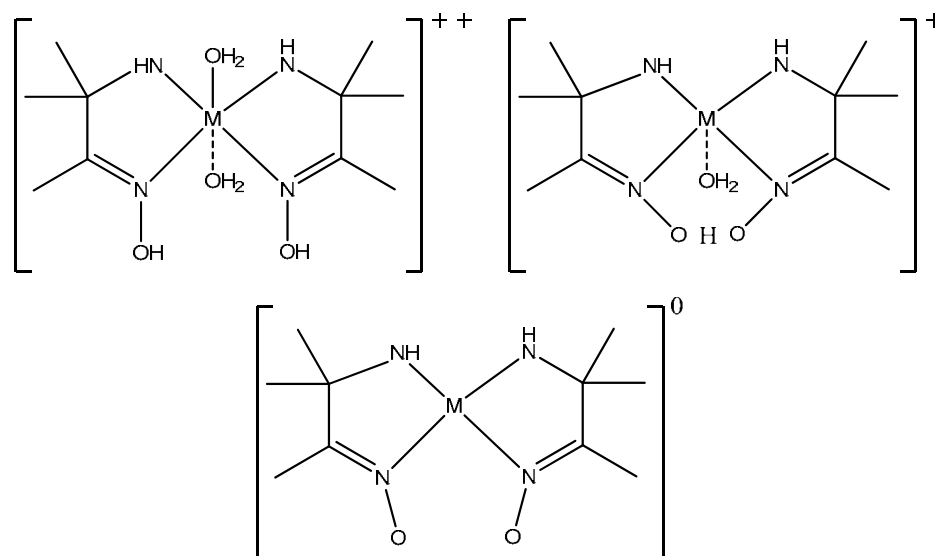


Figura 3.9. Diferentes tipos de coordinación de aminoximas sin presencia de un grupo aromático con cationes metálicos divalentes.

Más recientemente Jackson y Nakani en 1996 estudiaron potenciométricamente y espectrofotométricamente la formación de complejos de cobre (II) con diaminoximas derivadas de etiléndiamina en el que se establece que la coordinación del cobre (II) es a través de los átomos de nitrógeno, pero se trata principalmente de la determinación de sus constantes de formación.

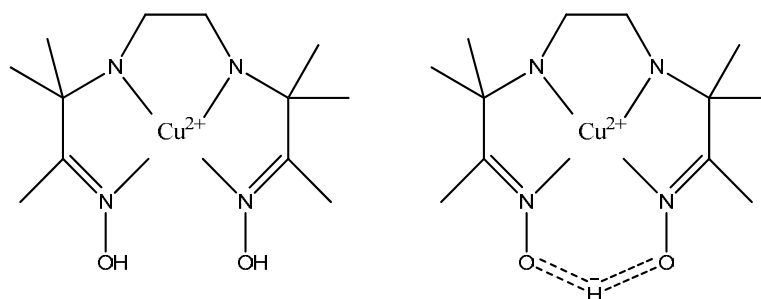


Figura 3.10. Estructuras propuestas de complejos de cobre (II) con diaminoximas (Jackson 1996).

Al no encontrar reportes significativos de reactividad esterolítica de aminoximas que no contienen un anillo de piridina, surge la pregunta de si es realmente necesario que el ligante tenga este grupo en su estructura. En este trabajo se sintetizó la aminoxima H_2Oxen que es una aminoxima tetradentada sin grupo piridina y se analizó su reactividad como α -nucleófilo frente a la hidrólisis del éster 4-nitrofenil acetato. Y se comparó con las constantes de oximólisis de ligantes con grupos piridina obtenidas en el grupo de trabajo como $HOxAPy$ y H_2dapd .

Se evaluó la reactividad de esta oxima en presencia de cationes metálicos divalentes de transición, esperando que sus complejos fueran lo suficientemente estables para estudiar su reactividad en un amplio intervalo de pH y que fueran lo bastante solubles para trabajar en un amplio intervalo de concentración. La figura 3.11 muestra la comparación estructural de complejos metálicos de aminoximas con un grupo piridina y la aminoxima alifática que se quiere estudiar, en las que en todos los ciclos que se forman con el metal son de cinco miembros.

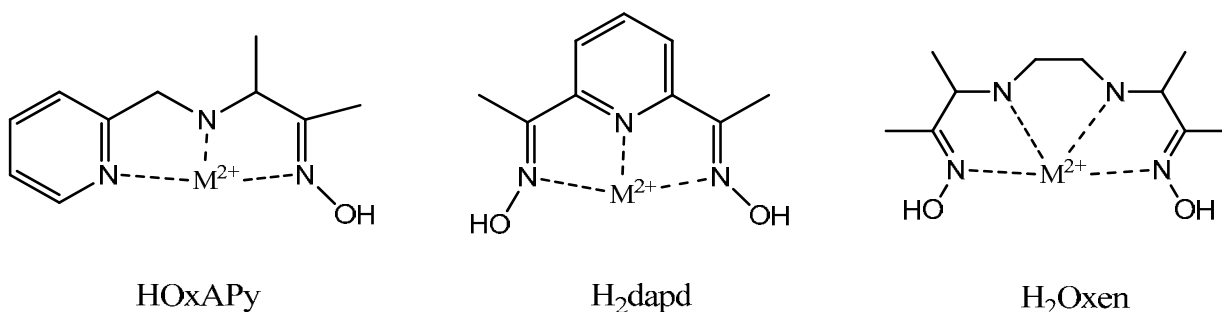


Figura 3.11. Complejos de $HOxAPy$, H_2dapd y H_2Oxen con cationes metálicos divalentes.

4. Objetivos e hipótesis

4.1. Objetivo principal

Sintetizar un ligante tetradentado no aromático y que tenga al menos un grupo funcional oxima, que se comporte como un α -nucleófilo hacia ésteres carboxílicos y fosfatos, e incrementar su reactividad mediante la coordinación del grupo oxima con varios cationes metálicos divalentes (Zn^{2+} , Cd^{2+} , Cu^{2+} , Mn^{2+} , Ni^{2+} y Co^{2+}) y comparar su reactividad entre sí y con la de complejos metal-oximato que sí tienen grupos aromáticos coordinantes en su estructura.

4.2. Objetivos particulares

- Sintetizar el ligante H_2Oxen a partir de etiléndiamina y 2,3-butanodiona monoxima y caracterizarlo mediante técnicas espectroscópicas convencionales (RMN- 1H , RMN- ^{13}C , IR, masas y análisis elemental).
- Estudiar la reactividad esterolítica del ligante libre en función del pH frente al sustrato 4-nitrofenil acetato.
- Determinar las constantes de velocidad de segundo orden para las especies cinéticamente activas del ligante y el orden de reacción respecto al anión oximato.
- Estudiar la reactividad esterolítica hacia NPA del ligante en presencia de diferentes cationes metálicos divalentes: Zn^{2+} , Cd^{2+} , Cu^{2+} , Mn^{2+} , Ni^{2+} y Co^{2+} , variando el pH y las concentraciones tanto del ligante como del metal.
- Estudiar la reactividad esterolítica de los complejos que presenten mayor reactividad frente al éster NPA hacia triésteres fosfato como paraoxón y paratión.
- Determinar mediante titulaciones potenciométricas el valor de pK_a del ligante libre y las constantes de formación de los complejos con cationes metálicos que hayan tenido reactividad frente a NPA.
- Analizar la reactividad observada en función de las especies presentes en disolución y separar las contribuciones individuales.
- Comparar las constantes de reactividad individuales con diferentes cationes metálicos y con la de otros complejos metal-oximato en disolución acuosa.

4.3. Hipótesis

El ligante H₂Oxen en disolución se coordinará a cationes metálicos generando complejos metal-oximato con diferente grado de protonación en disolución. Estos complejos metal-oximato, con las estructuras propuestas en la figura 4.3.1, se desprotonarán a valores de pH mucho menores que el ligante y retendrán su reactividad como nucleófilos fuertes a pesar de estar coordinados, es decir, se comportarán como α -nucleófilos aunque su par de electrones adyacentes al átomo nucleofílico estén coordinados al catión metálico.

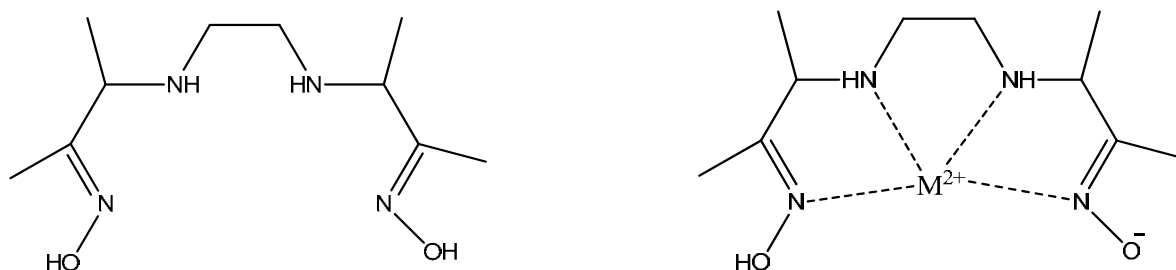


Figura 4.3.1. Estructuras propuestas de las especies que se esperan sean reactivas en la hidrólisis de 4-nitrofenil acetato.

5. Metodología

5.1. Síntesis del ligante H₂Oxen

Se realizó la síntesis del ligante H₂Oxen mediante una condensación entre etiléndiamina y 2,3-butanodiona monoxima, seguida de una reducción con borohidruro de sodio, haciendo modificaciones a la síntesis realizada por Ding y Huang [Ding 2000]. Se mezclaron 2 mL de etiléndiamina (0.029 mol) y 2 equivalentes (0.059 mol) de 2,3-butanodiona monoxima (5.96 g) en 50 mL de etanol seco, se mantuvo en reflujo por 4.5 horas y posteriormente se removió el disolvente en un rotavapor obteniéndose un sólido el cual se lavó con agua destilada. En la figura 5.1.1 se muestra el esquema de reacción de la condensación.

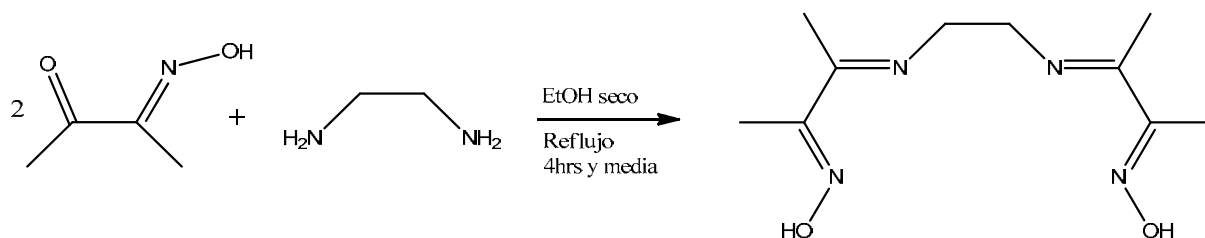


Figura 5.1.1. Esquema de reacción de la condensación entre etiléndiamina y 2,3-butanodiona monoxima.

Para la reducción se disolvieron 0.60 g de imina (2.66 mmol) en 20 mL de metanol seco, se agregaron lentamente 2 equivalentes (5.32 mmol) de NaBH₄ (0.20 g) disueltos lentamente en 10 mL de metanol seco y frío. La reacción se dejó por 3 horas en agitación en un baño de hielo, al término de este tiempo se evaporó a sequedad, obteniéndose como producto un aceite, al cual se agregaron 15 mL de agua destilada y se agitó por una hora a temperatura ambiente y posteriormente se evaporó al vacío. Al evaporarse el agua se obtuvo un sólido, que se recrystalizó de acetato de etilo para remover toda la sal formada a partir del borohidruro de sodio y el producto se lavó con cloroformo. En la figura 5.1.2 se muestra el esquema de reacción para la obtención del ligante H₂Oxen.

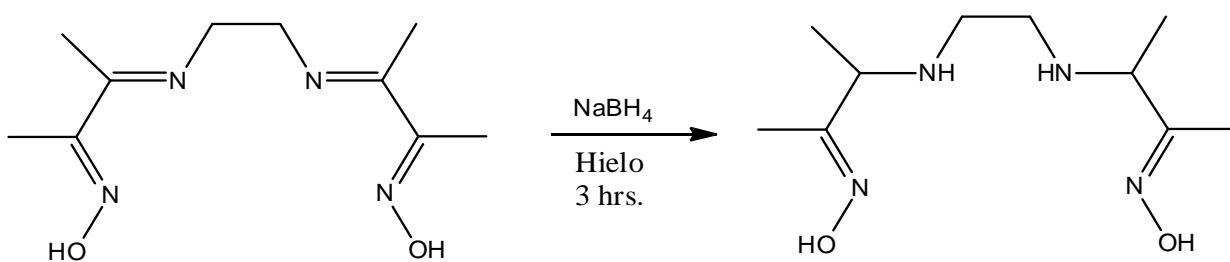


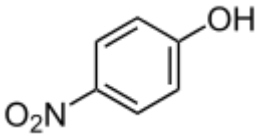
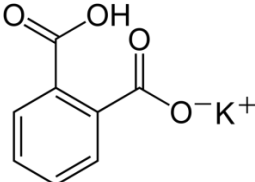
Figura 5.1.2. Esquema de reacción para la obtención del ligante H₂Oxen.

5.2. Reactivos y disolventes

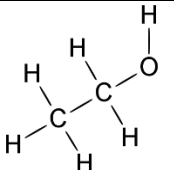
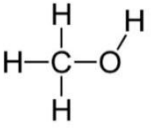
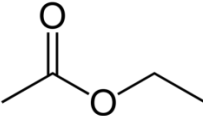
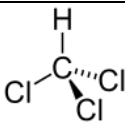
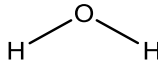
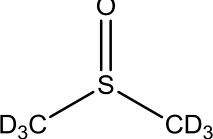
Todas las disoluciones se prepararon con agua destilada y desionizada. En la tabla 5.2.1 se enlistan todos los reactivos utilizados.

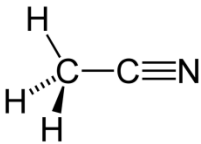
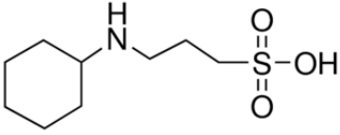
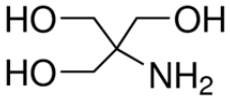
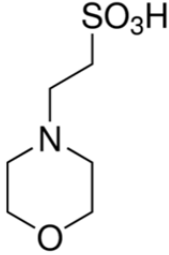
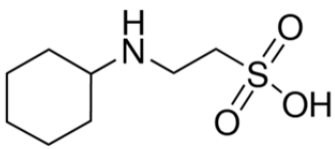
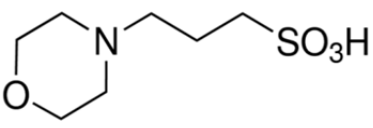
Tabla 5.2.1. Estructuras y características principales de los reactivos utilizados.

Nombre	Estructura	Características
2,3-Butanodiona monoxima		Masa molar: 101.1 g/mol Sigma Aldrich ≥ 98%
Etiléndiamina		Masa molar: 60.10 g/mol Densidad: 0.8995 g/mL Sigma Aldrich
Borohidruro de sodio		Masa molar: 37.83 g/mol Sigma Aldrich 99.9%
Ácido clorhídrico		Masa molar: 36.46 g/mol J.T.Baker

Hidróxido de sodio	NaOH	Masa molar: 40.00 g/mol J.T.Meyer
4-nitrofenol		Masa molar: 139.11 g/mol Sigma Aldrich 99%
Cloruro de sodio	NaCl	Masa molar: 58.44 g/mol J.T.Baker
Biftalato de potasio		Masa molar: 204.22 g/mol Sigma Aldrich 99.5%

Disolventes

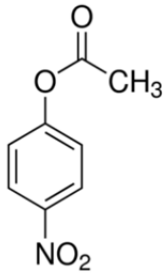
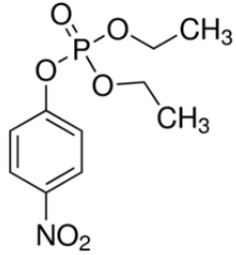
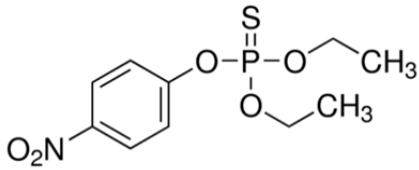
Etanol		Masa molar: 46.07 g/mol J.T.Baker 96%
Metanol		Masa molar: 32.04 g/mol J.T.Baker
Acetato de etilo		Masa molar: 88.11 g/mol J.T.Baker
Cloroformo		Masa molar: 119.37 g/mol J.T.Baker
Agua		Masa molar: 18.02 g/mol
DMSO-d ₆		Masa molar: 84.17 g/mol Densidad: 1.19 g/cm ³ (20°C) Sigma Aldrich 99.9%

Acetonitrilo		Masa molar: 41.05 g/mol J.T.Baker
Amortiguadores biológicos		
Ácido 3-(ciclohexilamino)-1-propanosulfónico, CAPS		Masa molar: 221.32 g/mol pK _a (25°C): 10.4 Intervalo de pH: 9.7 – 11.1 Sigma Aldrich ≥ 98%
2-Amino-2-hidroxi-2-propano-1,3-diol TRIS		Masa molar: 121.14 g/mol pK _a (25°C): 8.1 Intervalo de pH: 7 - 9 Sigma Aldrich ≥ 99.9 %
Ácido 2-(N-morfolino) etanosulfónico MES		Masa molar: 195.24 g/mol pK _a (25°C): 6.1 Intervalo de pH: 5.5 - 6.7 Sigma Aldrich ≥ 99%
Ácido 2-(ciclohexilamino) etanosulfónico CHES		Masa molar: 207.29 g/mol pK _a (25°C): 9.3 Intervalo de pH: 8.6 -10.0 Sigma Aldrich ≥ 99.0%
Ácido 3-(N-morfolino) propanosulfónico MOPS		Masa molar: 209.26 g/mol pK _a (25°C): 7.2 Intervalo de pH: 6.5 -7.9 Sigma Aldrich ≥ 99.5%

Percloratos de cationes metálicos

Perclorato de zinc (II) hexahidratado	$Zn(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$	Masa molar: 372.38 g/mol Sigma Aldrich
Perclorato de cadmio (II) hexahidratado	$Cd(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$	Masa molar: 419.39 g/mol Alfa Aesar
Perclorato de manganeso (II) hexahidratado	$Mn(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$	Masa molar: 361.93 g/mol Alfa Aesar
Perclorato de níquel (II) hexahidratado	$Ni(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$	Masa molar: 365.70 g/mol Alfa Aesar
Perclorato de cobalto (II) hexahidratado	$Co(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$	Masa molar: 366.74 g/mol Alfa Aesar

Sustratos

4-nitrofenil acetato		Masa molar: 181.15 g/mol Sigma Aldrich ≥99.0%
Dietil 4-nitrofenil fosfato (Paraoxón)		Masa molar: 275.20 g/mol Sigma Aldrich Grado analítico
O, O-Dietil-O-4-nitro- feniltiofosfato (Paratión)		Masa molar: 291.26 g/mol Sigma Aldrich

5.3. Instrumentación

Para la caracterización del ligante H₂Oxen se obtuvieron los espectros de IR (en FTIR por reflectancia ATR), RMN-¹H y RMN-¹³C (en DMSO-d₆ a temperatura ambiente), así como el análisis elemental en la Unidad de Apoyo de Servicio a la Investigación (USAII) de la Facultad de Química.

Para los estudios cinéticos se utilizó un espectrofotómetro UV-vis Hewlett Packard 8453 (ventana espectral de 190-1100 nm, resolución de 1 nm, precisión de longitud de onda $< 1 \pm 0.5$), el cual cuenta con un transportador multicelda con temperatura regulada por un recirculador marca Fischer Scientifics Isotemp 1016S ($\pm 0.1^\circ\text{C}$), se utilizaron celdas de polimetilmetacrilato y de cuarzo con una longitud de paso óptico de 1 cm y con una capacidad de 3 mL. La medición de volúmenes en celda se hizo utilizando micropipetas Eppendorf Research de 1000, 100 y 10 μL . Los valores de pH se midieron empleando un electrodo de vidrio Orion 8103BN con un potenciómetro Orion modelo 710A con una precisión de ± 0.005 unidades de pH, antes de cada medición se calibró con amortiguadores estándar de referencia de pH 4.00, 7.00 y 10.00 (Aldrich, precisión de ± 0.01 a 25°C). Las titulaciones potenciométricas se hicieron en una celda de vidrio con capacidad de 25 mL termostatada a 25°C y se burbujeó nitrógeno. En la purificación del ligante se utilizó un rotavapor Büchi con control digital y bomba de vacío Büchi.

5.4. Programas

Todos el análisis de los datos cinéticos y parte de las titulaciones potenciométricas se hizo empleando el programa *Origin Pro 8.5.0*. El análisis de los espectros obtenidos de RMN-¹H y RMN-¹³C, se hizo empleando el programa *MestReNova 2009*. La determinación de las constantes de formación acumulativas ($\log\beta$) de las especies presentes en disolución y valores de pK_a se hicieron en el programa *Hyperquard 2008*. Los diagramas de especiación se hicieron en el programa *HySS 2008*. Los valores del porcentaje teórico en el análisis elemental y los fragmentos calculados en espectrometría de masas se obtuvieron en el programa *ChemDraw Ultra 12.0*.

5.5. Condiciones generales

Todos los experimentos se realizaron a temperatura constante de 25°C.

- Disoluciones

Las disoluciones stock de los sustratos NPA, paraoxón y paratión, se prepararon en acetonitrilo en concentraciones de 2.5 mM, para las pruebas cinéticas se adicionaron 50 μ L (2% de acetonitrilo), para obtener una concentración final dentro de la celda de 0.05 mM, cada disolución en la celda tuvo un volumen final de 2.5 mL al adicionar el sustrato. Se prepararon disoluciones stock de la aminoxima entre 10 mM y 30 mM en agua.

- Amortiguadores

Se utilizaron amortiguadores biológicos no coordinantes, MOPS, MES, CHES, TRIS y CAPS de 50 a 200 mM, dependiendo del pH que se haya requerido. Se usan estos amortiguadores ya que son poco coordinantes para los cationes metálicos, además de que se puede trabajar en un amplio intervalo de pH y no interfieren en la absorbancia del ión nitrofenolato (NP).

5.6. Determinación de los valores de pK_a de la aminoxima H_2O_xen y de sus complejos con cationes metálicos divalentes.

- Determinación del valor experimental de pK_w .

Al trabajar con equilibrios en disolución, se requiere conocer el valor de pK_w del agua en el medio que se empleará. El valor de pK_w experimental se determinó mediante una titulación potenciométrica de HCl, se preparó una disolución 0.01 M de HCl y se tituló con una disolución estandarizada de NaOH, se trabajó a 25°C en agua destilada y desionizada con burbujeo de N_2 para evitar la formación de carbonatos. Los datos obtenidos a partir de la titulación se grafican (figura 5.1.1) y se ajustan en el programa *OriginPro 8.5* mediante la ecuación 5.1 [Johansson 1978].

$$V = \frac{(V_{eq} * [NaOH]) + (K_w * V_o * 10^{pH}) - \frac{V_o * f}{10^{pH}}}{[NaOH] + \frac{f}{10^{pH}} - (K_w * 10^{pH})} \quad (5.1)$$

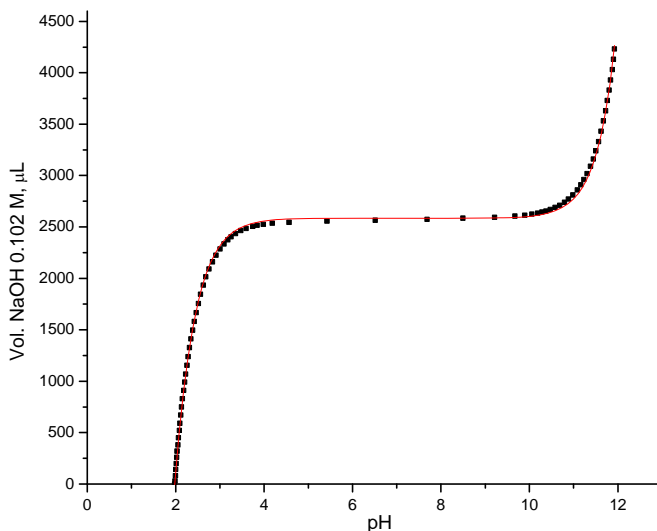


Figura 5.5.1. Curva obtenida de la titulación potenciométrica de HCl 0.01 M, la línea continua representa el ajuste a la ecuación 1. Obteniéndose un valor experimental de $pK_w = 14.16$.

- Titulaciones potenciométricas de al aminoxima H₂Oxen y sus complejos con cationes metálicos divalentes.

Se realizaron titulaciones potenciométricas del ligante libre y sus complejos para determinar sus valores de pK_a . Para el ligante libre se preparó un disolución acuosa 10 mM, se agregaron dos equivalentes de HCl estandarizado para asegurar que los dos grupos oxima estuvieran desprotonados y se trabajó a una fuerza iónica de 0.1 M con NaCl, en toda la titulación se trabajó con burbujeo de N₂ para evitar la formación de carbonatos. Se tituló con NaOH estandarizado. La titulación del ligante H₂Oxen se hizo por triplicado para hacer un promedio de las constantes de formación acumulativas obtenidas. Los datos obtenidos de las titulaciones se analizaron primeramente en el programa *OriginPro 8.5* y posteriormente en el programa *Hyperquad 2008*.

Las condiciones de trabajo para las titulaciones del ligante H₂Oxen con los cationes metálicos divalentes se muestran en la Tabla 5.5.1. Todas se llevaron a cabo en disolución acuosa y con burbujeo de N₂, a 25°C, con una fuerza iónica de 0.1 M con NaCl. Para los cationes Zn²⁺, Cd²⁺ y Mn²⁺ las titulaciones potenciométricas se hicieron a

dos condiciones de trabajo, en donde se trabajó primeramente con un ligero exceso de ligante y en otra titulación se trabajó con una relación ligante-ion metálico 2:1.

Tabla 5.5.1. Concentraciones utilizadas para la titulación de los complejos H₂Oxen-cación metálico.

Catión metálico	[H ₂ Oxen] mM	[M ²⁺] mM
Cd ²⁺	11.00	10.00
Cd ²⁺	6.77	3.39
Zn ²⁺	11.00	10.00
Zn ²⁺	7.26	3.63
Cu ²⁺	6.01	5.02
Mn ²⁺	11.00	10.00
Mn ²⁺	7.34	3.63
Ni ²⁺	6.06	5.06

5.7. Estudios cinéticos

Para el estudio de la reactividad de la aminoxima H₂Oxen frente al sustrato 4-nitrofenil acetato, se realizaron mediciones cinéticas con H₂Oxen 10 mM a diferentes valores de pH, se utilizaron como amortiguadores MOPS, CHES, TRIS y CAPS a 50 mM. La aminoxima es soluble en agua, por lo que se trabajó en un medio acuoso con 2% de acetonitrilo (disolvente en donde se preparó la disolución de NPA).

La reacción de hidrólisis de NPA se siguió por la aparición de su anión 4-nitrofenolato (NP⁻), ya que presenta una máximo de absorción a 400 nm y presenta una coloración amarilla. Al ocurrir el rompimiento del éster NPA se forma el NP el cual tiene un pK_a reportado de 9.2 (Tiwari 2010) y dependiendo de las condiciones a las cuales se esté trabajando puede existir predominantemente en su forma protonada o desprotonada la cual presenta la coloración amarilla. Para poder cuantificar la cantidad de producto formado a cada condición de reacción, se determinó experimentalmente el valor de pK_a de NPH y su coeficiente de absorción molar a 400nm, en medio acuoso.

En la determinación de su valor de pK_a se trabajó con una disolución 0.1 mM de 4-nitrofenol en agua, se utilizó como amortiguador MOPS 10 mM a pH=7 y se trabajó con

una fuerza iónica de 90 mM. Se tituló con NaOH estandarizada, en una celda de vidrio con control de temperatura a 25°C, con agitación constante y burbujeo de N₂.

Para obtener el valor de pK_a del 4-nitrofenol los datos obtenidos de la titulación se graficaron (figura 5.7.1) y se ajustaron en el programa OriginPro 8.5 mediante la ecuación 5.2 (Ver Apéndice B).

$$\text{Abs} = \frac{(A_{fin} + A_{ini})(10^{(pK_a - pH)})}{1 + 10^{(pK_a - pH)}} \quad (5.2)$$

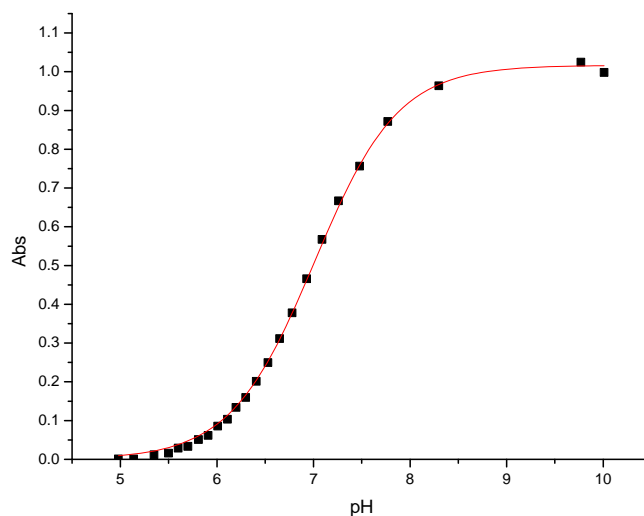


Figura 5.7.1. Curva de la titulación de 4-nitrofenol medida a 400 nm, la línea continua es el ajuste a la ecuación 2. Obteniéndose un valor de pK_a de 7.01 ± 0.01

Para la obtención del valor experimental del coeficiente de absortividad molar de NPH se preparó una disolución stock 10 mM de NPH, se tomaron pequeñas cantidades para tener diferentes concentraciones a pH=10.1 (Tabla 5.7.1) utilizando como amortiguador CHES 50 mM, todas las disoluciones fueron en agua destilada y desionizada a 25°C.

Se trabajó en una celda de cuarzo, las mediciones se hicieron en UV-vis a 400 nm y se obtuvieron las absorbancias finales para cada concentración, las cuáles se graficaron y ajustaron a una línea recta, la pendiente nos da el valor del coeficiente de absortividad molar (figura 5.7.2).

Tabla 5.7.1. Concentraciones de 4-NFH a pH=10.1, agua 25°C.

Celda	[4-NFH] , mM
1	0.010
2	0.025
3	0.050
4	0.075
5	0.100

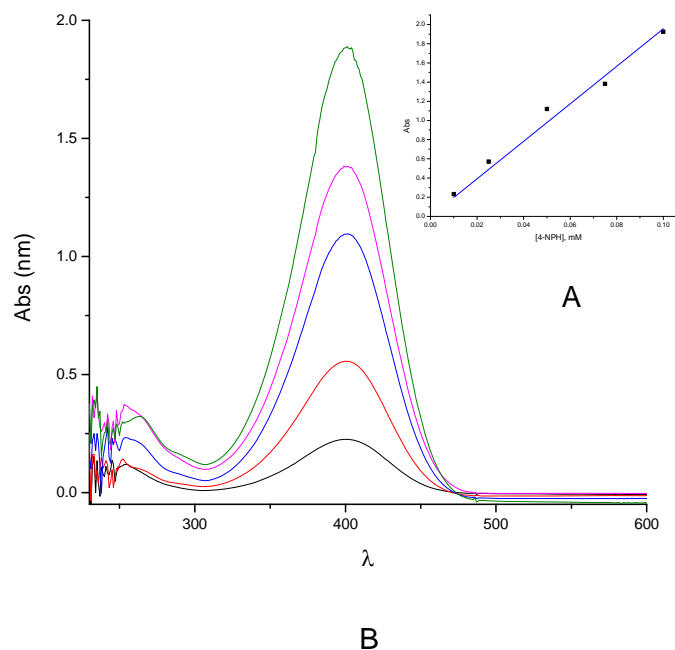


Figura 5.7.2. Calibración de 4-NPH (A) la línea continua es el ajuste lineal donde la pendiente da el valor de $\epsilon = 19,600 \pm 700$. Espectros obtenidos de la calibración de 4-NPH (B). CHES 50 mM como amortiguador a pH=10.1, a 25°C.

Para las pruebas cinéticas del ligante con los iones metálicos (Zn^{2+} , Cd^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} , Mn^{2+} y Ni^{2+}) variando el valor de pH, las concentraciones que se utilizaron fueron 0.105 mM para el ligante y 0.05 mM para los iones metálicos, utilizando una concentración de amortiguador de 50 mM.

En la variación de la concentración del ligante libre se prepararon series de celdas con un volumen total de 2.5 mL con un intervalo de concentración de 0.2 mM a 11 mM, se fue variando el valor de pH para todas las series de celdas.

En cada serie de celdas se fue cambiando la concentración de amortiguador necesaria para que la diferencia de concentración entre el ligante y el amortiguador fuera de 50 a 100 veces mayor.

6. Resultados

6.1. Caracterización de la aminoxima H₂Oxen

La síntesis del ligante se realizó en dos etapas, primero la reacción de condensación de la etiléndiamina y la 2,3-butanodiona monoxima y posteriormente su reducción. En la primera etapa se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 92.2 %, que se caracterizó por técnicas espectroscópicas convencionales.

RMN -¹H

En la figura 6.1.1 se muestra el espectro de RMN-¹H de la imina, producto de la condensación entre 2,3-butanodiona monoxima y etiléndiamina (2:1). Se observan 4 señales que integran para 11.50 ppm (2H, singulete), 3.70 ppm (4H, singulete), 2.02 ppm (6H, singulete) y 1.89 ppm (6H, singulete). En 3.35 ppm se observa una señal de agua parcialmente deuterada (HDO) al utilizar como disolvente DMSO-d₆ (Fulmer 2010). En la tabla 6.1.1 se resume la asignación de señales para los protones del espectro de la figura 6.1.1.

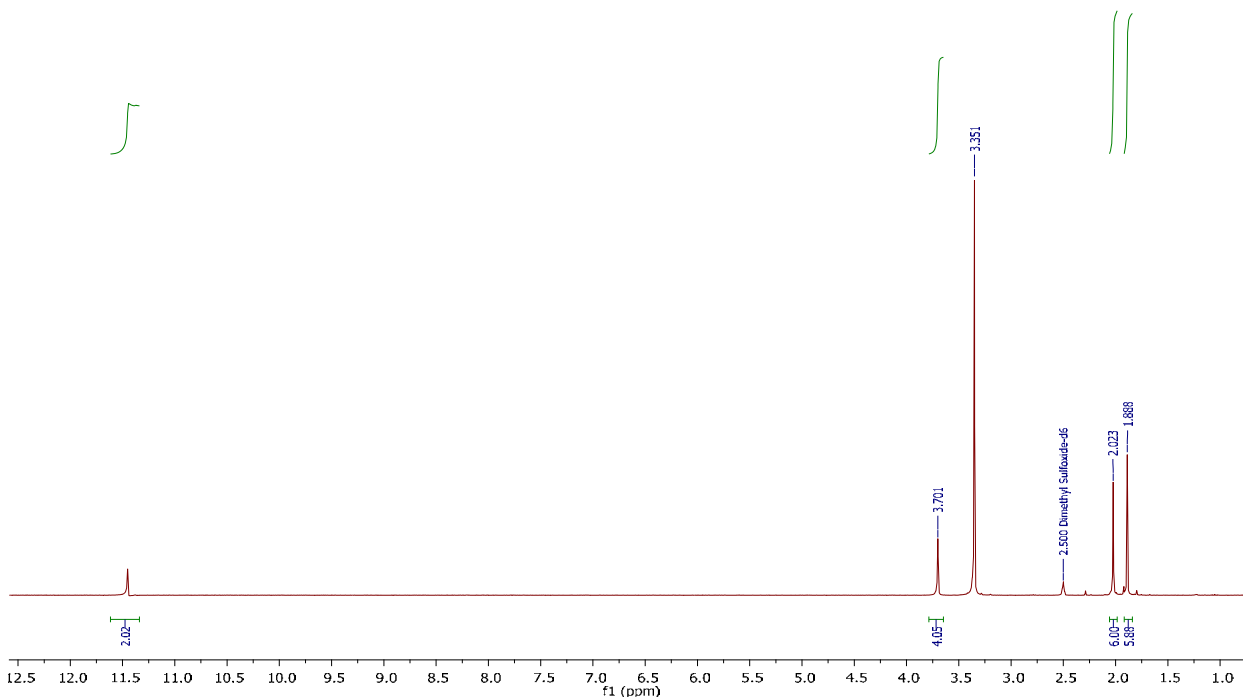


Figura 6.1.1. Espectro de RMN-¹H del producto de la condensación entre etiléndiamina y 2,3-butanodiona monoxima. La señal de 3.35 corresponde a HDO en DMSO-d₆.

Estas señales nos indican que la condensación ocurrió en ambos lados de la etiléndiamina, al mostrar sólo 4 señales correspondientes a cuatro tipos de protones indica que tenemos una molécula simétrica, y las señales de los protones etilénicos 10 y 2 aparecen como un singulete que integra para 4 protones (Tabla 6.1.1).

De acuerdo a las señales obtenidas, se propone una estructura para el producto de la condensación entre etiléndiamina y 2,3-butanodiona monoxima (imina) mostrada en la figura 6.1.2

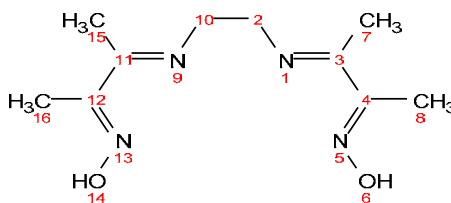


Figura 6.1.2. Imina.

Tabla 6.1.1. Asignación de señales para los protones del producto de la condensación entre etiléndiamina y 2,3-butanodiona monoxima.

Número de señal	¹ H calculado δ (ppm)	¹ H exp. δ (ppm)	Integración	Multiplicidad
2,10	2.20	2.02	4	Singulete
7,15	2.00	1.89	6	Singulete
8,16	2.97	3.70	6	Singulete
6,14	-	11.50	2	Singulete

En la figura 6.1.3 se muestra el espectro de RMN-¹H de la aminoxima H₂Oxen, producto de la reducción con NaBH₄. Se observan 5 señales que integran para 10.29 ppm (2H, singulete), 2.35 ppm (4H, singulete), 1.64 ppm (6H, singulete), 1.06 ppm (6H, doblete) y 3.17 ppm (2H, cuatruplete). En 3.33 ppm se observa nuevamente una señal de agua parcialmente deuterada (HDO) en DMSO-d₆. La figura 6.1.4 muestra la estructura propuesta para la aminoxima H₂Oxen que concuerda con este espectro de RMN-¹H y nos permite afirmar que se logró la reducción de la imina.

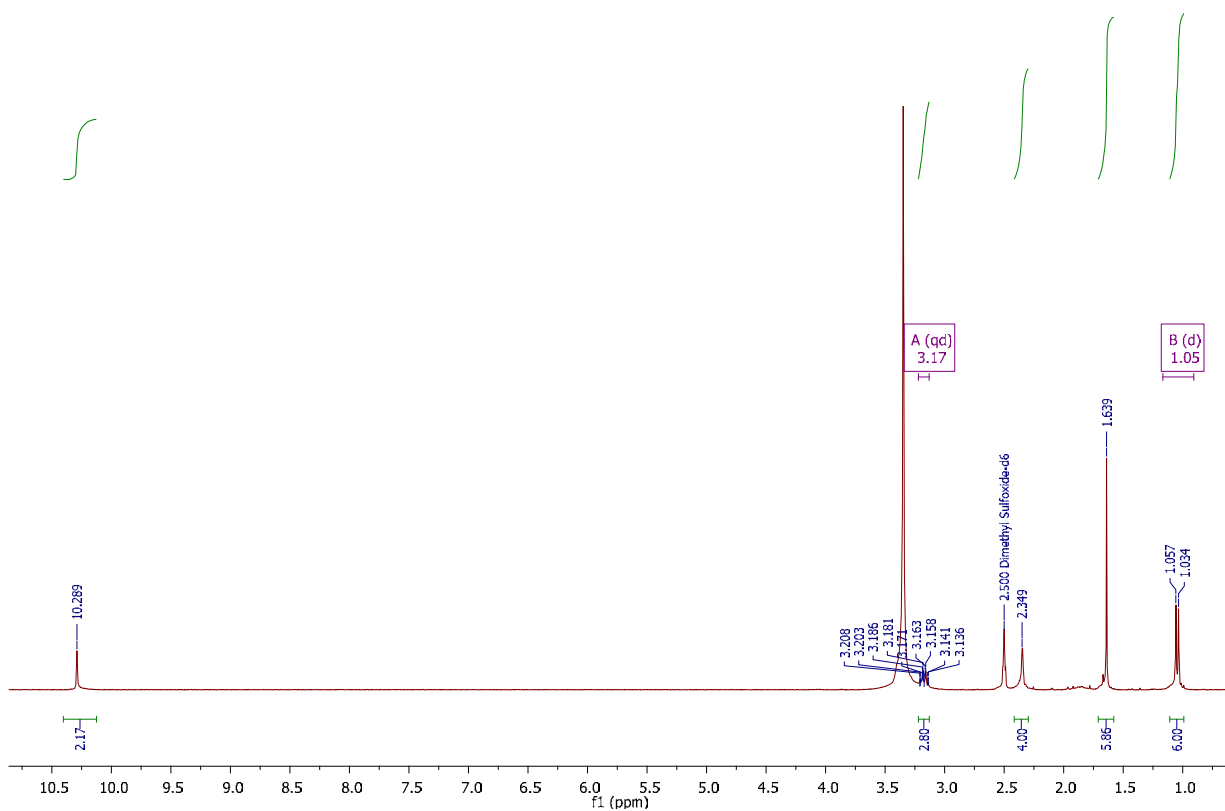


Figura 6.1.3. Espectro de RMN-¹H de la aminoxima H₂Oxen.

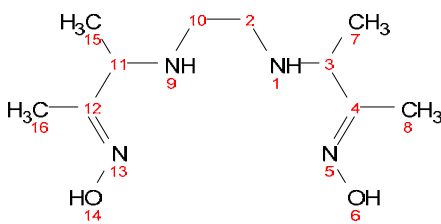


Figura 6.1.4. Aminoxima H₂Oxen

Tabla 6.1.2. Asignación de señales para el ligante H₂Oxen.

Número de señal	¹ H calculado δ (ppm)	¹ H experimental δ (ppm)	Integración	Multiplicidad
2,10	2.71(s)	2.35(s)	4	Singulete
3,11	2.42(q)	3.17(q)	2	Cuadruplete
6,14	-	10.29 (s)	2	Singulete
7,15	1.15(d)	1.06(d)	6	Doblete
8,16	2.61(s)	1.64(s)	6	Singulete

RMN -¹³C

En la figura 6.1.5 se muestra el espectro de RMN -¹³C de la aminoxima H₂Oxen (ver figura 6.1.4). Se observan 5 señales correspondientes a los 5 carbonos presentes en la estructura del ligante, los desplazamientos se encuentran en la tabla 6.1.3 con su respectiva asignación para cada carbono.

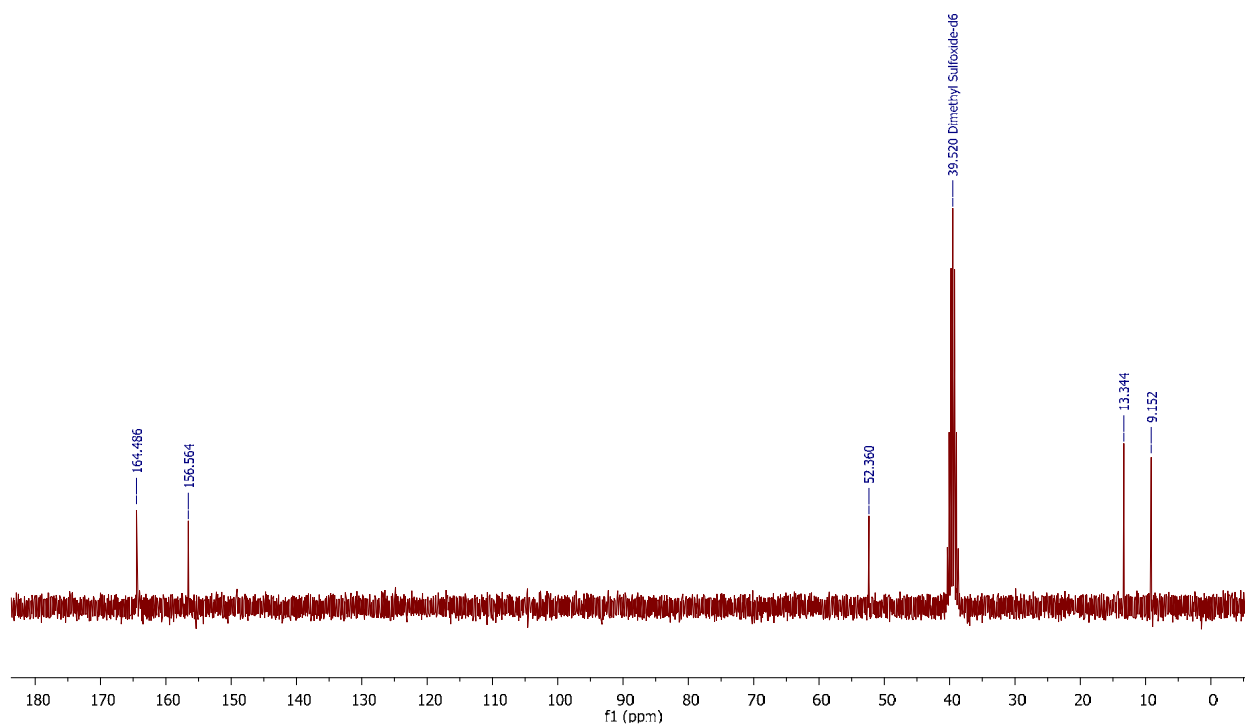


Figura 6.1.5. Espectro de RMN-¹³C de la aminoxima H₂Oxen.

Tabla 6.1.3. Asignación de señales para cada carbono en el ligante H₂Oxen.

Nº de Carbono	¹³ C Calculado δ (ppm)	¹³ C experimental δ (ppm)
4,12	156.39	164.48
3,11	57.11	156.56
8,16	14.60	9.15
7,15	18.03	13.34
2,10	46.75	52.36

Análisis elemental

El análisis elemental, tabla 6.1.4, es congruente para una fórmula en la que el ligante contiene 2.5 moléculas de agua $C_{10}H_{22}N_4 \cdot 2.5H_2O$.

Tabla 6.1.4. Promedio de los análisis elementales realizados.

Fórmula	Masa molar	Elemento	% Teórico	% Exp	% Error
$C_{10}H_{22}N_4 \cdot 2.5H_2O$	275.36 g/mol	C	43.62	44.13 ± 0.15	1.17
		H	9.88	9.72 ± 0.77	1.62
		N	20.35	20.58 ± 0.42	1.13

Espectroscopía de infrarrojo

En la figura 6.1.6 se muestra el espectro de IR de la imina producto de la condensación entre etiléndiamina y 2,3-butanodiona monoxima y en la Tabla 6.1.5 su respectivo resumen de las principales señales correspondientes a los grupos funcionales presentes. En la figura 6.1.7 y en la Tabla 6.1.6 se muestran el espectro y el resumen de las principales señales del espectro de IR del ligante H_2Oxen .

Al formar la imina se espera observar una banda intensa correspondiente al enlace $C=N$ en la región de 1600 cm^{-1} , ya que, esta región indica la presencia de dobles enlaces (Pretsch 2009). En el espectro obtenido se observa que esta banda está en 1606 cm^{-1} . Al ser reducida la imina se obtiene el ligante H_2Oxen , por lo tanto esta banda desaparece, tal como muestra la figura 6.1.7 y aparecen las bandas correspondientes a los enlaces $N-H$ y $C-N$, y la señal para el grupo oxima. Estos valores son congruentes con la estructura propuesta de la aminoxima H_2Oxen .

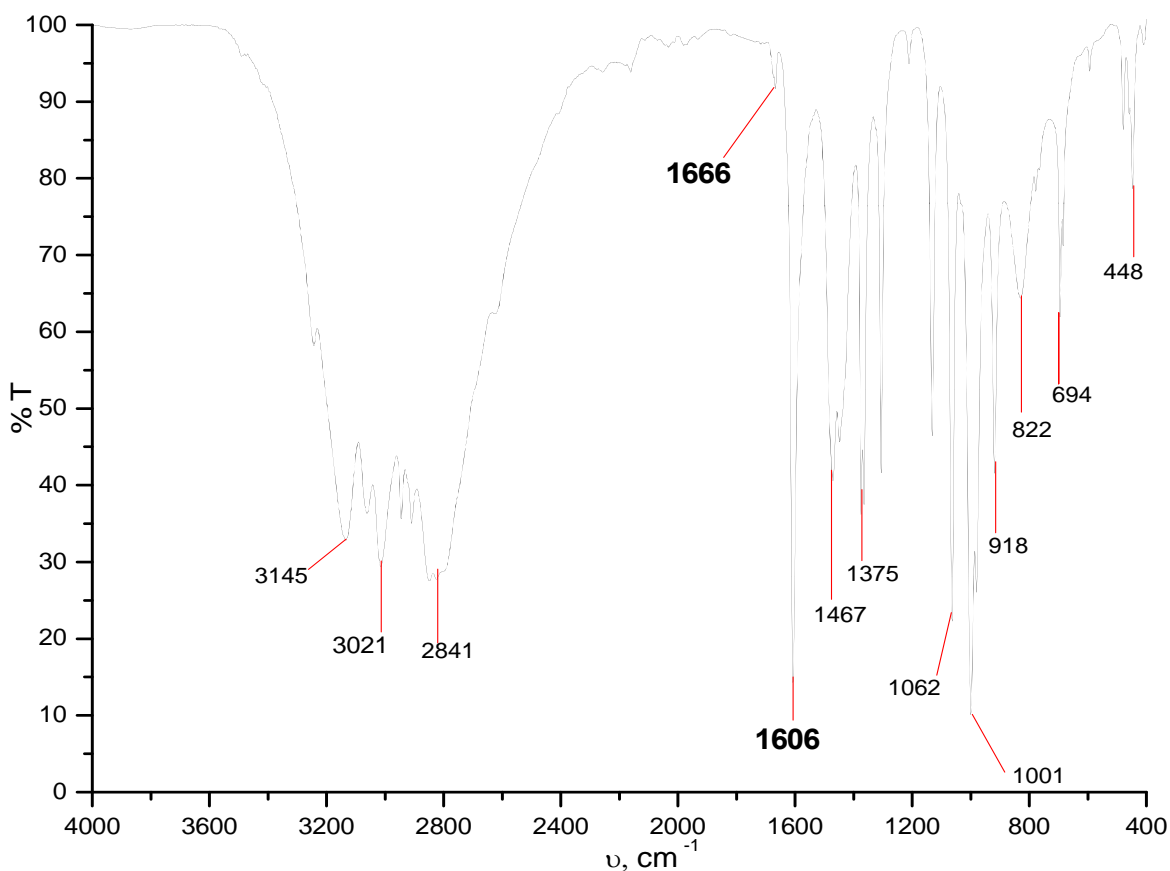


Figura 6.1.6. Espectro de infrarrojo del producto de la condensación entre etiléndiamina y 2,3-butanodiona monoxima (imina).

Tabla 6.1.5. Grupos funcionales importantes del producto de la condensación entre 2,3-butanodiona y etiléndiamina.

Grupo funcional	Banda ν (cm ⁻¹)	Enlace
Imina	1606	C=N st
Oxima	1666	-C=N-OH
	3145-2841	OH st
	1062-448	N-O st

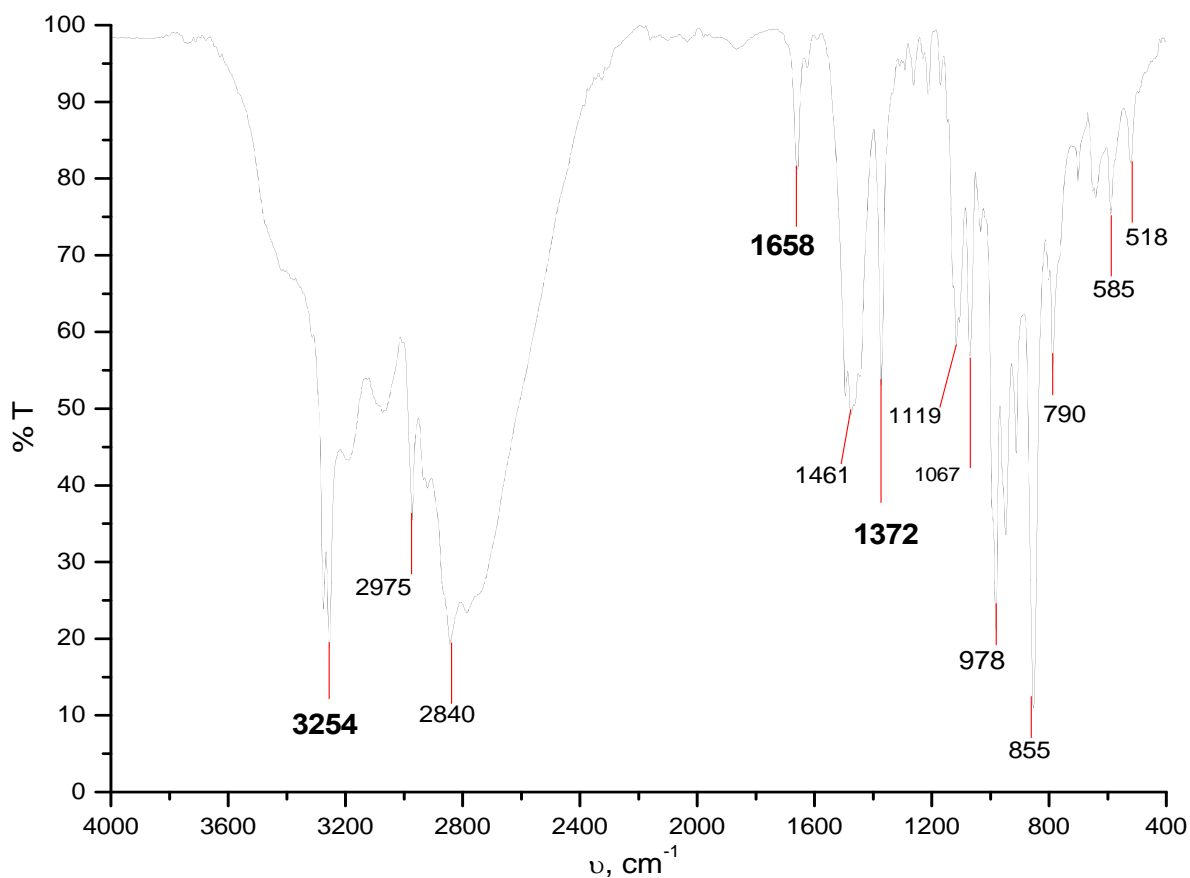


Figura 6.1.7. Espectro de IR del ligante H₂Oxen.

Tabla 6.1.6. Grupos funcionales del ligante H₂Oxen.

Grupo funcional	Banda ν (cm ⁻¹)	Enlace
Amina secundaria	3254	N-H st
	2840	CH ₂ -N
Oxima	1658	-C=N-OH
	3254-2840	O-H st
	1461-1372	O-H δ

Espectrometría de masas

El espectro de masas del ligante H₂Oxen mostrado en la figura 6.1.8 muestra al ion molecular (M+1) con un valor de m/z de 231.18 correspondiente a la fórmula C₁₀H₂₂N₄O₂ y una masa de 230.17; los valores del patrón isotópico experimental comparado con el calculado se presentan en la tabla 6.1.7, los cuales son los esperados para el ligante.

Por lo tanto, los resultados obtenidos por las diferentes espectroscopías muestran que se obtuvo el ligante aminoxima esperado, H₂Oxen.

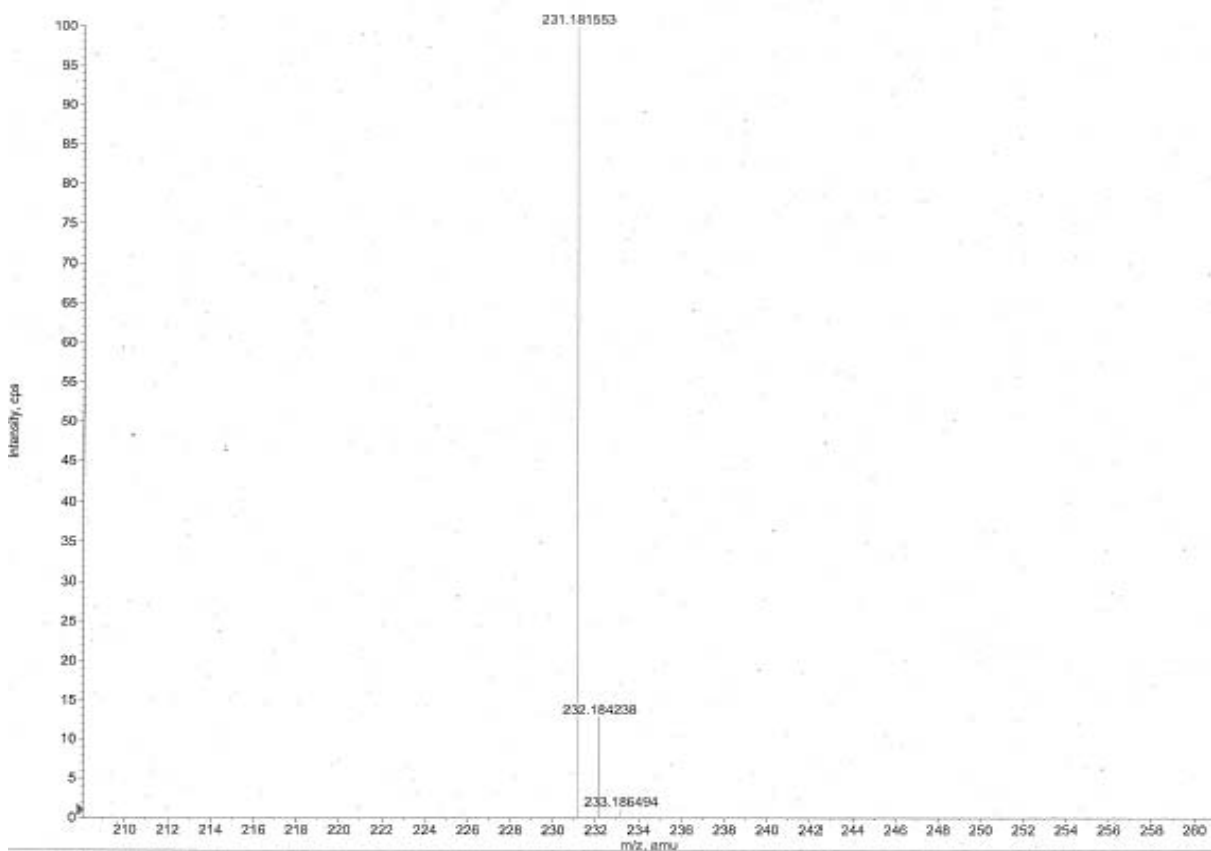
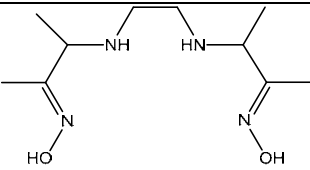


Figura 6.1.8. Espectro de masas del ligante H₂Oxen.

Tabla 6.1.7. Señales obtenidas experimentalmente de los fragmentos de H₂Oxen.

Estructura y formula	Calculada m/z	M ⁺¹ Experimental m/z
 <p>C₁₀H₂₂N₄O₂</p>	<p>230.17 (100%)</p> <p>231.18 (11.1%)</p> <p>231.17 (1.5%)</p>	<p>231.18</p> <p>232.18</p> <p>233.18</p>

6.2. Determinación de las constantes de acidez (valores de pK_a) de la aminoxima H₂Oxen por titulaciones potenciométricas.

En la figura 6.2.1 se muestra una de las titulaciones potenciométricas de la aminoxima H₂Oxen, en donde se grafica cada valor de pH en función del volumen agregado en microlitros de disolución de NaOH estandarizada. Estas titulaciones se realizaron por triplicado y en concentraciones entre 5-10 mM, bajo atmósfera de nitrógeno y temperatura constante.

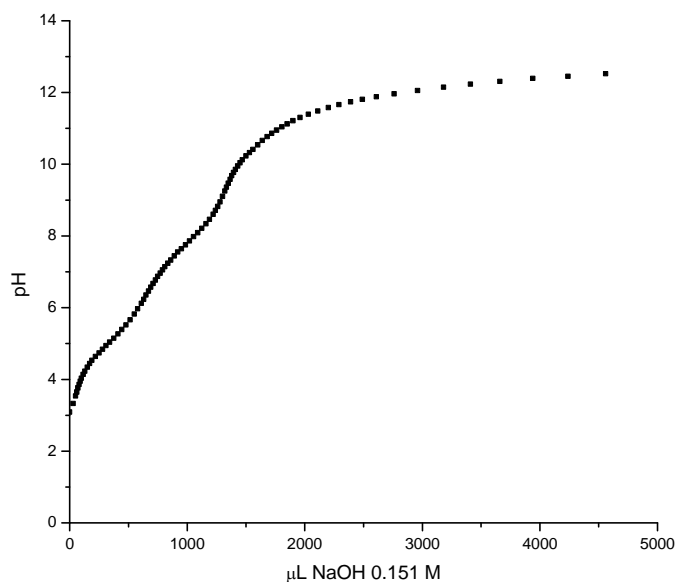


Figura 6.2.1 Titulación potenciométrica del ligante H₂Oxen 10 mM, en agua a 25°C, con flujo de N₂ y fuerza iónica de 100 mM con NaCl.

El análisis de los datos de las titulaciones potenciométricas se hizo en el programa *Hyperquad 2008* que permite determinar el valor de los logaritmos de sus constantes de

formación acumulativas, $\log \beta$, a partir de los cuales se pueden calcular los valores de las constantes de disociación ácida, K_a , del ligante H_2Oxen . En la Figura 6.2.2 se muestra el despliegado de la pantalla de salida del programa como ejemplo de estos ajustes. Al lado superior izquierdo se tienen los logaritmos de las constantes de formación de acuerdo a un modelo propuesto, en este caso el ligante se puede protonar cuatro veces y se incluye el valor del pK_w obtenido experimentalmente; estos valores se refinan para obtener un ajuste a los datos experimentales. En la parte inferior izquierda se encuentran las condiciones experimentales; cantidad de milimoles totales tanto del ligante como de ácido (en este caso se agregaron dos equivalentes de HCl estandarizado), así como la concentración de NaOH estandarizada empleada para titular. En la parte derecha se muestran los valores experimentales (cuadros azules) y el ajuste realizado con el modelo planteado (línea continua roja), mientras que a un costado de la curva se observan los porcentajes de concentración de cada especie del ligante.

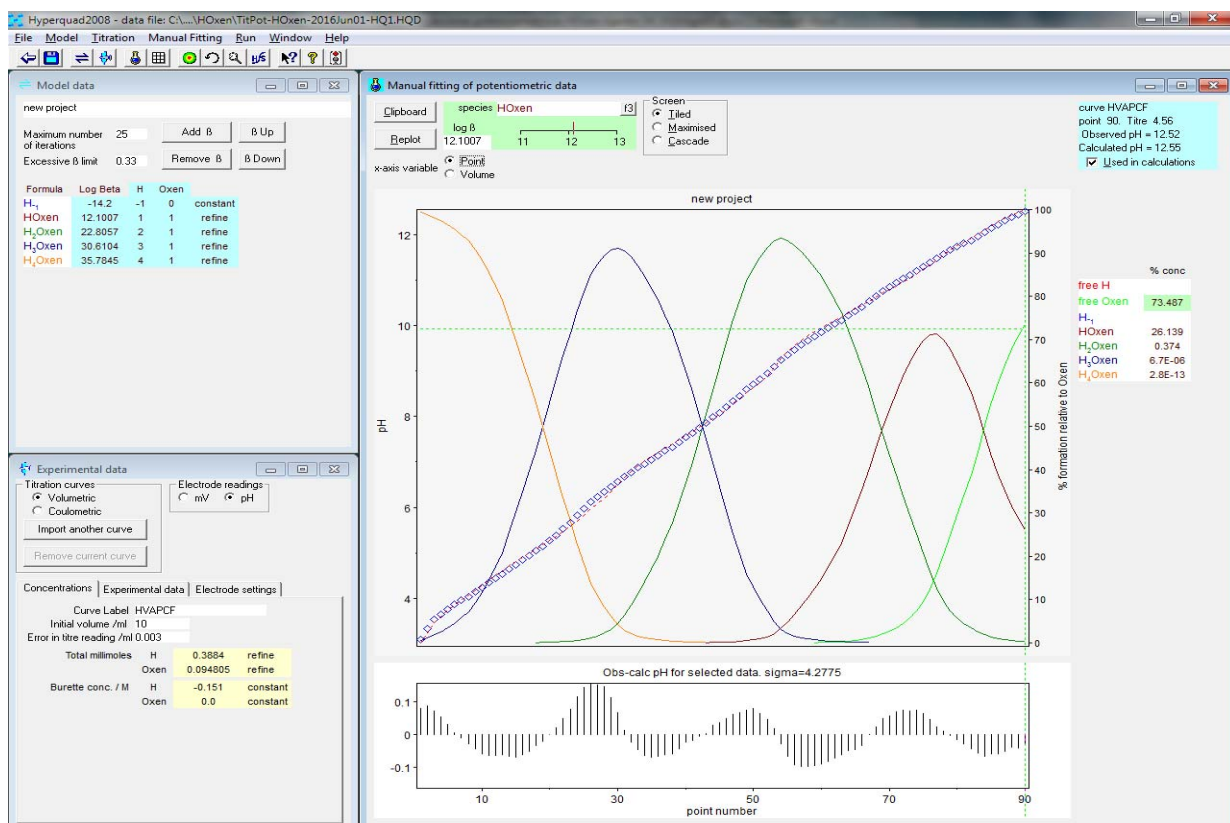


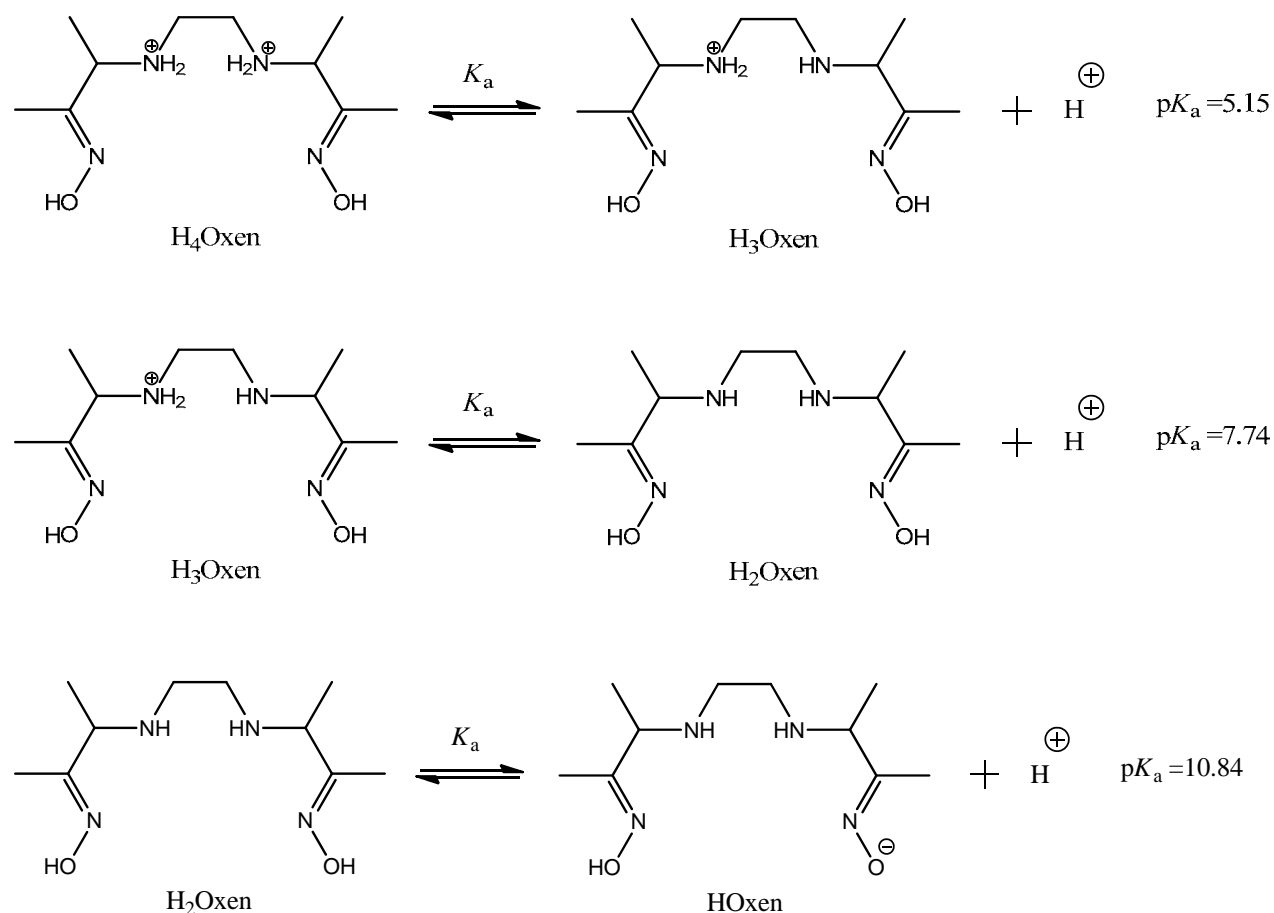
Figura 6.2.2. Determinación de los valores de pK_a del ligante H_2Oxen mediante el programa *Hyperquad 2008*.

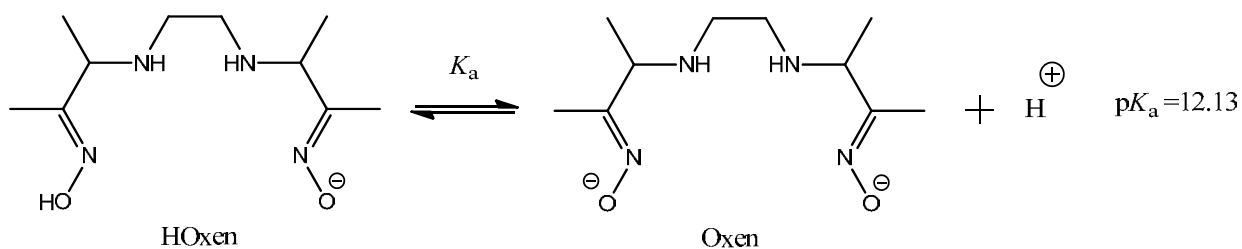
En la tabla 6.2.1 se muestran los logaritmos de las constantes de formación acumulativas obtenidas de tres diferentes titulaciones así como su promedio y el correspondiente valor de pK_a .

Tabla 6.2.1. Logaritmos de las constantes de formación acumulativas y valores de pK_a de la aminoxima H_2Oxen .

Especie	$\log\beta$	$\log\beta$	$\log\beta$	Promedio $\log \beta$	pK_a
$HOxen^-$	12.20	12.10	12.07	12.13 ± 0.07	12.13
H_2Oxen	22.88	22.81	23.22	22.97 ± 0.22	10.84
H_3Oxen^+	30.45	30.61	31.08	30.71 ± 0.33	7.74
H_4Oxen^{2+}	35.55	35.78	36.25	35.86 ± 0.37	5.15

El esquema 6.1.1 muestra los equilibrios para cada disociación ácida y sus valores de acuerdo a la última columna de la tabla 6.2.1.





Esquema 6.1.1. Equilibrios de disociación ácida propuestos para la aminoxima H₂Oxen.

6.3. Reactividad esterolítica de la aminoxima H₂Oxen.

Una vez determinadas las constantes de disociación ácida, se realizó un estudio cinético de la hidrólisis de NPA (el mecanismo de reacción que se lleva a cabo es equivalente al mostrado en la sección 3, figura 3.7) en presencia del ligante H₂Oxen a diferentes valores de pH. Las constantes de velocidad observada se obtuvieron mediante un ajuste no lineal a una ecuación cinética de primer orden, ecuación 6.1, mediante un ajuste no lineal del programa *OriginPro 8.5*. En la figura 6.3.1 se muestra el ajuste de los datos a esta ecuación de primer orden (Ver Apéndice A).

$$\text{Abs} = A_0 + [(A_{\text{inf}} - A_0)(1 - e^{-k_{\text{obs}}(t)})] \quad \text{Ec. 6.1.}$$

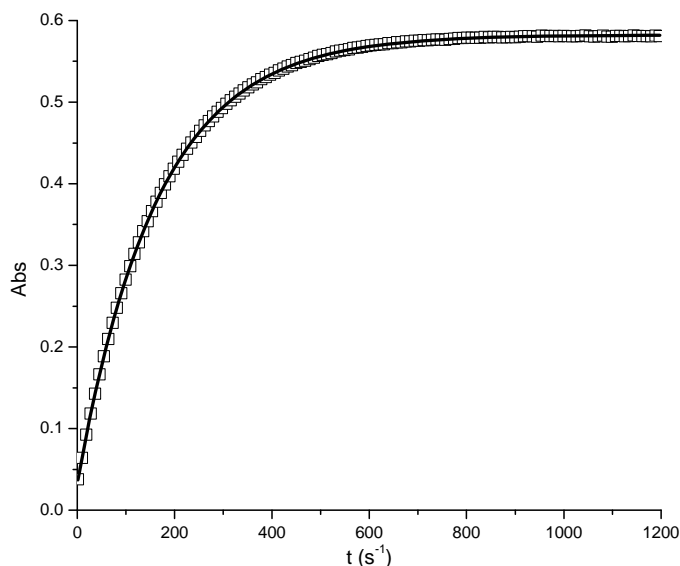


Figura 6.3.1. Curva cinética de la hidrólisis del éster NPA en presencia de H₂Oxen 10 mM, pH=7.33, MOPS 45 mM en agua a 25°C. La línea continua representa el ajuste a la ecuación 6.1.

Como primera aproximación, se realizó un estudio de dependencia de la rapidez de hidrólisis en función del pH a una concentración fija del ligante. Los valores de las constantes observadas a cada valor de pH y concentración del ligante, k' , se corrigen por la contribución alcalina, ecuación 6.2, ya que al aumentar el valor de pH aumenta la concentración del anión hidróxido que también es un nucleófilo, y la constante observada, k_{obs} , es la suma de las contribuciones de los nucleófilos presentes en la disolución.

$$k' = k_{\text{obs}} - k_{\text{OH}} \quad (6.2)$$

En donde k' es la constante corregida de acuerdo a las condiciones de trabajo, k_{obs} es la constante observada obtenida experimentalmente y k_{OH} la constante de hidrólisis alcalina, todas en s^{-1} . Los valores de k_{OH} se obtuvieron multiplicando la concentración de OH^- a cada valor de pH por la constante de segundo orden para la hidrólisis alcalina de NPA, $14.8 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ (Breslow 1965). En la tabla 6.3.1 se resumen la serie de constantes observadas corregidas (k' , s^{-1}) en función del pH, en donde se ha restado la contribución alcalina a cada valor de pH.

Tabla 6.3.1. Serie de constantes observadas corregidas, k' s^{-1} , en función del pH, para la hidrólisis de NPA en presencia de H_2O en 10 mM, en agua a 25°C .

pH	k', s^{-1}	pH	k', s^{-1}
7.33	5.47×10^{-3}	10.04	3.63×10^{-2}
7.58	5.50×10^{-3}	10.38	6.53×10^{-2}
8.08	5.71×10^{-3}	10.55	8.61×10^{-2}
8.52	6.35×10^{-3}	10.71	1.10×10^{-1}
9.00	8.43×10^{-3}	10.94	1.50×10^{-1}
9.31	1.16×10^{-2}	11.00	1.62×10^{-1}
9.48	1.46×10^{-2}	11.09	1.81×10^{-1}
9.75	2.21×10^{-2}	11.41	2.56×10^{-1}

En la figura 6.3.2, se muestra una comparación de las k_{obs} al mismo valor de pH para la aminoxima H₂Oxen libre y el medio de donde es claro que el ligante contribuye a la hidrólisis del éster NPA por encima de los iones hidróxido a cada valor de pH.

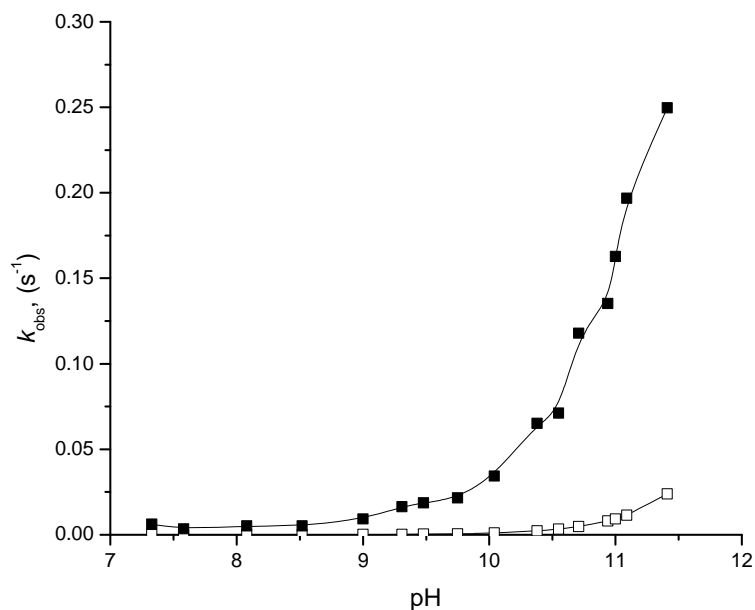


Figura 6.3.2. Constantes de rapidez observadas en función del pH y su tendencia, (■) k' , s⁻¹ de H₂Oxen y (□) k_{obs} , s⁻¹ de OH⁻. H₂Oxen 10 mM, en agua, 25°C, 2% acetonitrilo, amortiguadores 50 mM.

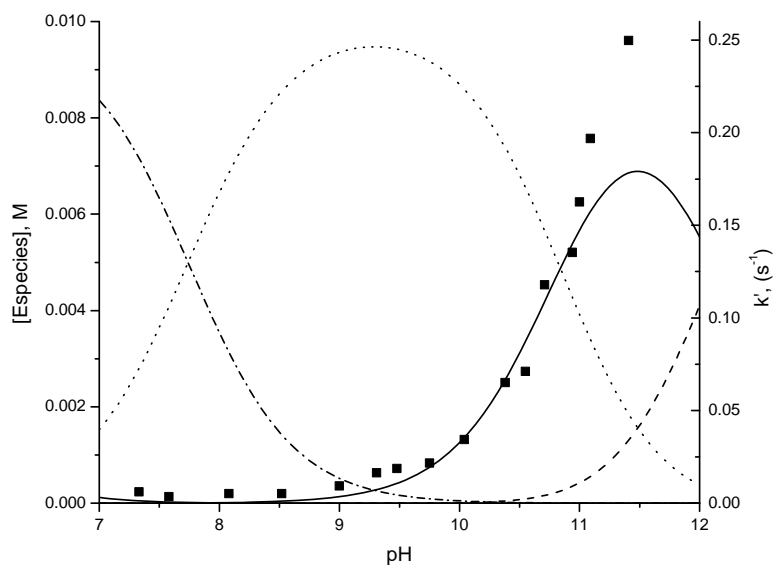


Figura 6.3.3. Distribución de especies presentes en disolución del ligante libre en un intervalo de pH de 7-12 sobrepuesta con las constantes de rapidez observadas a diferentes valores de pH, (---) H₃Oxen⁺, (.....) H₂Oxen, (—) HOxen⁻, (- - -) Oxen²⁻. (■) k' , s⁻¹ (en función del pH). H₂Oxen 10 mM, en agua, 25°C, 2% acetonitrilo, amortiguadores 50 mM.

Para evaluar la reactividad del anión oximato, se hizo una comparación cualitativa de la distribución de las especies del ligante H₂Oxen en diferentes estados de protonación sobrepuestas a las constantes de rapidez observadas en presencia de una concentración total 10 mM del ligante, la cual se muestra en la figura 6.3.3. Aquí se puede observar que las curvas de distribución de las especies HOxen⁻ y Oxen²⁻ son las únicas que siguen la tendencia en la reactividad, lo cual tiene sentido pues son las especies que forman aniones oximato, mientras que las anteriores liberan a las aminas neutras a partir de su estado protonado. Así, estas constantes de reactividad del ligante en función del pH se analizaron cuantitativamente en términos de las especies presentes en disolución una vez corregidos por la contribución alcalina a cada pH. Para ello, se calculó la concentración de cada especie del ligante a cada valor de pH y concentración de ligante empleada con el conjunto de constantes obtenidas (ver tabla 6.2.1) empleando el programa *HySS*. Posteriormente, para separar la contribución de cada una de las especies presentes se hace una regresión lineal múltiple ajustando los valores a la ecuación 6.3, lo cual permite encontrar los valores de k_1 a k_5 .

$$k_{\text{obs}} = k_1 [\text{HOxen}^-] + k_2 [\text{Oxen}^{2-}] + k_3 [\text{H}_3\text{Oxen}^+] + k_4 [\text{H}_4\text{Oxen}^{2+}] + k_5 [\text{H}_2\text{Oxen}] \quad \text{Ec. 6.3.}$$

Al hacer estas correlaciones se encontró que los valores de k_3 , k_4 y k_5 son menores que el error experimental, lo cual concuerda con las especies protonadas del diagrama de especiación y para las que no se esperaría ninguna reactividad hacia NPA. Por otro lado, las especies mono y doblemente desprotonadas, correspondientes a los dos grupos oxima del ligante tienen reactividad. Los valores obtenidos son $k_1 = 21.8 \pm 1.4 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ y $k_2 = 75.6 \pm 10.5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ correspondientes a la reactividad de los aniones oximato, sólo que en el caso de la segunda desprotonación es necesario considerar un factor estadístico de 2 (hay dos grupos oximato equivalentes y se espera solo participe uno de ellos hacia NPA), por lo tanto las constantes de segundo orden son 21.8 y 37.8 $\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$ para HOxen⁻ y Oxen²⁻ respectivamente, tabla 6.3.2. Estas constantes son denominadas constantes de oximólisis o constantes intrínsecas de reactividad para estos aniones oximato y corresponden al ataque nucleofílico de cada uno de estos aniones hacia el sustrato. Para confirmar que esta oxima se comporta como un α -nucleófilo frente a la hidrólisis del sustrato 4-nitrofenil acetato es necesario comparar estas constantes de

segundo orden con las de nucleófilos normales del mismo valor de pK_a , sin embargo dado que estos valores son mayores que la constante de hidrólisis alcalina hacia el mismo sustrato ($14.8 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$) y la constante de hidrólisis alcalina es mayor que la de nucleófilos normales, se puede decir que esta oxima se comporta como un α -nucleófilo. Adicionalmente, al comparar su reactividad con otras oximas reportadas de basicidad similar, cae en la zona de nivelación en el correspondiente gráfico de Brønsted, figura 6.3.4, el cual correlaciona el valor del logaritmo de las constantes de segundo orden de las oximas frente a su valor de pK_a y por lo tanto su reactividad en disolución acuosa está limitada.

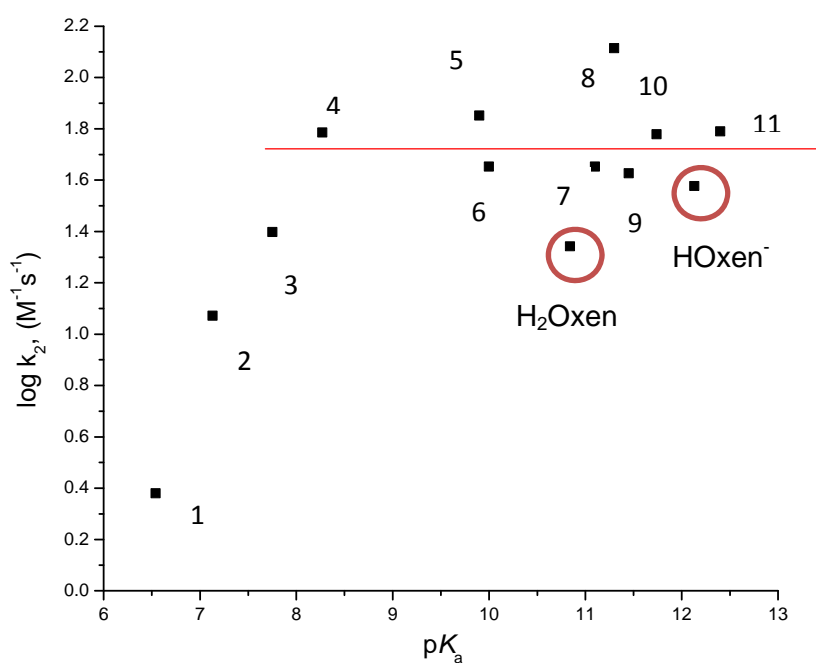


Figura 6.3.4. Gráfico de Brønsted del logaritmo de las constantes de segundo orden de aminoximas de la tabla 3.5, sección 3. Incluyendo las obtenidas en este trabajo para la aminoxima H₂Oxen.

Tabla 6.3.2. Constantes de segundo orden para las especies reactivas del ligante H₂Oxen presentes en disolución.

Especie	$k_2 \text{ (M}^{-1}\text{s}^{-1}) \pm ds$
Oxen ²⁻	37.8 ± 10.5
HOxen ⁻	21.8 ± 1.4

Finalmente, para comprobar que estas constantes reproducen los valores de las k_{obs} experimentales, se calcularon estas constantes a partir de la ecuación 6.4 con los valores obtenidos en la tabla 6.3.2 y las concentraciones molares de las especies HOxen^- y Oxen^{2-} .

$$k_{obs} = k_1 [\text{HOxen}^-] + k_2 [\text{Oxen}^{2-}] \quad \text{Ec. 6.4}$$

La curva obtenida se muestra en la figura 6.3.5 como línea continua y describe correctamente los datos experimentales.

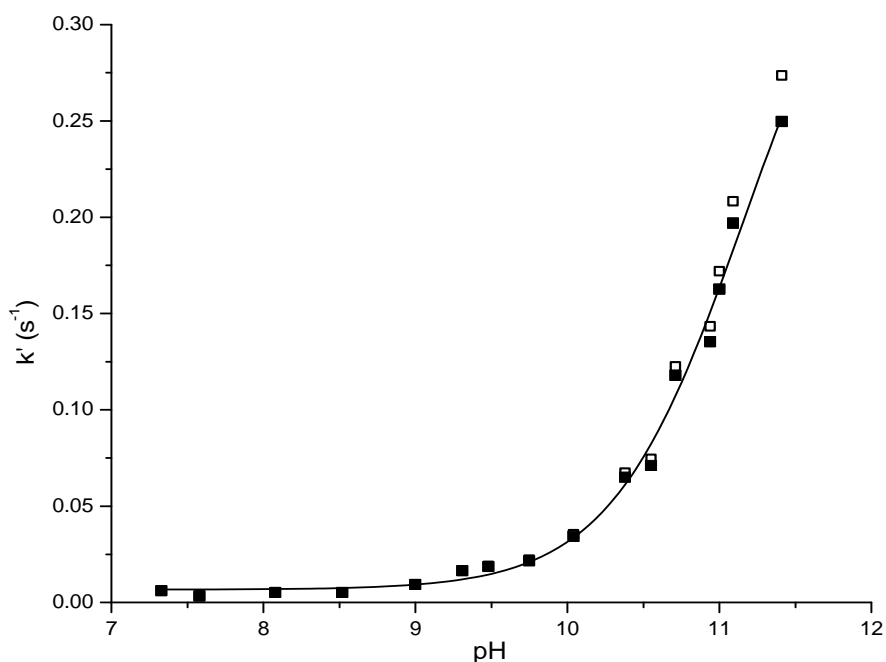


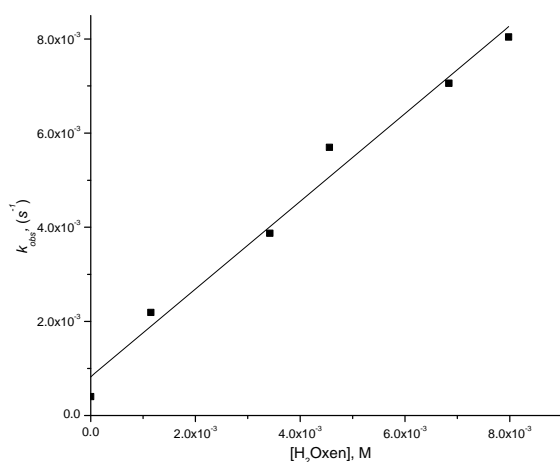
Figura 6.3.5. Constantes de rapidez observadas corregidas a diferentes valores de pH (■) y constantes sin corregir (□). La línea continua representa el ajuste de los datos a la ecuación 6.4. H_2Oxen 10 mM, en agua, 25°C, NPA 0.05 mM, 2% acetonitrilo. MOPS, TRIS, CHES y CAPS 45 mM.

6.4. Dependencia de las constantes de rapidez observadas con la concentración de H_2Oxen

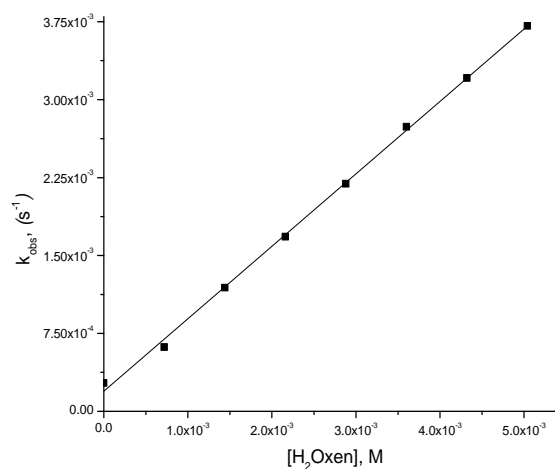
Dado que las constantes anteriores se midieron empleando una concentración del ligante 10 mM, se decidió hacer un estudio cinético variando la concentración del ligante a un valor fijo de pH. Esto permite que la razón entre las concentraciones de la

especie protonada y desprotonada del anión a cada valor de pH sea constante, pero la cantidad de cada una de ellas sea mayor por aumentar la concentración total del ligante y ver, por lo tanto, cómo depende de la concentración. Si este comportamiento es lineal se puede obtener a partir de la pendiente la constante de segundo orden a cada valor de pH, mientras que la ordenada al origen es la contribución del medio debida a la hidrólisis alcalina a cada condición de trabajo.

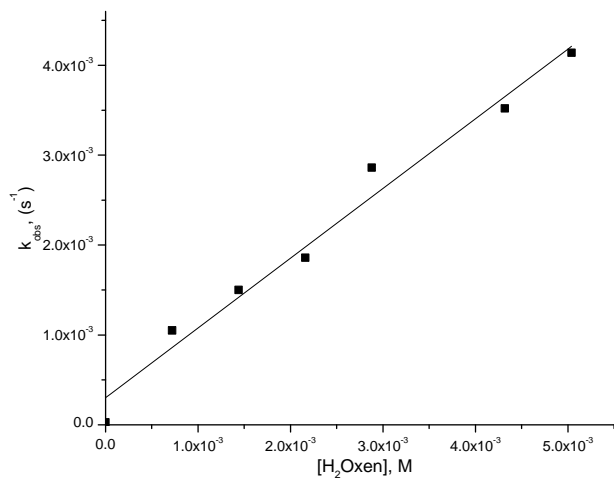
En la figura 6.4.1 se muestran las constantes observadas obtenidas a cada pH en función de la concentración total del ligante. En todos los casos se observa un comportamiento lineal, por lo tanto la pendiente que se obtiene es la constante aparente de segundo orden, en la tabla 6.4.1 se enlistan las concentraciones que se utilizaron para cada experimento, así como las constantes observadas a cada pH.



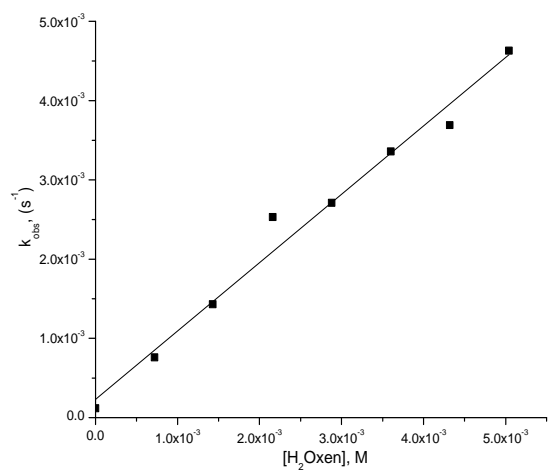
A



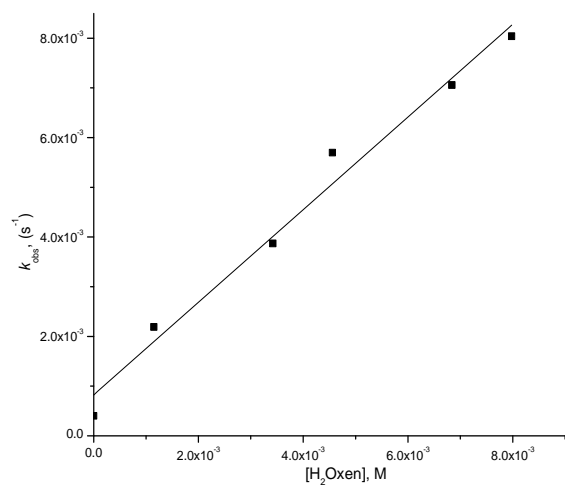
B



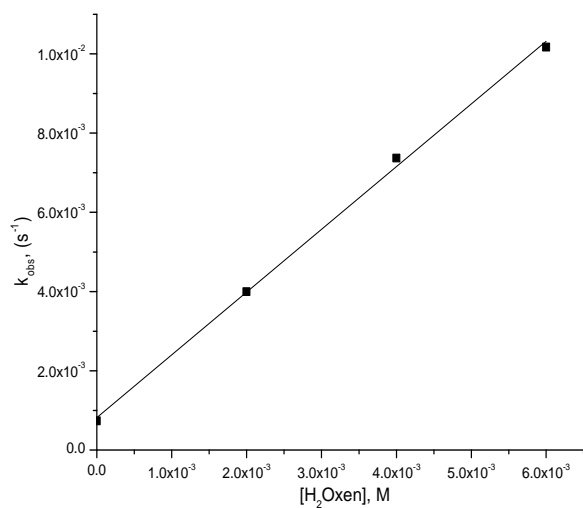
C



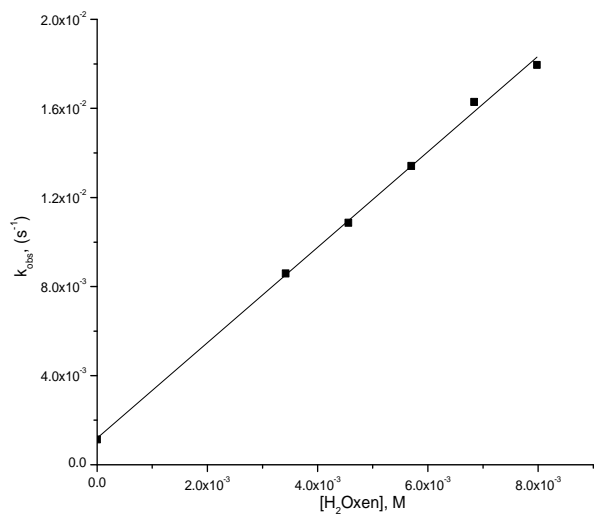
D



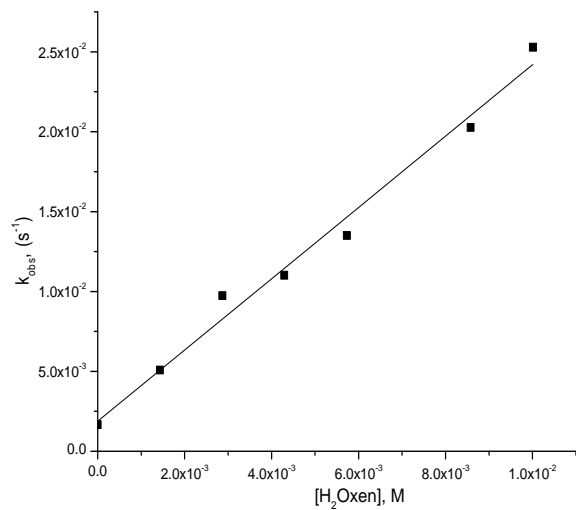
E



F



G



H

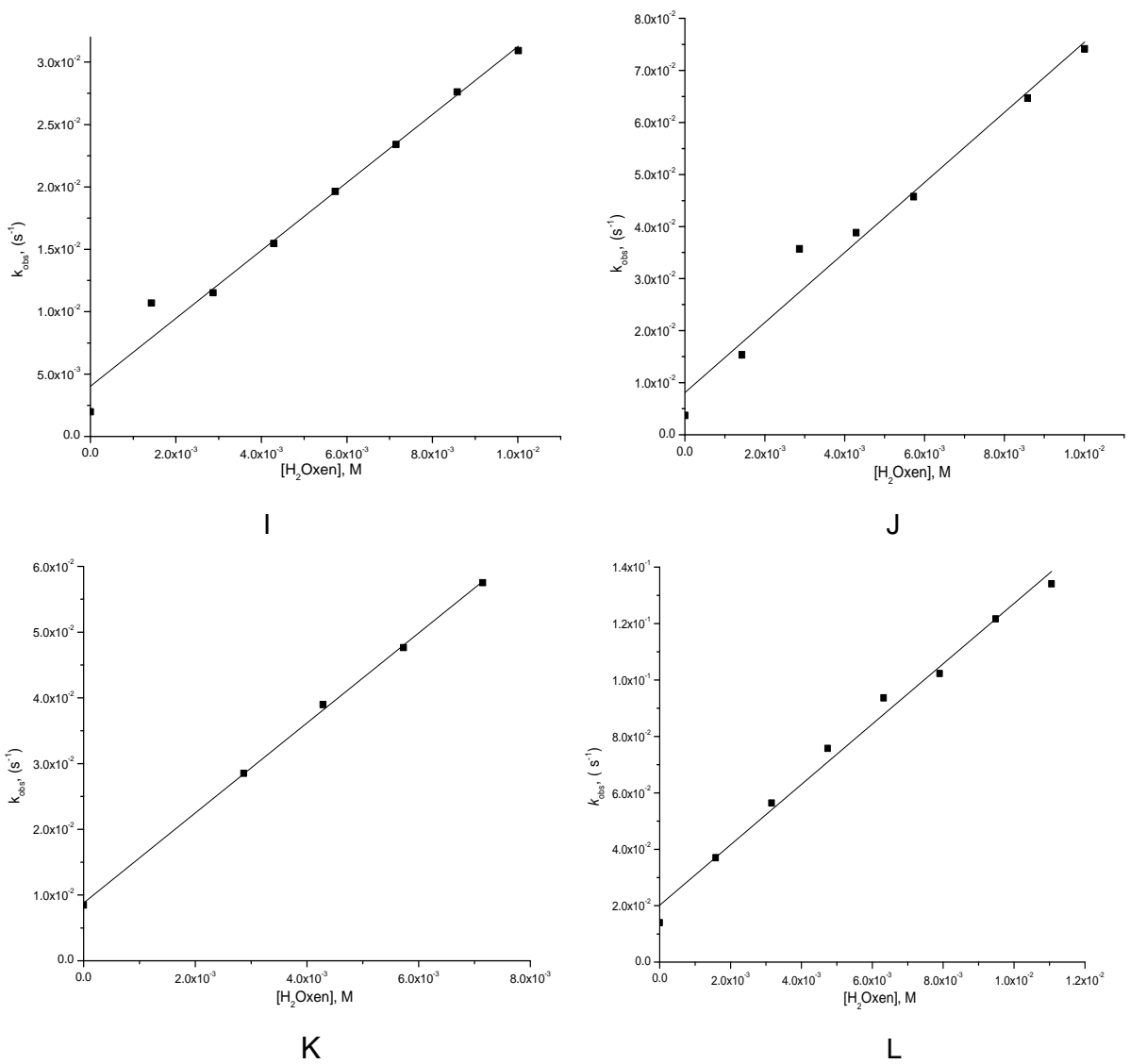


Figura 6.4.1. Constantes de rapidez observadas dependientes de la concentración de aminoxima H_2Oxen libre a varios valores de pH en agua a $25^\circ C$, 2% de acetonitrilo, amortiguador 200 mM: A, 7.1; B, 7.51; C, 8.02; D, 8.57; E, 9.56; F, 9.8; G, 10.04; H, 10.35; I, 10.55; J, 10.71; K, 11.02; L, 11.2.

Tabla 6.4.1. Constantes de rapidez, k_{obs} (s^{-1}), de la hidrólisis hacia NPA a diferentes valores de pH y concentración para H₂Oxen a 25°C en agua.

[H ₂ Oxen] 10 ⁻³ M	k_{obs} (10 ⁻³) ± ds (10 ⁻⁶), s ⁻¹ pH = 7.1	k_{obs} (10 ⁻⁴) ± ds (10 ⁻⁶), s ⁻¹ pH=7.51	k_{obs} (10 ⁻⁴) ± ds (10 ⁻⁶), s ⁻¹ pH = 8.02	k_{obs} (10 ⁻⁴) ± ds (10 ⁻⁶), s ⁻¹ pH=8.57
0	0.0096 ± 0.034	2.72 ± 6.22	1.48 ± 0.0172	0.788 ± 0.143
0.72	1.12 ± 0.711	6.18 ± 0.73	10.5 ± 2.95	7.60 ± 1.49
1.44	1.85 ± 1.58	11.9 ± 1.83	15.0 ± 3.56	14.3 ± 2.73
2.16	2.56 ± 2.98	16.8 ± 2.93	18.6 ± 2.00	25.3 ± 7.84
2.88	3.34 ± 3.47	21.9 ± 3.7	28.6 ± 4.19	27.1 ± 3.96
3.60	4.06 ± 5.48	27.4 ± 4.75	-	33.6 ± 4.57
4.32	4.53 ± 6.15	32.1 ± 5.81	35.2 ± 3.78	36.9 ± 14.6
5.04	-	37.1 ± 7.38	41.4 ± 4.06	46.3 ± 5.59
[H ₂ Oxen], 10 ⁻³ M	k_{obs} (10 ⁻⁴) ± ds (10 ⁻⁵), s ⁻¹ pH= 9.56	k_{obs} (10 ⁻⁴) ± ds (10 ⁻⁵), s ⁻¹ pH=9.8	k_{obs} (10 ⁻⁴) ± ds (10 ⁻⁵), s ⁻¹ pH=10.04	k_{obs} (10 ⁻⁴) ± ds (10 ⁻⁵), s ⁻¹ pH=10.35
0	2.74 ± 0.0186	7.39 ± 0.517	11.3 ± 0.668	17 ± 0.293
1.15	21.9 ± 0.646	-	-	-
1.43	-	-	-	-
2.00	-	40.0 ± 0.492	-	-
2.87	-	-	-	51 ± 0.275
3.42	38.7 ± 1.25	-	85.9 ± 0.981	-
4.00	-	73.7 ± 1.05	-	-
4.29	-	-	-	97 ± 1.67
4.56	57.0 ± 1.89	-	109 ± 1.61	-
5.70	-	-	134 ± 2.38	-
5.73	-	-	-	110 ± 1.62
6.01	-	101.7 ± 1.66	-	-
6.84	70.6 ± 3.68	-	163 ± 2.79	-
7.98	80.4 ± 2.97	-	180 ± 3.22	-
8.58	-	-	-	135 ± 2.05
10.01	-	-	-	203 ± 3.43

Continuacion tabla 6.4.1.

[H ₂ Oxen] 10 ⁻³ M	$k_{\text{obs}} (10^{-4}) \pm \text{ds}$ (10 ⁻⁵), s ⁻¹ pH = 10.55	$k_{\text{obs}} (10^{-4}) \pm \text{ds}$ (10 ⁻⁵), s ⁻¹ pH = 10.71	$k_{\text{obs}} (10^{-4}) \pm \text{ds}$ (10 ⁻⁵), s ⁻¹ pH = 11.02	$k_{\text{obs}} (10^{-4}) \pm \text{ds}$ (10 ⁻⁵), s ⁻¹ pH = 11.2
0	19.8 ± 0.415	37 ± 0.364	84.9 ± 0.676	139 ± 1.33
1.43	107 ± 0.699	154 ± 0.644	-	-
1.58	-	-	-	370 ± 2.11
2.87	115 ± 1.21	357 ± 5.04	285 ± 1.18	-
3.16	-	-	-	564 ± 6.28
4.29	155 ± 0.843	388 ± 3.72	390 ± 2.67	-
4.74	-	-	-	758 ± 0.102
5.73	196 ± 2.58	458 ± 4.48	477 ± 2.71	-
6.32	-	-	-	936 ± 0.135
7.15	234 ± 7.64	-	575 ± 8.08	-
7.90	-	-	-	1023 ± 0.371
8.58	276 ± 10.7	647 ± 11.7	-	-
9.48	-	-	-	1216 ± 0.383
10.01	309 ± 17.2	741 ± 15.2	-	-
11.06	-	-	-	1341 ± 0.447

En la tabla 6.4.2 se enlistan las constantes de segundo orden obtenidas a cada valor de pH, al graficarlas se observa que las constantes aumentan conforme aumenta el valor de pH (Figura 6.4.2).

Tabla 6.4.2. Constantes de velocidad de segundo orden, k_2 (M⁻¹s⁻¹), obtenidas para la hidrólisis de NPA, a diferentes valores de pH en agua a 25°C.

pH	$k_2 \pm (\text{ds}) \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$	pH	$k_2 \pm (\text{ds}) \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$
7.10	1.036 ± 0.0440	10.04	2.144 ± 0.0453
7.51	0.698 ± 0.0104	10.35	2.231 ± 0.116
8.02	0.776 ± 0.0504	10.55	2.723 ± 0.154
8.57	0.863 ± 0.0469	10.71	6.729 ± 0.501
9.56	0.932 ± 0.0619	11.02	6.846 ± 0.103
9.80	1.583 ± 0.0437	11.20	10.696 ± 0.451

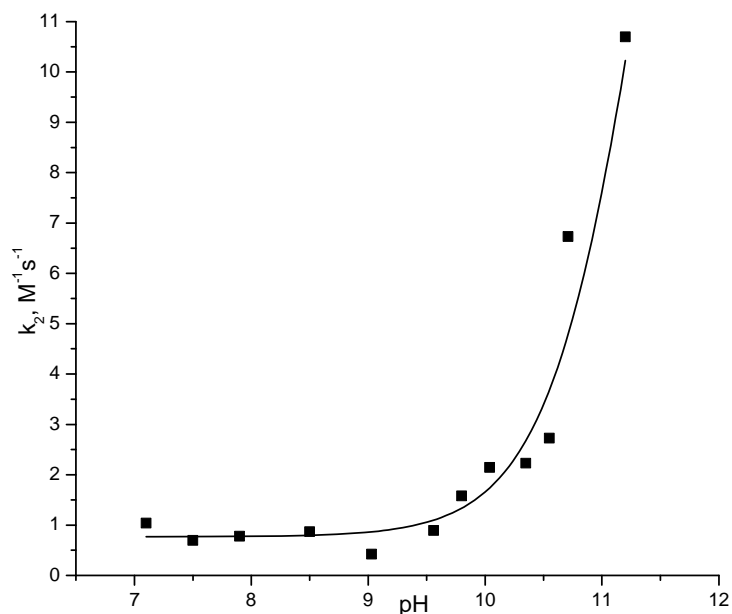


Figura 6.4.2. Constantes de segundo orden de la aminoxima H₂Oxen vs pH, la línea continua es el ajuste a la ecuación 6.5.

Las constantes de segundo orden obtenidas de cada dependencia de la concentración en función del pH se analizaron primero con un modelo en el que sólo hay un valor de pK_a , lo cual nos lleva a la ecuación 6.5 (ver apéndice B).

$$Abs = \frac{(A_{fin} + A_{ini})(10^{pK_a - pH})}{(1 + 10^{pK_a - pH})} \quad (6.5)$$

Con este análisis se obtuvo un valor de pK_a aparente de 11.47 como se muestra en la figura 6.4.2, y una constante de segundo orden para el anión oximato de $27.68 M^{-1}s^{-1}$. Sin embargo dado que no hay una especie sola en disolución, ya que de acuerdo a las titulaciones potenciométricas no hay ninguna especie que tenga este valor de pK_a de las especies por titulación potenciométrica, sabemos que este valor de pK_a y la constante de oximólisis no son correctas, ya que, no existe una especie con ese valor de pK_a , por lo tanto es necesario, para cualquier análisis, separar las contribuciones de cada especie.

6.5. Determinación del pK_a de los complejos con Cd^{2+} mediante titulación potenciométrica.

Se realizaron titulaciones del ligante H_2Oxen en presencia de $Cd(ClO_4)_2$ en proporciones 1:1 y 1:2 metal:ligante. Las titulaciones sin exceso de ligante precipitaron a un valor de $pH=8$, aunque con este ligante tetradentado no se espera la formación de complejos con estequiometría superior 1:1; en exceso de ligante se puede llegar hasta pH 12 sin observar precipitación dado que el hidróxido de Cd^{2+} tiene un pK_a de 9.0, esto indica que forma un complejo estable con el ligante H_2Oxen . Un ejemplo de una curva de titulación con relación 1:2 metal-ligante se muestra en la Figura 6.5.1.

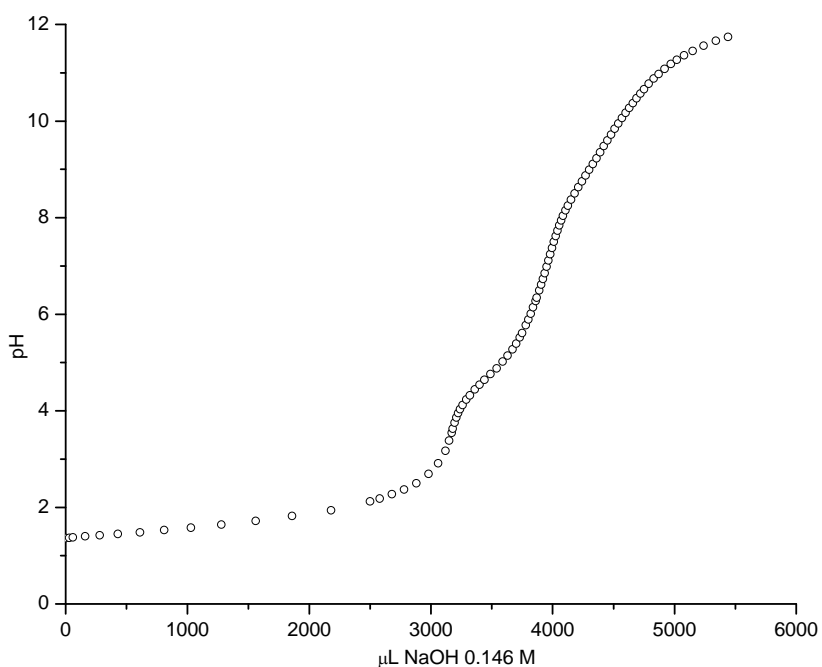


Figura 6.5.1. Titulación potenciométrica de H_2Oxen 6.77 mM en presencia de Cd^{2+} 3.39 mM y exceso de HCl, en agua a 25°C, bajo N_2 .

Estos datos se analizaron en *HyperQuad 2008* para obtener las constantes de formación acumulativas de los complejos (Figura 6.5.2) y el resumen de estas constantes se presenta en la Tabla 6.5.1 junto con los valores de las constantes de protonación acumulativas para el ligante y el error en su determinación expresado como la desviación estándar del valor.

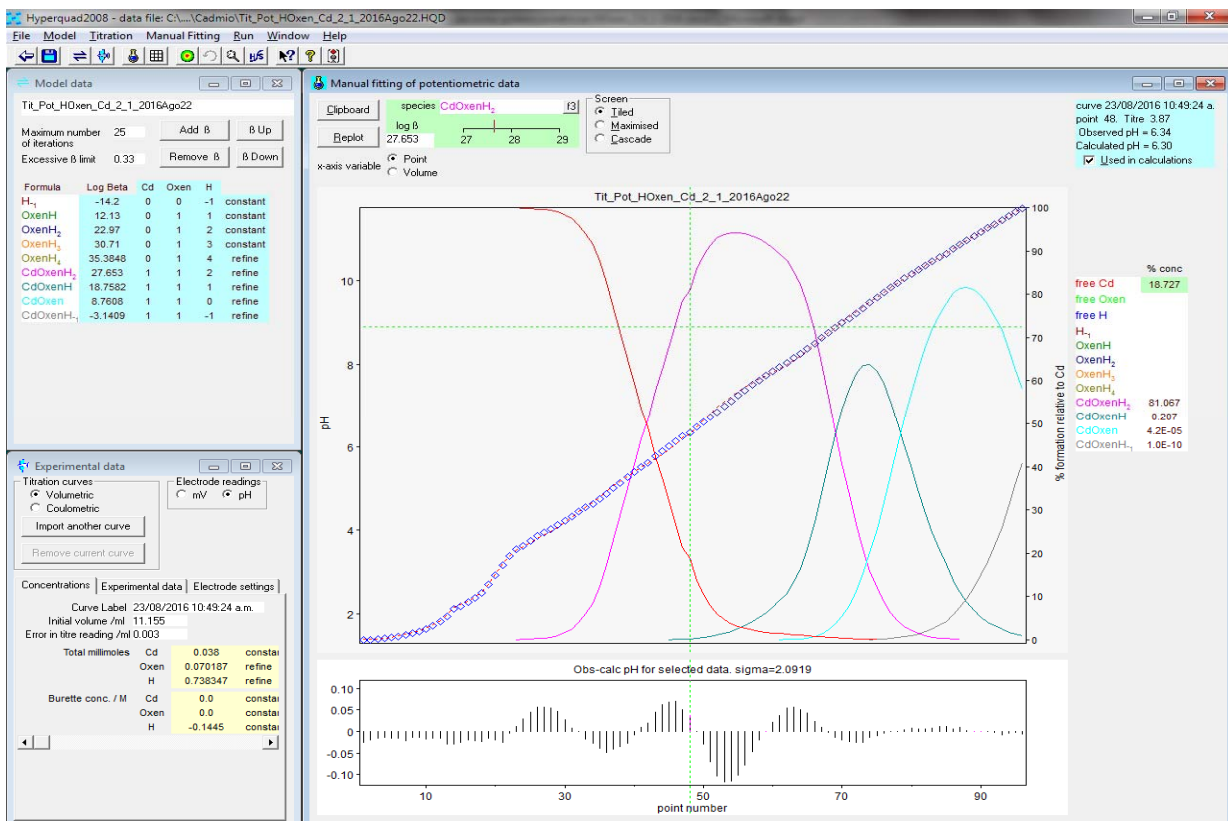


Figura 6.5.2. Determinación de los logaritmos de las constantes de formación acumulativas, $\log\beta$, para los complejos de Cd^{2+} y H_2Oxen en agua, a 25°C , N_2 .

Tabla 6.5.1. Valores promedio de los logaritmos de las constantes de formación acumulativas ($\log\beta$) para el ligante H_2Oxen y sus complejos con Cd^{2+} en agua a 25°C .

Especie	Titulación 1 $\log\beta$	Titulación 2 $\log\beta$	Titulación 3 $\log\beta$	Promedio $\log\beta$
HOxen	-	-	-	12.13 ± 0.07
H_2Oxen	-	-	-	22.97 ± 0.22
H_3Oxen	-	-	-	30.71 ± 0.33
H_4Oxen	35.22	35.50	35.38	35.37 ± 0.14
$[\text{CdH}_2\text{Oxen}]^{2+}$	28.42	28.01	27.65	28.03 ± 0.39
$[\text{CdHOxen}]^+$	19.82	19.79	18.76	18.76 ± 0.05
$[\text{CdOxen}]$	n.d.	n.d.	8.76	8.76 ± 0.07
$[\text{CdOxen}(\text{OH})^-]$	n.d.	n.d.	-3.14	-3.14 ± 0.05

n.d = no determinado

De la Tabla 6.5.1 podemos ver que el logaritmo de la constante de formación entre el ligante y Cd^{2+} aumenta de acuerdo al grado de desprotonación del ligante: con el ligante totalmente protonado tiene un valor de 5.06, con el ligante monodesprotonado tiene un valor de 6.63 y con el ligante totalmente desprotonado tiene un valor de 8.76. Los valores de $\text{p}K_a$ de los complejos obtenidos a partir de estas constantes de formación acumulativas se resumen en la tabla 6.5.2, son cercanos entre sí y deberían corresponder a los protones de los grupos oximas pues se espera que se desprotonen a menores valores de pH.

Tabla 6.5.2. Valores de $\text{p}K_a$ para los complejos con Cd^{2+} .

Especie protonada	Especie desprotonada	$\text{p}K_a$
$[\text{CdH}_2\text{Oxen}]^{2+}$	$[\text{CdHOxen}]^+$	9.27
$[\text{CdHOxen}]^+$	$[\text{CdOxen}]$	10.00

6.6. Reactividad de los complejos de H_2Oxen con Cd^{2+}

Se estudió primero la dependencia de la rapidez de reacción en función del pH para el ligante en presencia de Cd^{2+} . Se espera que en disolución se generen varias especies que pueden tener reactividad: el ligante mono y doblemente desprotonado, los complejos desprotonados y el OH^- del medio. Si se considera que al igual para el ligante, el orden de reacción para estas especies es de primer orden, la rapidez observada debe ser simplemente la suma de las contribuciones de acuerdo a la ecuación 6.6.

$$k_{\text{obs}} = k_1 [\text{HOxen}^-] + k_2 [\text{Oxen}^{2-}] + k_3 [\text{CdH}_2\text{Oxen}]^{2+} + k_4 [\text{CdHOxen}]^+ + k_5 [\text{CdOxen}] + k_6 [\text{OH}^-] \quad (6.6)$$

Por lo tanto, para poder analizar únicamente el efecto de los complejos, las constantes de rapidez observadas se corrigieron por la contribución del medio y de la especies HOxen^- y Oxen^{2-} libres en disolución de acuerdo a la ecuación 6.7.

$$k_{\text{obs}}' = k_{\text{obs}} - (k_1 [\text{HOxen}^-] + k_2 [\text{Oxen}^{2-}] + 14.5 [\text{OH}^-]) \quad (6.7)$$

Las constantes de oximólisis, k_1 y $k_2 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, fueron obtenidas experimentalmente para el ligante (ver sección 6.3). Las concentraciones del ligante monodesprotonado y doblemente desprotonado, a las condiciones empleadas en cinética, se calcularon a partir de los diagramas de distribución de especies generados con las constantes de la Tabla 6.5.1 en el programa *HySS 2009*. Los valores de las constantes de rapidez corregidas en función del pH se muestran en la tabla 6.6.1.

Tabla 6.6.1. Valores de k_{obs}' a diferentes valores de pH, las constantes son corregidas por la contribución del medio (OH^-) y de las especies HOxen^- y Oxen^{2-} .

pH	$k_{\text{obs}}' (\text{s}^{-1})$	pH	$k_{\text{obs}}' (\text{s}^{-1})$
7.81	0.00478	9.63	0.0379
8.12	0.00922	10.09	0.0808
8.56	0.00618	10.36	0.0854
8.81	0.0133	10.69	0.0698
9.15	0.0297	10.95	0.0778

Al variar el pH cambia notablemente la concentración de cada especie como puede observarse en la Figura 6.6.1 que muestra la distribución de las especies en función del pH sobrepuestas con las constantes de rapidez observadas obtenidas de la tabla 6.6.1. Cualitativamente podemos observar que hay dos especies que siguen la tendencia en reactividad a partir de pH 7.5, $[\text{CdOxen}]$ que tiene un máximo de concentración a pH=11, y la especie $[\text{CdHOxen}]^+$, que tiene un máximo de concentración a pH aproximadamente 9.5 y aparentemente son las únicas dos especies que tienen reactividad hacia NPA. La curva de distribución para la especie $[\text{CdH}_2\text{Oxen}]^{2+}$ es opuesta a la tendencia en la reactividad, lo cual tiene sentido porque sus grupos oxima están protonados y no se genera ningún nucleófilo que pueda participar en la hidrólisis de 4-nitrofenil acetato.

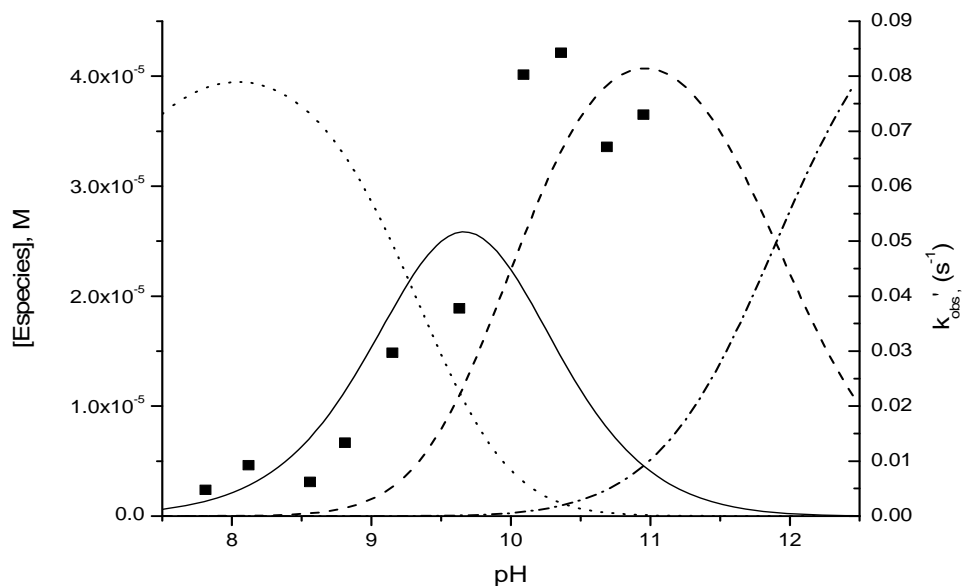


Figura 6.6.1. Constantes de rapidez observadas corregidas, k_{obs} (s^{-1}) (■) sobrepuestas con la distribución de las especies de Cd^{2+} con el ligante H_2Oxen . Las líneas representan a cada especie presente en disolución; (—) $[\text{CdHOxen}]^+$; (····) $[\text{CdH}_2\text{Oxen}]^{2+}$; (---) $[\text{CdOxen}]$; (-·-·-) $[\text{CdOxen}(\text{OH})]$. H_2Oxen 0.11 mM, Cd^{2+} 0.05 mM, amortiguador 50 mM, en agua a 25°C.

El análisis cuantitativo de estos datos se hizo calculando la concentración de cada uno de los complejos de Cd^{2+} a las condiciones empleadas en cinética, en el caso de la figura 6.6.1 se empleó una concentración del ligante 0.11 mM y 0.05 mM de Cd^{2+} . Los valores correspondientes a la concentración de cada uno de los complejos a cada valor de pH, se muestran en la Tabla 6.6.2.

Tabla 6.6.2. Concentraciones de las especies presentes en disolución a diferentes valores de pH, en agua a 25°C.

$k_{\text{obs}, \text{s}^{-1}}$	$[\text{CdH}_2\text{Oxen}], \text{M}$	$[\text{CdHOxen}]^-, \text{M}$	$[\text{CdOxen}], \text{M}$	pH
0.00478	3.89×10^{-5}	1.35×10^{-6}	8.72×10^{-9}	7.81
0.00922	3.94×10^{-5}	2.79×10^{-6}	3.68×10^{-8}	8.12
0.00618	3.67×10^{-5}	7.13×10^{-6}	2.59×10^{-7}	8.56
0.0133	3.29×10^{-5}	1.14×10^{-5}	7.33×10^{-7}	8.81
0.0297	2.47×10^{-5}	1.88×10^{-5}	2.65×10^{-6}	9.15
0.0379	1.20×10^{-5}	2.58×10^{-5}	1.10×10^{-5}	9.63
0.0808	3.01×10^{-6}	2.06×10^{-5}	2.53×10^{-5}	10.09
0.0854	1.22×10^{-6}	1.45×10^{-5}	3.32×10^{-5}	10.36
0.0698	2.91×10^{-7}	8.00×10^{-6}	3.92×10^{-5}	10.69
0.0778	9.55×10^{-8}	4.57×10^{-6}	4.07×10^{-5}	10.95

Finalmente, para determinar la reactividad de cada uno de los complejos de Cd^{2+} (especies cinéticamente activas), se hizo un ajuste a la ecuación 6.8, usando regresiones lineales múltiples para encontrar los parámetros k_3 a k_6 , buscando incluir en las correlaciones las cuatro especies, tres de ellas en todas las combinaciones, por pares en todas las combinaciones o de forma individual.

$$k_{\text{obs}} = k_3 [\text{CdH}_2\text{Oxen}]^{2+} + k_4 [\text{CdHOxen}]^+ + k_5 [\text{CdOxen}] + k_6 [\text{CdOxen(OH)}]^- \quad (6.8)$$

Los resultados obtenidos de esta forma, muestran que el valor de k_3 es menor que el error en su determinación y por lo tanto no es significativo, mientras que los valores de k_4 - k_6 tienen los valores que muestra la ecuación 6.9.

$$k_{\text{obs}} = 680 [\text{CdHOxen}]^+ + 1500 [\text{CdOxen}] + 1400 [\text{CdOxen(OH)}]^- \quad (6.9)$$

Con los valores de la ecuación 6.9 y las concentraciones de cada especie, se generó la curva teórica de acuerdo a este modelo, línea continua Figura 6.6.2 en la que se observa que el ajuste teórico reproduce la tendencia observada.

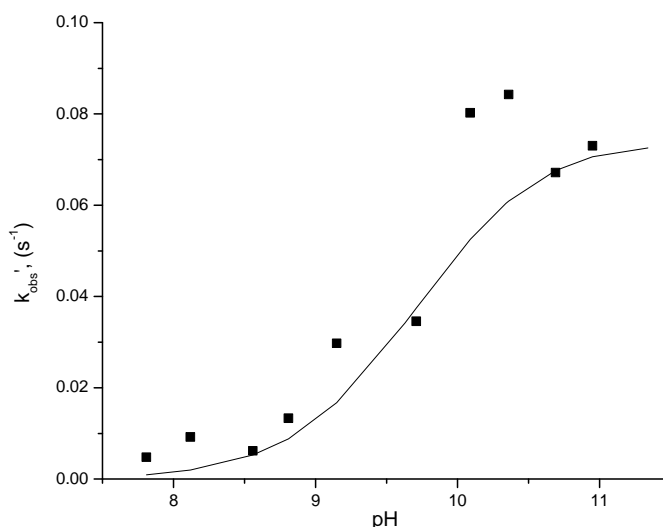


Figura 6.6.2. Constantes de rapidez observadas corregidas (■), la línea continua es el ajuste a la ecuación 6.9.

Al igual que con el ligante libre, las especies $[CdOxen]$ y $[CdOxen(OH)]^-$ tienen dos aniones oximato y la probabilidad de que se desprotona uno u otro grupo oxima es igual. Por lo tanto, para que todas las constantes de segundo orden estén referidas a un anión oximato coordinado, las constantes para estas especies obtenidas de la ecuación 6.9, $1500 M^{-1}s^{-1}$ para $[CdOxen]$ y $1400 M^{-1}s^{-1}$ para $[CdOxen(OH)]^-$ se dividen entre dos. En la tabla 6.6.3 se presentan las tres especies cinéticamente reactivas y sus respectivas constantes de segundo orden para un anión oximato coordinado. De aquí podemos ver que las constantes son independientes entre sí, y que la reactividad del anión oximato coordinado es prácticamente igual en cualquiera de las tres especies.

Tabla 6.6.3. Constantes de segundo orden para las especies de Cd^{2+} en disolución.

Especie	$k_2 (M^{-1}s^{-1})$
$[CdHOxen]^+$	680
$[CdOxen]$	750
$[CdOxen(OH)]^-$	700

Adicionalmente se hicieron mediciones cinéticas variando la concentración tanto de Cd^{2+} como del ligante en proporción 1:1, a un valor de pH fijo e igual a 8.06, lo cual nos permite establecer si la constante de rapidez observada es proporcional a una especie

1:1 y descartar que se formen especies con estequiometrías superiores. En la tabla 6.6.4 se muestran las constantes de rapidez observadas obtenidas a estas condiciones y la figura 6.6.3 nos muestra los mismos resultados en forma gráfica.

Tabla 6.6.4. Dependencia de las constantes de rapidez observadas, k_{obs} , en función de la concentración del ligante H_2Oxen y del catión metálico Cd^{2+} , pH=8.06, TRIS 50 mM, agua, 25°C.

$[H_2Oxen]=[Cd^{2+}]$, 10^{-4} M	$k_{obs} \pm ds$ (10^{-5}) s^{-1}	$[H_2Oxen]=[Cd^{2+}]$, 10^{-4} M	$k_{obs} \pm ds$ (10^{-5}) s^{-1}
1.3	0.0109 ± 0.637	6.5	0.0498 ± 10.6
2.6	0.0221 ± 2.03	7.8	0.0576 ± 8.57
3.9	0.0308 ± 3.21	9.1	0.0665 ± 10.9
5.2	0.0396 ± 7.88	10.4	0.0750 ± 15.4

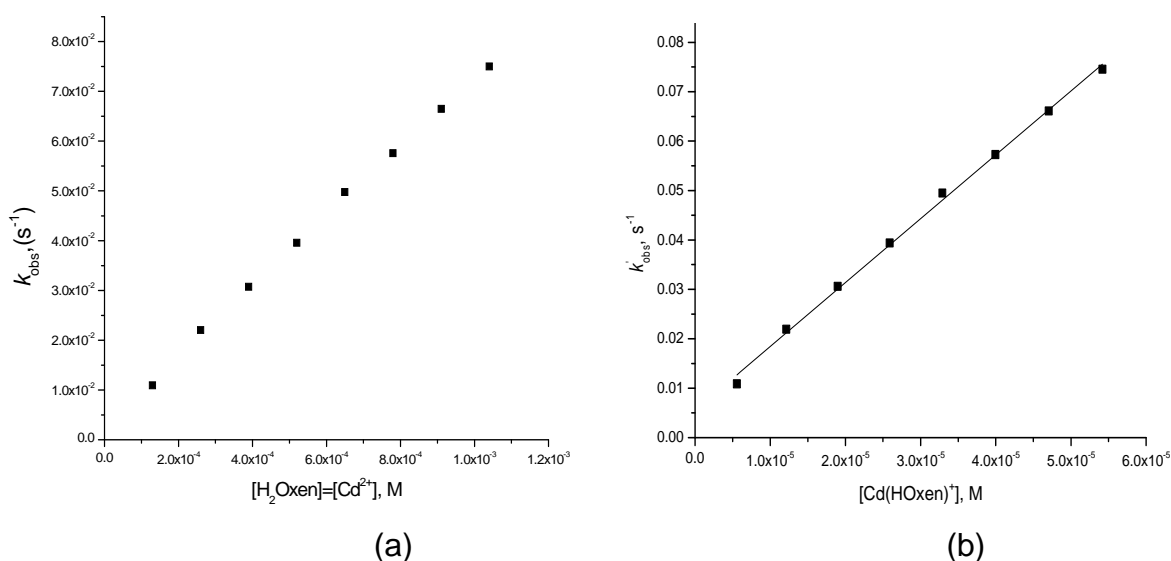


Figura 6.6.3. (a) Dependencia de la constante de rapidez observada en función de la concentración de Cd^{2+} y H_2Oxen en proporción 1:1. (b) Constante de segundo orden para la especie $[CdHOxen]^+$, pH 8.06, en agua a 25°C.

La tendencia en las concentraciones es lineal lo cual concuerda con que la especie cinéticamente activa tiene una proporción 1:1 metal-ligante. El análisis de reactividad de las especies se hizo de forma similar. Se restaron las contribuciones alcalina, del ligante monodesprotonado, del ligante doblemente desprotonado y después se ajustaron los

datos obteniéndose una ecuación equivalente a la ecuación 6.10, pero sin el complejo $[\text{CdOxen}(\text{OH})]^-$ ya que no aparece a las condiciones empleadas (Figura 6.6.4)

El valor determinado para la constante de segundo orden del complejo $[\text{CdHOxen}]^+$ a través de la dependencia de la concentración a este valor de pH es de $1290 \pm 30 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$.

$$k_{\text{obs}} = 1290 [\text{Cd}(\text{HOxen})^+] + 1500 [\text{Cd}(\text{Oxen})] \quad (6.10)$$

Estos valores concuerdan razonablemente con los determinados en función del pH.

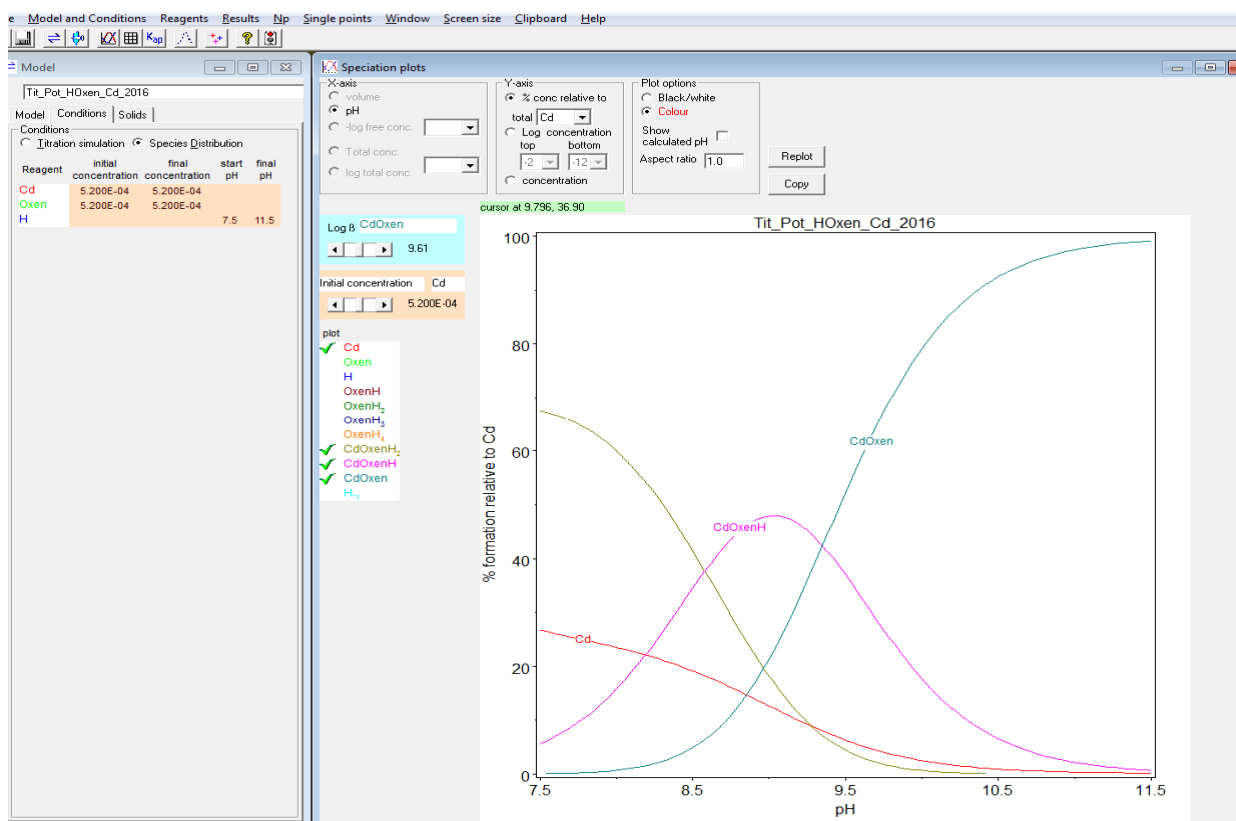


Figura 6.6.4. Diagrama de distribución de especies obtenido del programa *HySS* para los complejos con Cd^{2+} presentes en disolución.

6.7. Determinación del pK_a de los complejos con Zn^{2+} mediante titulación potenciométrica.

Al igual que con Cd^{2+} , se realizaron titulaciones en presencia de un pequeño exceso de ligante, en proporción 1:1.1 metal-ligante, durante las que apareció precipitado a valor de pH cercano a 8, y también se hicieron titulaciones en exceso de ligante, en proporción 1:2 metal-ligante, en las que no se observó ningún precipitado hasta valores de pH cercanos a 12 (Figura 6.7.1); en ambos casos se agregó HCl estandarizado en la disolución a titular.

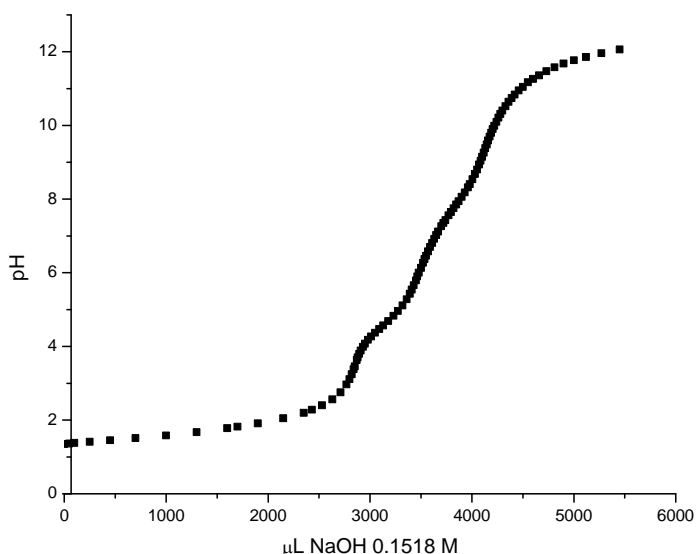


Figura 6.7.1. Titulación potenciométrica de H_2Oxen 7.26 mM en presencia de Zn^{2+} 3.63 mM y exceso de HCl, en agua a 25°C, bajo N_2 .

Al igual que para las otras titulaciones, los datos de pH en función del volumen adicionado se analizaron en el programa *Hyperquad 2008* y se determinaron los valores de las constantes de formación acumulativas, $\log \beta$, manteniendo fijas las constantes de protonación del ligante libre previamente determinadas, Figura 6.7.2. En la Tabla 6.7.1 se muestra el logaritmo de las constantes de formación acumulativas determinadas.

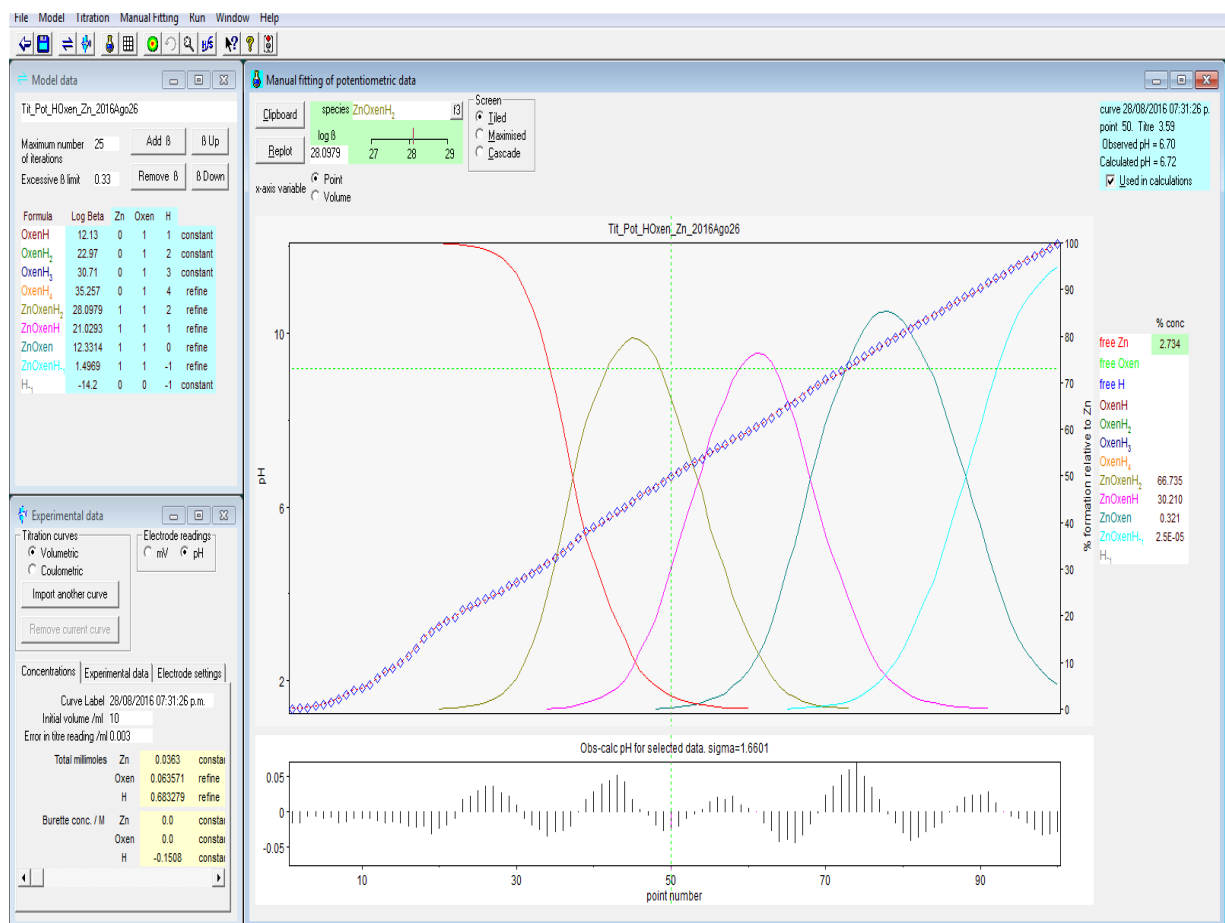


Figura 6.7.2. Determinación de las constantes de formación del ligante H₂Oxen con Zn²⁺ mediante el programa *Hyperquad 2008*.

Tabla 6.7.1. Valores promedio de los logaritmos de las constantes de formación acumulativas (logβ) para el ligante H₂Oxen y sus complejos con Zn²⁺ en agua a 25°C.

Especie	Log β				Promedio Log β
	Titulación 1	Titulación 2	Titulación 3	Titulación 4	
HOxen ⁻	-	-	-	-	12.13
H ₂ Oxen	-	-	-	-	22.97
H ₃ Oxen ⁺	-	-	-	-	30.71
H ₄ Oxen ²⁺	35.01± 0.02	34.90± 0.02	35.28± 0.02	35.26± 0.02	35.11 ±0.19
[ZnH ₂ Oxen] ²⁺	27.86± 0.02	27.32± 0.03	26.45± 0.03	28.09± 0.03	27.43 ± 0.73
[ZnHOxen] ⁺	20.29± 0.02	19.68± 0.04	18.64± 0.06	21.03± 0.04	21.03 ±0.04
[ZnOxen]	11.60± 0.05	11.73± 0.04	10.78± 0.05	12.33± 0.07	12.33 ± 0.07
[ZnOxen(OH)] ⁻	-	-	-	1.49± 0.12	1.49 ± 0.12

De acuerdo a estos resultados, los valores de pK_a para los complejos entre H_2Oxen y Zn^{2+} , son 6.4 y 8.7, esto es, dos unidades menores que las de los correspondientes complejos de cadmio, por lo que podemos decir que el zinc acidifica más que el cadmio al anión oximato, Tabla 6.7.2.

Tabla 6.7.2. Valores de pK_a para los complejos de H_2Oxen con Zn^{2+} en agua a 25°C.

Especie protonada	Especie desprotonada	pK_a
$[ZnH_2Oxen]^{2+}$	$[ZnHOxen]^+$	6.4
$[ZnHOxen]^+$	$[ZnOxen]$	8.7

6.8. Reactividad de los complejos de H_2Oxen con Zn^{2+} .

Al comparar cualitativamente las constantes de rapidez observadas (corregidas restando la contribución del medio, así como la contribución de las especies $HOxen^-$ y $Oxen^{2-}$) en función de la distribución de especies para los complejos de Zn^{2+} , Figura 6.8.1, observamos que éstas siguen aproximadamente la tendencia de la especie $[ZnOxen]$, pero las desviaciones observadas a valores de pH bajo y alto, se deben a la contribución de otras especies. El análisis cuantitativo da las constantes de rapidez observadas, mediante regresiones lineales múltiples de la ecuación 6.11 donde se presentan tres especies con reactividad, las cuales son $[ZnHOxen]^+$, $[ZnOxen]$ y $[ZnOxen(OH)]^-$, las constantes de segundo orden obtenidas se muestran en la Tabla 6.8.1.

$$k_{obs} = 1250 [ZnHOxen]^+ + 4060 [ZnOxen] + 4670 [ZnOxen(OH)]^- \quad (6.11)$$

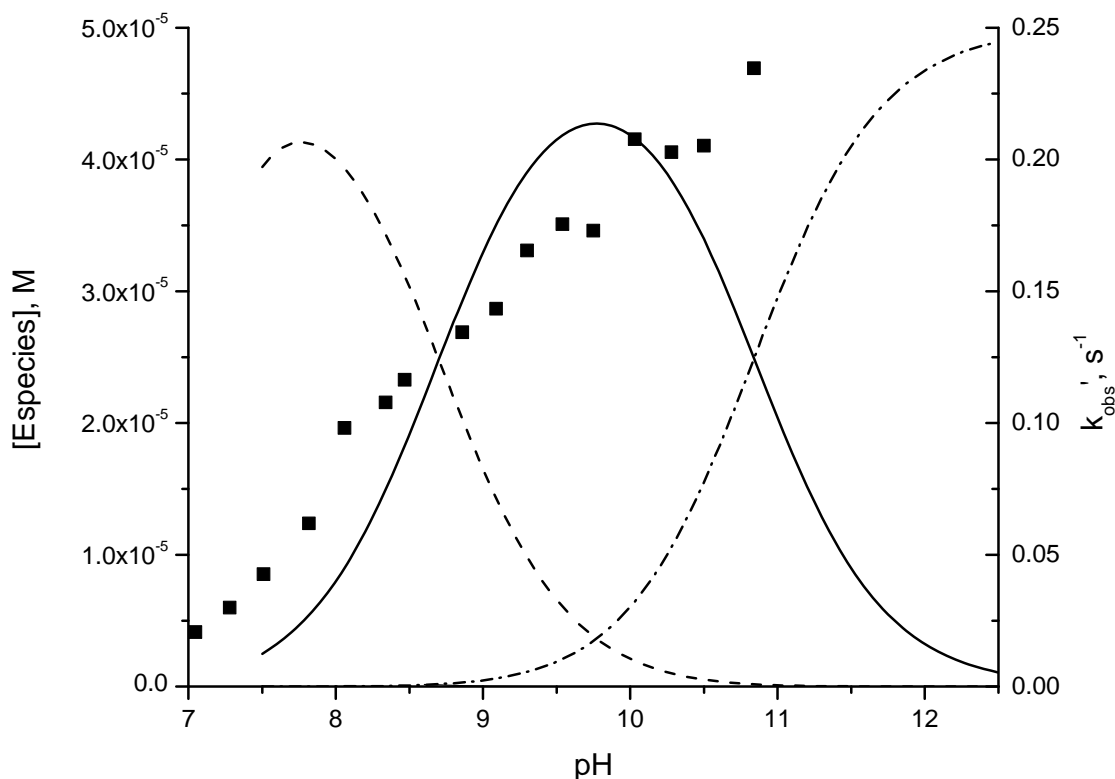


Figura 6.8.1. Constantes de rapidez observadas corregidas k_{obs} (s^{-1}) (■) sobrepuestas con la distribución de las especies de Zn^{2+} con el ligante H_2Oxen . Las líneas representan a cada especie presente en disolución; $[\text{ZnHOxen}]^+$ (---), $[\text{ZnOxen}]$ (—); $[\text{ZnOxen(OH)}]^-$ (-·-·-·). H_2Oxen 0.1 mM, $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$ 0.05 mM, amortiguadores 50 mM, en agua a 25°C .

Tabla 6.8.1. Constantes individuales de segundo orden para las especies de Zn^{2+} y H_2Oxen en disolución.

Especie	k_2 ($\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$)
$[\text{ZnHOxen}]^+$	1250
$[\text{ZnOxen}]$	2030
$[\text{ZnOxen(OH)}]^-$	2340

Los valores correspondientes a la concentración de cada uno de los complejos a cada valor de pH, se muestran en la Tabla 6.8.2.

Tabla 6.8.2. Concentraciones de las especies presentes en disolución a diferentes valores de pH, en agua a 25°C.

$k_{\text{obs}}, \text{s}^{-1}$	$[\text{ZnH}_2\text{Oxen}]^{2+}, \text{M}$	$[\text{ZnHOxen}]^+, \text{M}$	$[\text{ZnOxen}], \text{M}$	$[\text{ZnOxen}(\text{OH})]^{-}, \text{M}$	pH
0.0206	5.94×10^{-6}	2.65×10^{-5}	5.94×10^{-7}	9.64×10^{-11}	7.05
0.0300	4.56×10^{-6}	3.46×10^{-5}	1.32×10^{-6}	3.62×10^{-10}	7.28
0.0426	3.07×10^{-6}	3.96×10^{-5}	2.56×10^{-6}	1.20×10^{-9}	7.51
0.0619	1.57×10^{-6}	4.12×10^{-5}	5.44×10^{-6}	5.19×10^{-9}	7.82
0.0980	8.60×10^{-7}	3.93×10^{-5}	9.01×10^{-6}	1.50×10^{-8}	8.06
0.108	3.94×10^{-7}	3.43×10^{-5}	1.50×10^{-5}	4.73×10^{-8}	8.34
0.116	2.65×10^{-7}	3.11×10^{-5}	1.83×10^{-5}	7.82×10^{-8}	8.47
0.134	7.03×10^{-8}	2.03×10^{-5}	2.93×10^{-5}	3.07×10^{-7}	8.86
0.143	2.92×10^{-8}	1.43×10^{-5}	3.51×10^{-5}	6.23×10^{-7}	9.09
0.165	1.24×10^{-8}	9.81×10^{-6}	3.91×10^{-5}	1.13×10^{-6}	9.3
0.174	4.38×10^{-9}	6.05×10^{-6}	4.19×10^{-5}	2.10×10^{-6}	9.54
0.173	1.70×10^{-9}	3.81×10^{-6}	4.27×10^{-5}	3.47×10^{-6}	9.75
0.208	4.56×10^{-10}	1.95×10^{-6}	4.16×10^{-5}	6.44×10^{-6}	10.03
0.203	1.33×10^{-10}	1.01×10^{-6}	3.84×10^{-5}	1.06×10^{-5}	10.28
0.205	4.27×10^{-11}	5.38×10^{-7}	3.40×10^{-5}	1.55×10^{-5}	10.5
0.235	6.55×10^{-12}	1.81×10^{-7}	2.49×10^{-5}	2.49×10^{-5}	10.84

Las especies $[\text{ZnOxen}]$ y $[\text{ZnOxen}(\text{OH})]^{-}$ tienen dos aniones oximato, por lo tanto, al igual que con los complejos de cadmio, las constantes obtenidas del ajuste a la ecuación 6.11, $4060 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ para $[\text{ZnOxen}]$ y $4670 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ para $[\text{ZnOxen}(\text{OH})]^{-}$ se dividen entre dos para dar los valores que aparecen en la Tabla 6.8.1 en donde se muestran las constantes de segundo orden para las especies cinéticamente activas, de las cuales hay que resaltar que la reactividad de los complejos doblemente desprotonados de zinc son más reactivos que el complejo monodesprotonado y mucho más reactivos que el respectivo anión oximato libre.

El estudio de la dependencia de la rapidez de reacción respecto a la concentración del ligante y metal se realizó a pH 7 y 8 (Figura 6.8.2) porque a partir de pH 9 la reacción es demasiado rápida para medirla en un espectrofotómetro normal y requieren ser

medidas en un stopped-flow. Como puede observarse, las dependencias son lineales y, aunque el valor de la pendiente no tiene ninguna interpretación cuantitativa directa, sí nos indica que la o las especies cinéticamente activas tienen estequiometría 1:1 metal-ligante, como se esperaría para un ligante tetradentado.

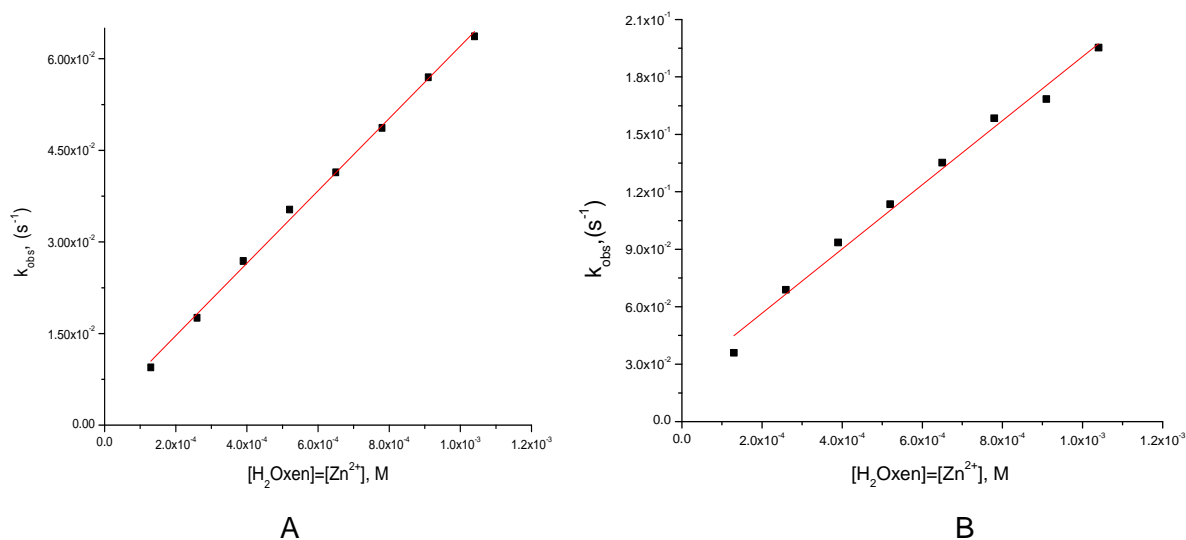


Figura 6.8.2. Dependencia de la rapidez de reacción de hidrólisis de NPA en función de la concentración H_2Oxen y Zn^{2+} en proporción 1:1 en agua, MES o TRIS 50 mM, 25°C. (A) pH 7.0, (B) pH 8.0.

Adicionalmente, en el caso de H_2Oxen y Zn^{2+} , se estudió la reactividad de dos triésteres fosfato empleados como pesticidas, paraoxón y paratión, en función de la relación 2:1 de la concentración de H_2Oxen -catión metálico y a pH 9.0 y 10.0. De estos resultados es claro que la adición de Zn^{2+} con la consecuente formación de sus complejos, incrementa la rapidez de la reacción, Figura 6.8.3. El análisis de los datos obtenidos para paraoxón en función de las especies presentes en disolución, nos indica que las especies cinéticamente activas son $[ZnHOxen]^+$ y $[ZnOxen]$ con constantes de segundo orden de $0.55 M^{-1}s^{-1}$ y $0.26 M^{-1}s^{-1}$ respectivamente. Considerando que el valor para la hidrólisis alcalina de paraoxón es $0.0085 M^{-1}s^{-1}$, las constantes de rapidez observadas en ausencia de los complejos de H_2Oxen con Zn^{2+} a pH 9.0 y 10.0 son de 8.5×10^{-8} y de $8.5 \times 10^{-7} s^{-1}$ respectivamente por lo que los valores obtenidos representan un enorme incremento de 10^3 veces en la rapidez de hidrólisis de paraoxón. Por ejemplo, a pH 9 en donde el ligante prácticamente no contribuye (el pK_a de su primer grupo

oximato es 10.84) empleando concentraciones de 1×10^{-3} M del ligante y 5×10^{-4} de Zn^{2+} , la constante de rapidez observada es de $1.1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ y por lo tanto la relación $k_{\text{obs}}/k_{\text{pH9}}$ es de 1300. Para paratión considerando que el valor su hidrólisis alcalina es $0.00075 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, las constantes de rapidez observadas en ausencia de los complejos de H_2Oxen con Zn^{2+} a pH 9.0 y 10.0 son de 7.5×10^{-9} y de $7.5 \times 10^{-8} \text{ s}^{-1}$ respectivamente por lo que los valores obtenidos representan un enorme incremento considerable de 10^4 veces en la rapidez de hidrólisis de paratión, Figura 6.8.4. Para pH 9 al emplear concentraciones de 1×10^{-3} M del ligante y 5×10^{-4} de Zn^{2+} , la constante de rapidez observada es de $9.1 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$ y por lo tanto la relación $k_{\text{obs}}/k_{\text{pH9}}$ es de 1200. Sin embargo, estos valores son preliminares porque al mantener el pH fijo, la fracción con la que contribuye cada especie es constante y no permite distinguir claramente entre las contribuciones de cada especie. Así, será necesario ampliar este trabajo estudiando la dependencia del pH lo cual nos permitirá dar diferente peso a la contribución de cada una de las especies y tener valores más confiables de las constantes de segundo orden.

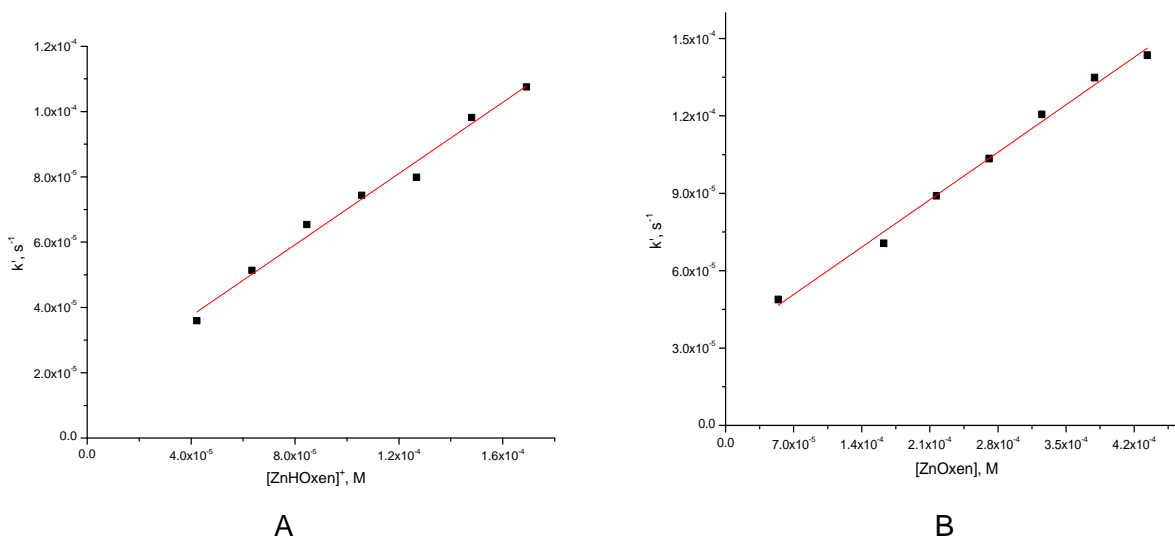


Figura 6.8.3. Dependencia de la rapidez de reacción de hidrólisis de paraoxón en función de la concentración de las especies cinéticamente activas. (A) $[\text{ZnHOxen}]^+$ pH 9.0, $0.55 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, (B) $[\text{ZnOxen}]$ pH 10.0, $0.26 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ en agua, CAPS y CHES 50 mM, 25°C .

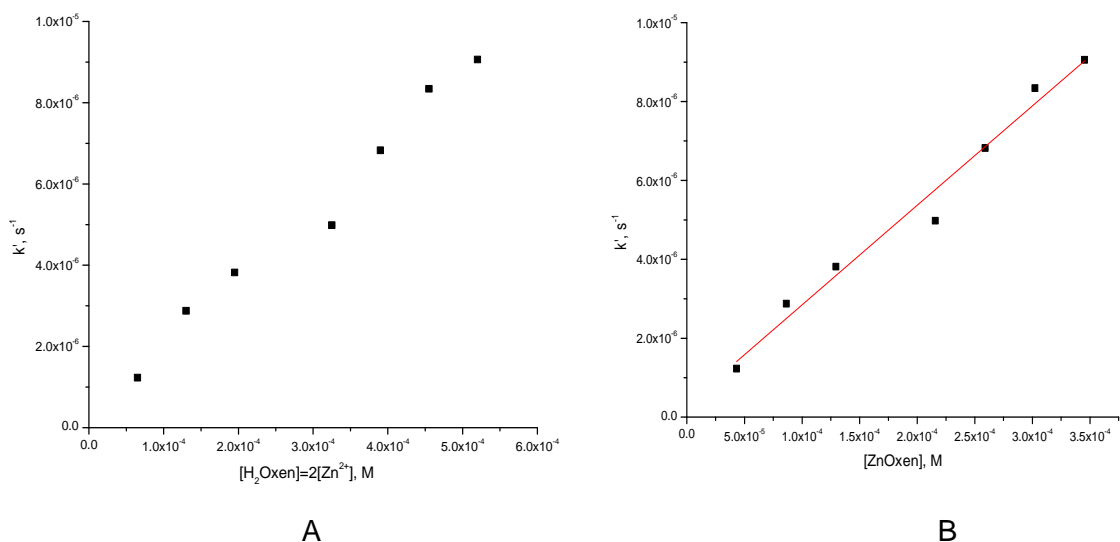


Figura 6.8.4. (A) Dependencia de la rapidez de reacción de hidrólisis de paratión en función de la concentración de ligante-metal 2:1, (B) $[ZnOxen]$ $0.03 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ en agua, a pH 9 CHES 50 mM, 25°C .

6.9. Determinación del pK_a del complejo de H_2Oxen con Cu^{2+} mediante titulación potenciométrica.

En el caso de Cu^{2+} , las titulaciones potenciométricas para determinar las constantes de formación de sus complejos con H_2Oxen en proporción 1:1 metal-ligante precipitaron desde pH 6.0 por lo que sólo se realizaron en presencia de exceso de ligante 1:2 metal-ligante, Figura 6.9.1, que nos permitió ir hasta un pH de 12.2 sin observar precipitación y estas disoluciones son estables por largo tiempo.

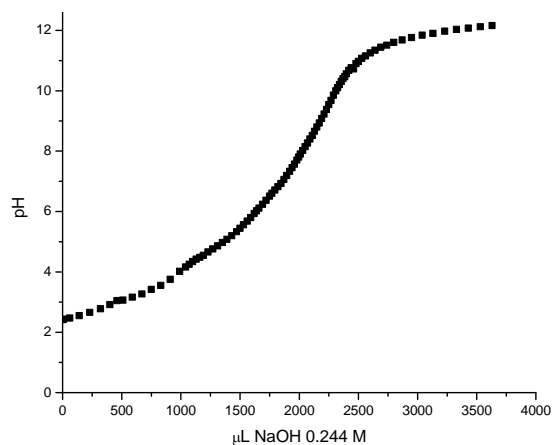


Figura 6.9.1. Titulación potenciométrica del ligante H_2Oxen 6.01 mM en presencia de Cu^{2+} 5.02 mM, en agua a 25°C , bajo N_2 .

El ajuste de los datos de titulación en *Hyperquad 2008* (Figura 6.9.2) nos muestra que existen más complejos de H_2Oxen con Cu^{2+} que en el caso de otros cationes metálicos ya que se requiere de cinco especies presentes en disolución para lograr un buen ajuste: $[CuH_2Oxen]^{2+}$, $[CuHOxen]^+$, $[CuOxen]$, $[CuOxen(OH)]^-$, y $[Cu_2Oxen_2(OH)]^-$. Los valores de $\log\beta$ obtenidos para cada especie se resumen en la Tabla 6.9.1 junto con los valores para el ligante H_2Oxen . En particular llama la atención que se requiera un complejo dimérico, $[Cu_2Oxen_2(OH)]^-$, y aunque a las condiciones normalmente empleadas en cinética, 0.1 mM de ligante y 0.05 mM de catión metálico, se forme en mucho menor proporción que la especie $[CuOxen(OH)]^-$ no dimérica será necesario considerarlo al analizar la reactividad de los complejos de cobre frente a NPA.

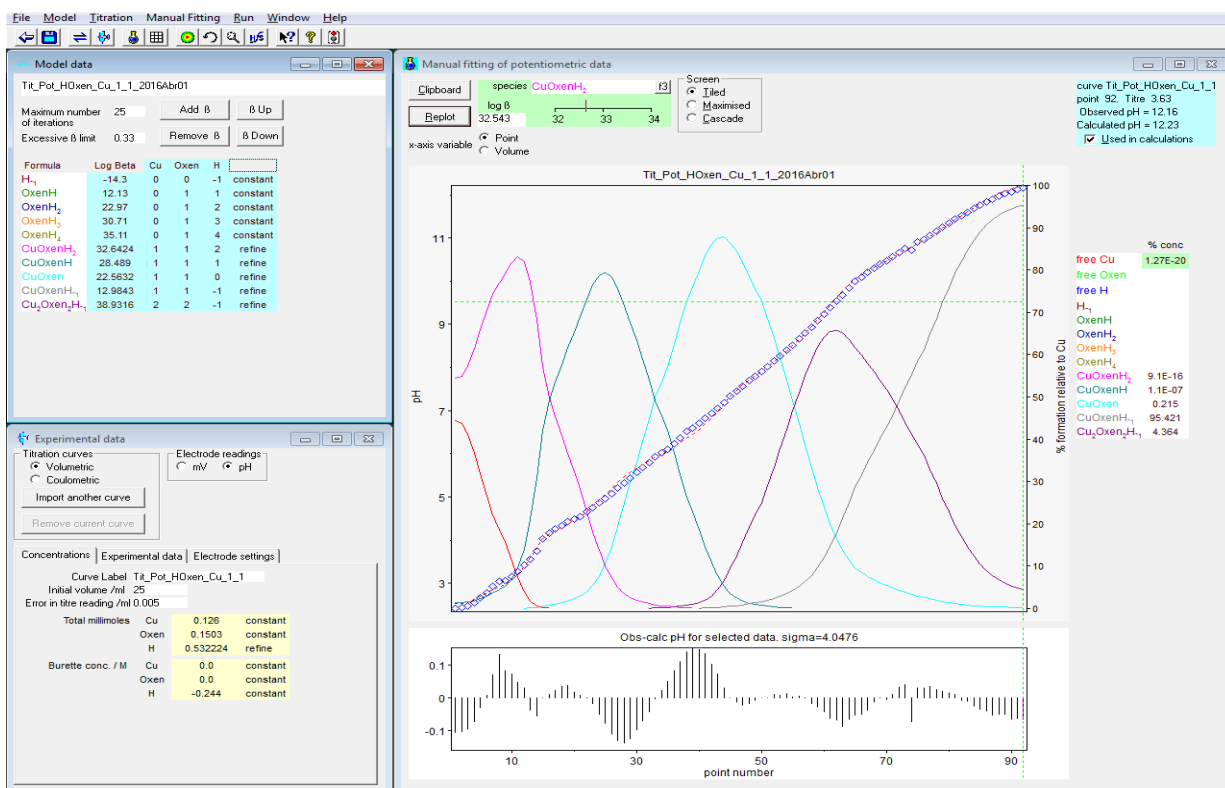


Figura 6.9.2. Determinación de las constantes de formación del ligante H_2Oxen con Cu^{2+} mediante el programa *Hyperquad 2008*.

Tabla 6.9.1. Logaritmos de las constantes de formación acumulativas para el ligante H₂Oxen y Cu²⁺ en agua a 25°C.

Especie	log β
HOxen ⁻	12.13
H ₂ Oxen	22.97
H ₃ Oxen ⁺	30.71
H ₄ Oxen ²⁺	35.11
[CuH ₂ Oxen] ²⁺	32.64 ± 0.07
[CuHOxen] ⁺	28.49 ± 0.11
[CuOxen]	22.56 ± 0.17
[CuOxen(OH)] ⁻	12.98 ± 0.31
[Cu ₂ Oxen ₂ (OH)] ⁻	38.93 ± 0.48

Tabla 6.9.2. Valores de pK_a para los complejos con Cu²⁺.

Especie protonada	Especie desprotonada	pK _a
[CuH ₂ Oxen] ²⁺	[CuHOxen] ⁺	4.15
[CuHOxen] ⁺	[CuOxen]	5.93

6.10. Reactividad de los complejos de H₂Oxen con Cu²⁺.

Para cobre, a valores de pH básicos la disolución toma un color verde oscuro y no se observó la formación de ningún precipitado aun al ir a valores de pH de 12, al momento de realizar las pruebas cinéticas, se mostraron coloraciones azules que cambian hacia tonos verdes en las celdas al ir aumentando el valor de pH, lo cual nos indica que hay complejos de cobre presentes, y nunca se observa precipitado.

En la figura 6.10.1 se muestran las constantes observadas corregidas por la contribución del medio y de las especies HOxen⁻ y Oxen²⁻ superpuesta con las curvas de distribución de complejos de H₂Oxen con Cu²⁺ a las condiciones de reacción. En este caso la tendencia en reactividad se aproxima más a la distribución de la especie

$[\text{CuOxen}(\text{OH})]^-$ denotada por la línea continua, y aparentemente es la única que contribuye a la hidrólisis. El análisis de la reactividad para esta especie nos da una constante de $650 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, sin embargo, dado que también tiene dos grupos oxima, la constante para un grupo oximato es de $325 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$.

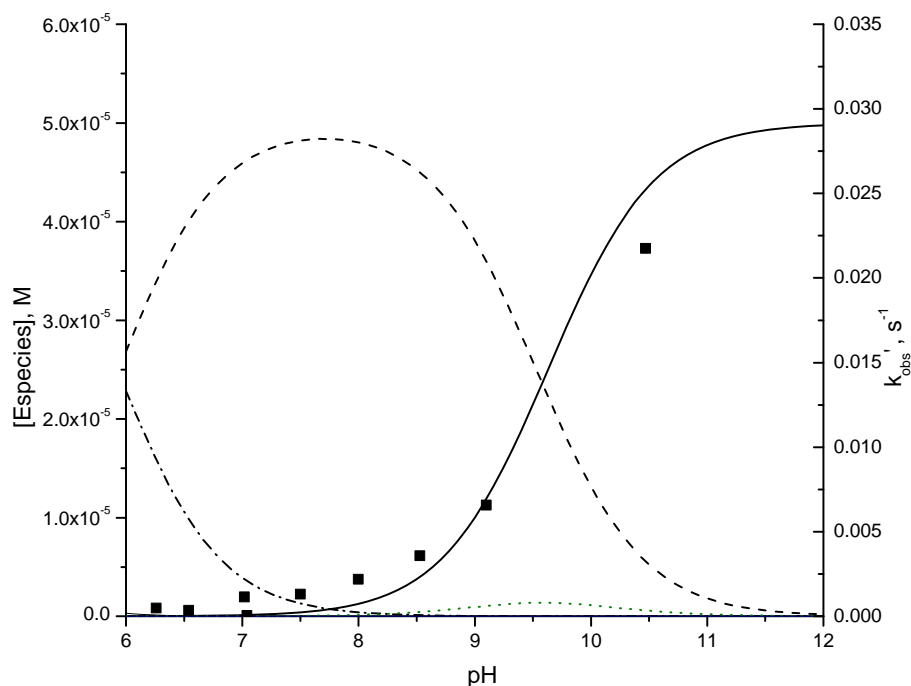


Figura 6.10.1. Constantes de rapidez observadas corregidas k_{obs}' (s^{-1}) (\blacksquare) sobrepuestas con la distribución de especies de Cu^{2+} con el ligante H_2Oxen . Las líneas representan a cada especie presente en disolución; (---) $[\text{CuOxen}]$; (-·-·-) $[\text{CuHOxen}]^+$; (—) $[\text{CuOxen}(\text{OH})]^-$; (· · ·) $[\text{Cu}_2\text{Oxen}_2(\text{OH})]^-$. H_2Oxen 0.1 mM, $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2$ 0.05 mM, amortiguadores 50 mM, en agua a 25°C .

En la figura 6.10.2 se muestran las constantes observadas variando la concentración del ligante H_2Oxen y Cu^{2+} en proporción 1:1 metal-ligante a diferentes valores de pH (6.10.2 A y B) y también en proporción 1:2 metal-ligante (6.10.2 C). Estas dependencias muestran linealidad, por lo tanto la o las especies cinéticamente activas tienen igual proporción de ligante y de catión cobre. El análisis de estas dependencias da una constante de segundo orden para $[\text{CuOxen}(\text{OH})]^-$ que concuerda con el valor obtenido mediante la dependencia del pH, $325 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$.

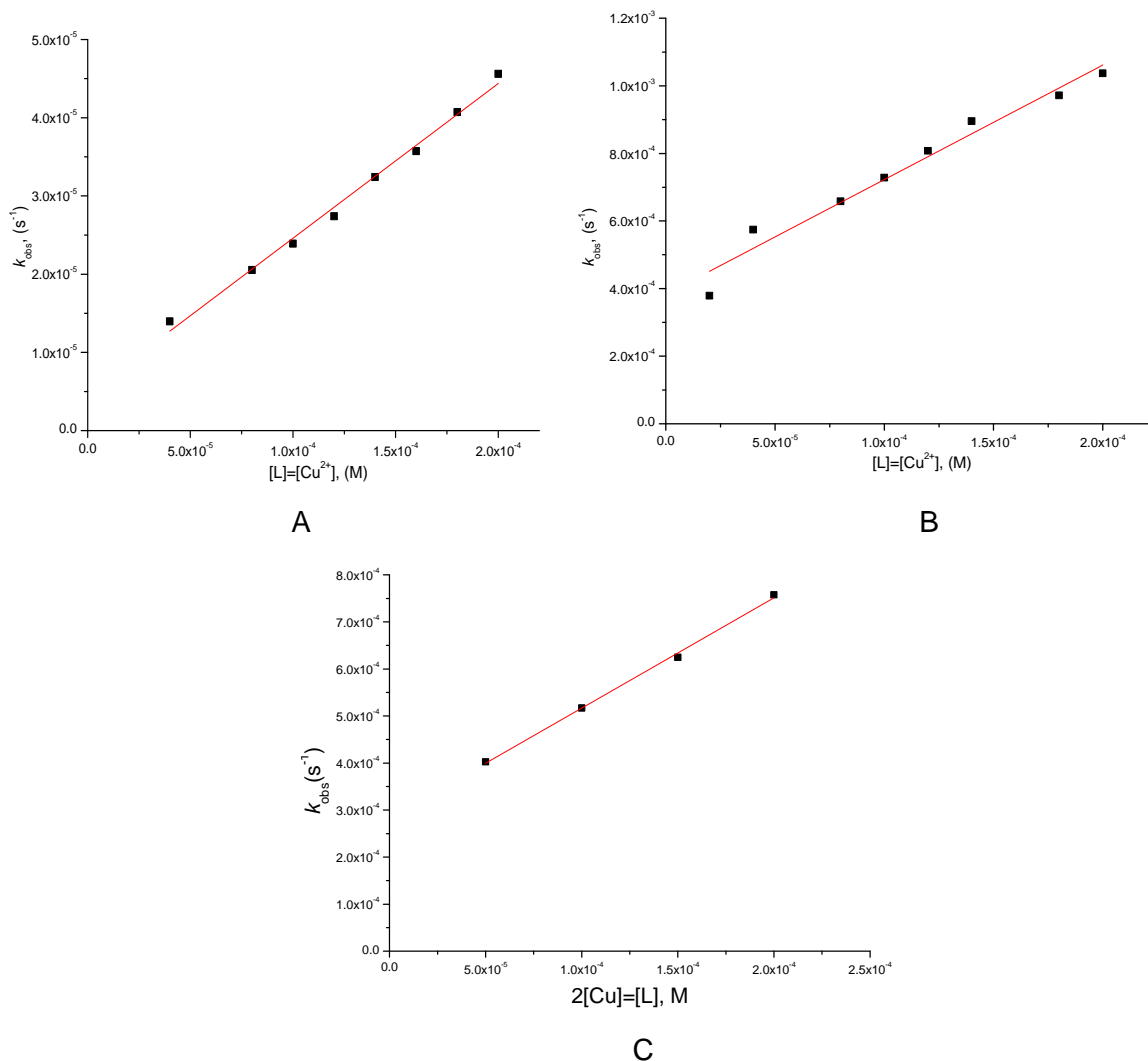


Figura 6.10.2. Constantes de rapidez observadas a diferentes valores de pH, para el complejo con Cu^{2+} . (A) pH 7; (B) pH 8 y (C) pH 9, amortiguadores 50 mM, en agua a 25°C .

6.11. Determinación del p K_a del complejo con Mn^{2+} mediante titulación potenciométrica.

Para determinar las especies que se forman entre H_2Oxen y Mn^{2+} , se hicieron titulaciones potenciométricas primero en proporción 1:1 y posteriormente en relación 1:2 metal-ligante; en la figura 6.11.1 se observa el ajuste obtenido para los datos en presencia de un exceso de ligante en el programa *Hyperquad 2008*.

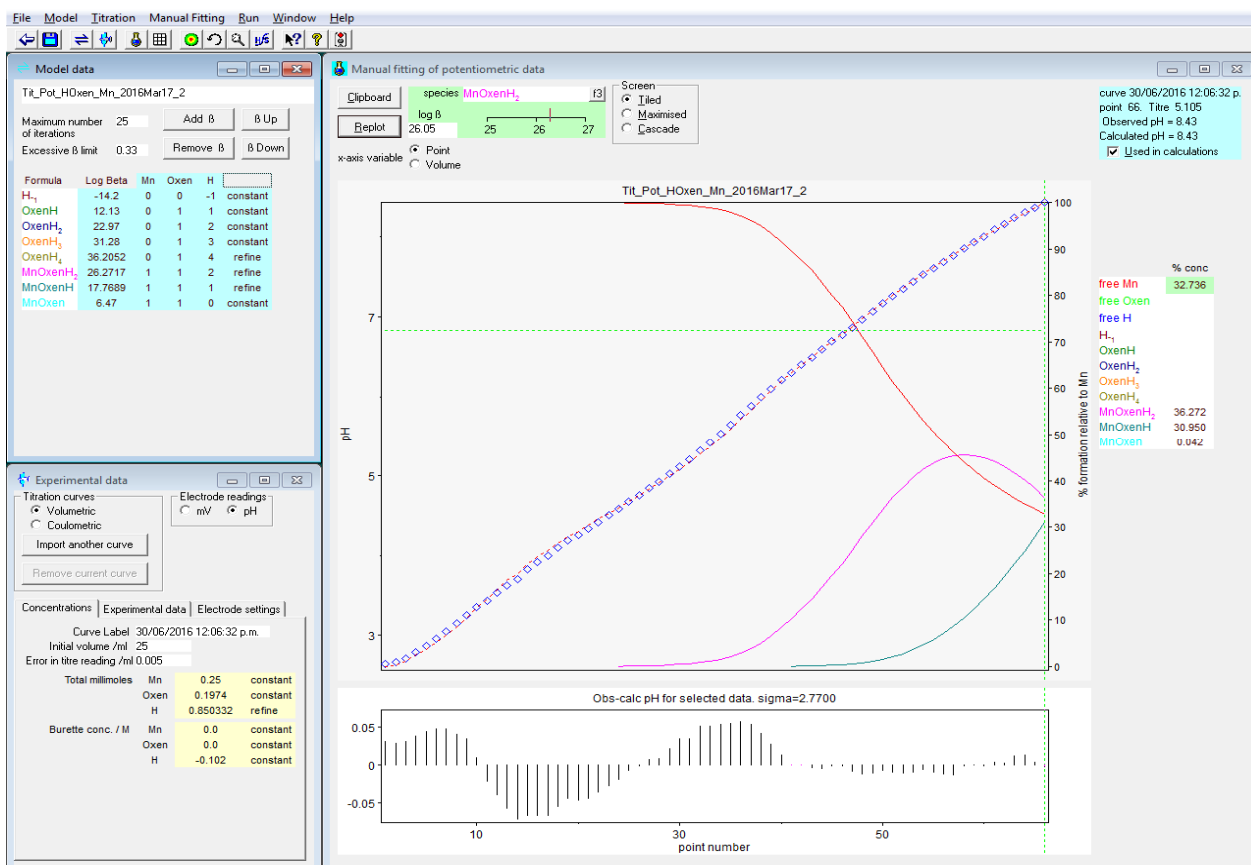


Figura 6.11.1. Determinación de las constantes de formación del ligante H₂Oxen con Mn²⁺ mediante el programa *Hyperquad 2008*.

En la tabla 6.11.1 se muestran los logaritmos de los valores de las constantes de formación acumulativas obtenidas en condiciones de exceso de ligante ya que sin este exceso se observó precipitado desde pH 8.0. En este caso es notable que el valor de pK_a para la desprotonación del primer grupo oxima es más básico que para otros cationes metálicos y el segundo es muy básico, 11.3, por lo que a estas condiciones ya hay una fuerte competencia entre la formación del hidróxido y reacciones de oxidación con la generación de los aniones oximato.

Tabla 6.11.1. Logaritmos de las constantes de formación acumulativas para el ligante H₂Oxen y Mn²⁺ en agua a 25°C.

Especie	Log β
HOxen	12.13
H ₂ Oxen	22.97
H ₃ Oxen	31.28
H ₄ Oxen	36.21
[MnH ₂ Oxen] ²⁺	26.27
[MnHOxen] ⁺	17.77
[MnOxen]	6.47

Tabla 6.11.2. Valores de pK_a para los complejos con Mn²⁺.

Especie protonada	Especie desprotonada	pK _a
[MnH ₂ Oxen] ²⁺	[MnHOxen] ⁺	8.5
[MnHOxen] ⁺	[MnOxen]	11.3

6.12. Reactividad en presencia de Mn²⁺.

Se realizaron pruebas cinéticas a diferentes valores de pH, con concentraciones 2:1 ligante-metal. En la figura 6.12.1 se muestra la distribución de especies y las constantes observadas obtenidas sin corregir por la contribución alcalina y la contribución del ligante libre mono y doblemente desprotonado. Sin embargo, al realizar esta corrección únicamente se observa dispersión de las constantes corregidas en valores muy pequeños para las constantes de rapidez por lo que concluimos que la reactividad observada en la esterólisis de NPA se debe a la hidrólisis alcalina y a las especies HOxen⁻ y Oxen²⁻, los complejos con Mn²⁺ no presentan reactividad esterolítica.

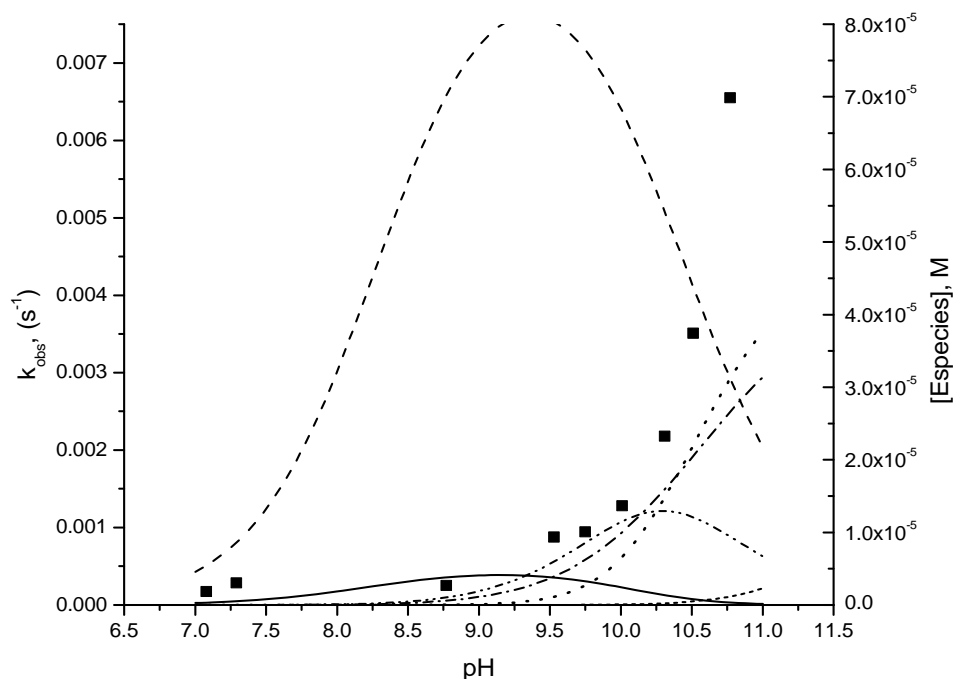


Figura 6.12.1. Constantes de rapidez observadas sin corregir k_{obs} (s^{-1}) (■) sobrepuestas con la distribución de las especies de Mn^{2+} con el ligante H_2Oxen , las líneas representan a cada especie presente en disolución; (---) H_2Oxen ; (-·-·-) HOxen ; (—) $[\text{MnH}_2\text{Oxen}]^{2+}$; (·····) $[\text{MnHOxen}]^+$; (- - -) $[\text{MnOxen}]$. H_2Oxen 0.1 mM, $\text{Mn}(\text{ClO}_4)_2$ 0.05 mM, amortiguadores 50 mM, en agua a 25°C .

6.13. Determinación del pK_a del complejo con Ni^{2+} mediante titulación potenciométrica.

Para determinar las especies que se forman entre H_2Oxen y Ni^{2+} , se hicieron titulaciones potenciométricas únicamente en proporción 1:1 metal-ligante; todos los intentos de titulaciones en proporciones 1:2 metal-ligante como con los otros cationes metálicos probados, dan la aparición de un precipitado de color rosa, similar al precipitado de níquel con dimetilglioxima, que refleja la aparición de un compuesto neutro con dos grupos oxima desprotonados; en la figura 6.13.1 se observa el ajuste obtenido para los datos en el programa *Hyperquad 2008*. Así, en este caso, los valores de pK_a obtenidos son de alguna manera menos confiables, ya que, no se puede incluir la parte básica de la titulación. En la tabla 6.13.1 se muestran los logaritmos de las constantes de formación acumulativas obtenidas y sus respectivos valores de pK_a .

En la figura 6.13.1 se muestra el ajuste por el programa *Hyperquad 2008* de la titulación potenciométrica del ligante con Ni^{2+} .

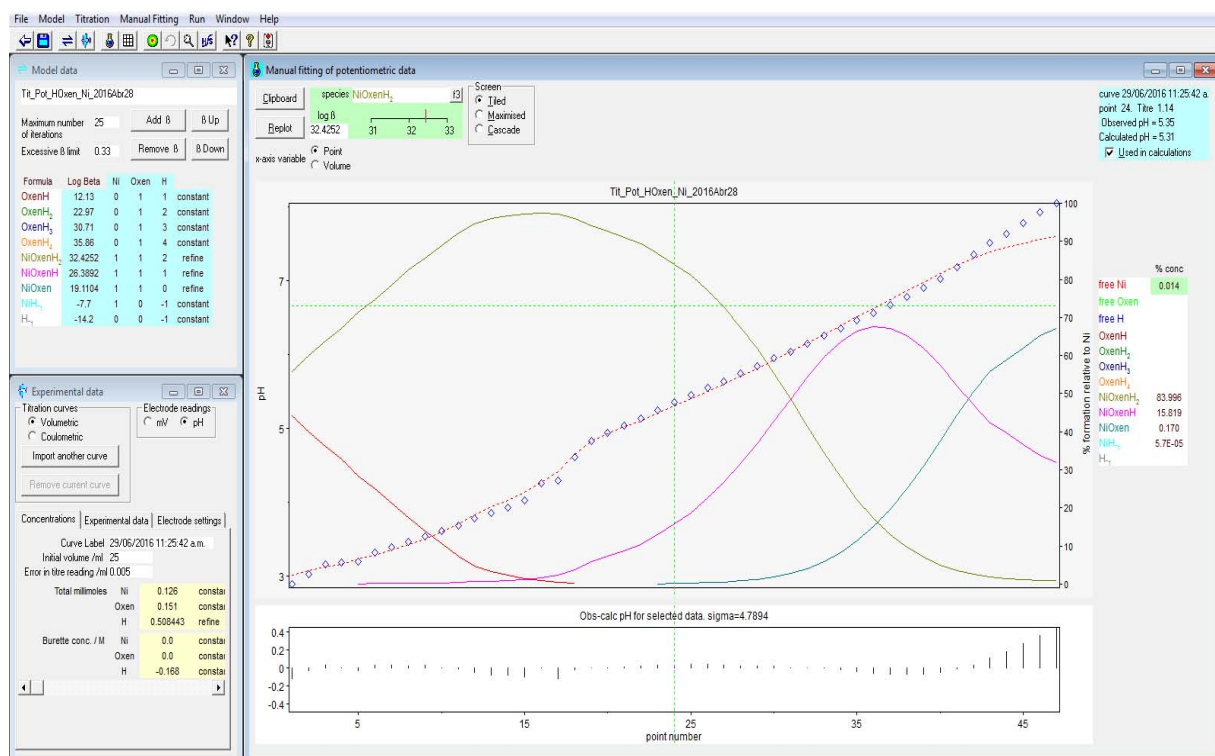


Figura 6.13.1. Ajuste por el programa *Hyperquad 2008* de la titulación $\text{H}_2\text{Oxen}-\text{Ni}^{2+}$

Tabla 6.13.1. Constantes de formación obtenidas a partir de la titulación del ligante en presencia de Ni^{2+} .

Especie	Log $\beta \pm ds$	pK_a
HOxen^-	12.13	12.13
H_2Oxen	22.97	10.84
H_3Oxen^+	30.71	7.74
$\text{H}_4\text{Oxen}^{2+}$	35.86	5.15
$[\text{NiH}_2\text{Oxen}]^{2+}$	32.43 ± 0.05	6.04
$[\text{NiHOxen}]^+$	26.39 ± 0.07	7.28
$[\text{NiOxen}]$	19.11 ± 0.08	-

6.14. Reactividad de los complejos con Ni²⁺.

En el caso de Ni²⁺ se realizaron pruebas cinéticas fijando la concentración metal-ligante 1:2 pues se usan concentraciones 0.1 mM, no se observa interferencia de precipitado, y se puede estudiar un intervalo de pH un poco más amplio pues casi todo el níquel está complejado. En la figura 6.14.1 se muestra la distribución de especies con Ni²⁺ y las constantes observadas corregidas al restarle la contribución del medio. De aquí es claro que las constantes de rapidez observadas en función del pH, no muestran una correlación con alguna de las especies presentes en disolución, por lo que se piensa que podría participar en alguna medida la especie NiOxen(OH), pero como no se puede medir su constante de formación, no se puede obtener una constante de segundo orden para algún complejo de níquel.

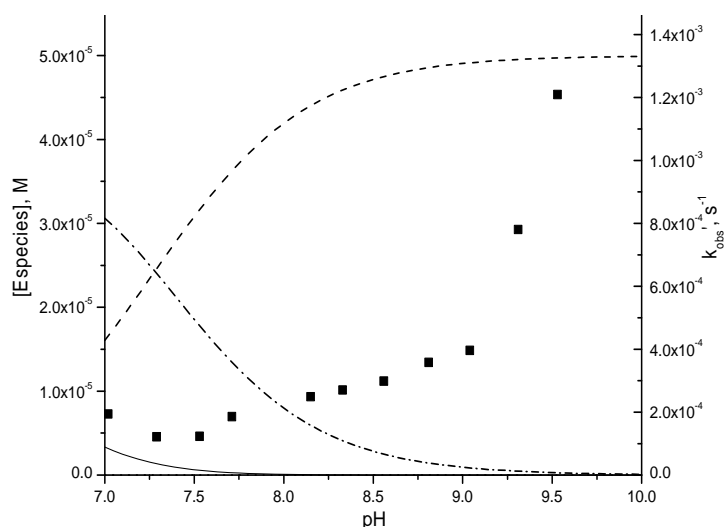


Figura 6.14.1. Constantes de rapidez observadas corregidas k_{obs}' (s⁻¹) (■) sobrepuestas con la distribución de las especies de Ni²⁺ con el ligante H₂Oxen. Las líneas representan a cada especie presente en disolución; (—) [NiH₂Oxen]²⁺; (-·-·-) [NiHOxen]⁺; (- - -) [NiOxen].

H₂Oxen 0.1 mM, Ni(ClO₄)₂ 0.05 mM, amortiguadores 50 mM, en agua a 25°C.

También se estudió la dependencia de la constante de rapidez observada en función de la concentración. En la figura 6.14.2 se muestran constantes observadas obtenidas a valores de pH 8 y 9, variando la concentración del ligante y del catión Ni²⁺ en proporción

1:1, lo cual apoya la hipótesis de que hay una especie con un ligante y un metal que tiene reactividad esterolítica hacia NPA.

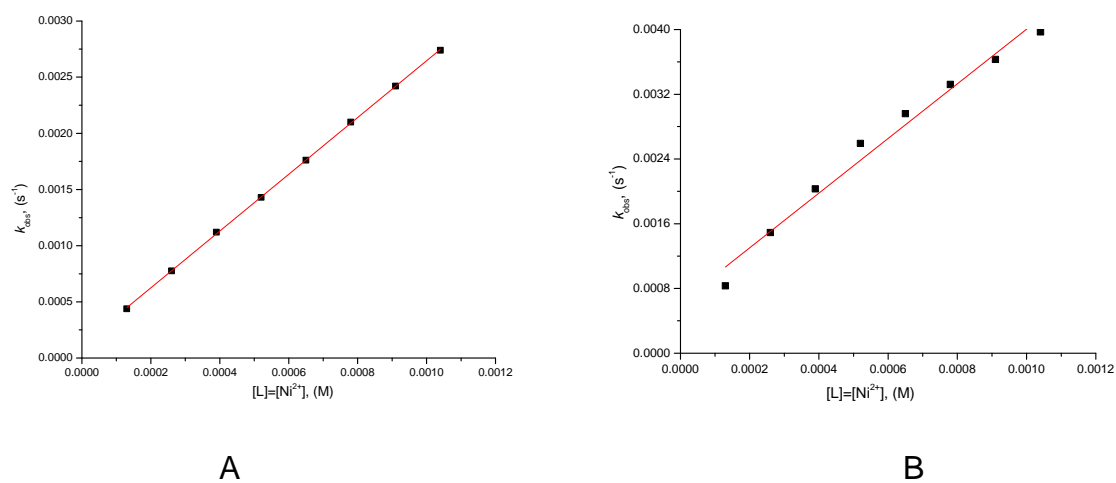


Figura 6.14.2. Constantes observadas y de segundo orden a pH=8, $2.527 M^{-1}s^{-1}$ (A); pH=9, $3.379 M^{-1}s^{-1}$ (B). Con amortiguadores TRIS y CHES 50 mM, en agua a 25°C.

6.15. Reactividad en presencia de Co^{2+} .

En la Figura 6.15.1, se presentan los resultados de reactividad hacia NPA en presencia del ligante H_2Oxen y Co^{2+} sin observarse mayor contribución que la del medio. Al hacer la corrección de las constantes de rapidez observada, es claro que la reactividad observada corresponde a la hidrólisis alcalina y a la contribución del ligante libre en sus formas mono y doblemente desprotonada. Por esta razón, dado que no observamos un efecto de Co^{2+} en la reactividad no se realizaron titulaciones potenciométrica para investigar las especies presentes en disolución que seguramente se forman por el cambio de color que se aprecia en la disolución.

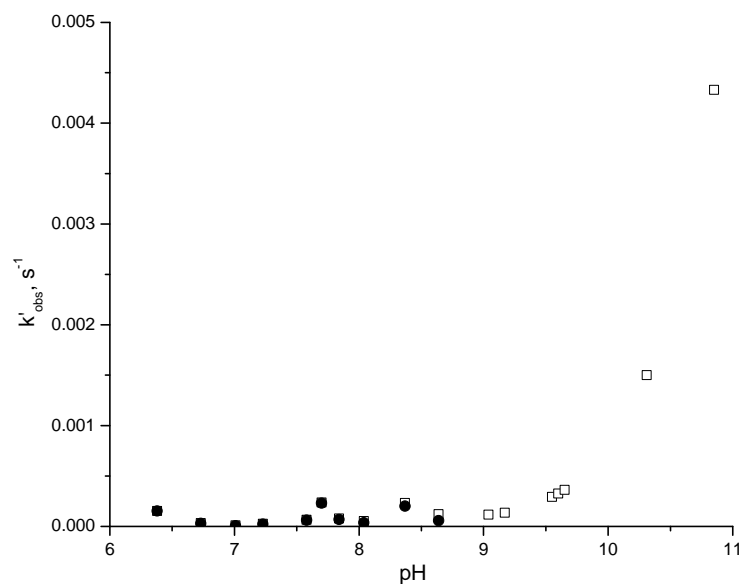


Figura 6.15.1. Constantes de rapidez observadas del ligante H₂Oxen 0.08 mM con Co²⁺ 0.1 mM (●). Contribución del medio (□). MOPS, CHES y CAPS 50 mM, en agua a 25°C.

Al estudiar la variación de la concentración del ligante y del catión Co²⁺ en proporción 1:1, a pH 8 y 9 (figura 6.15.2) se observa cierta dependencia de las constantes de rapidez observadas con la concentración, pero los datos no son reproducibles y no reflejan una reactividad interesante por lo que no se investigó más a detalle el sistema.

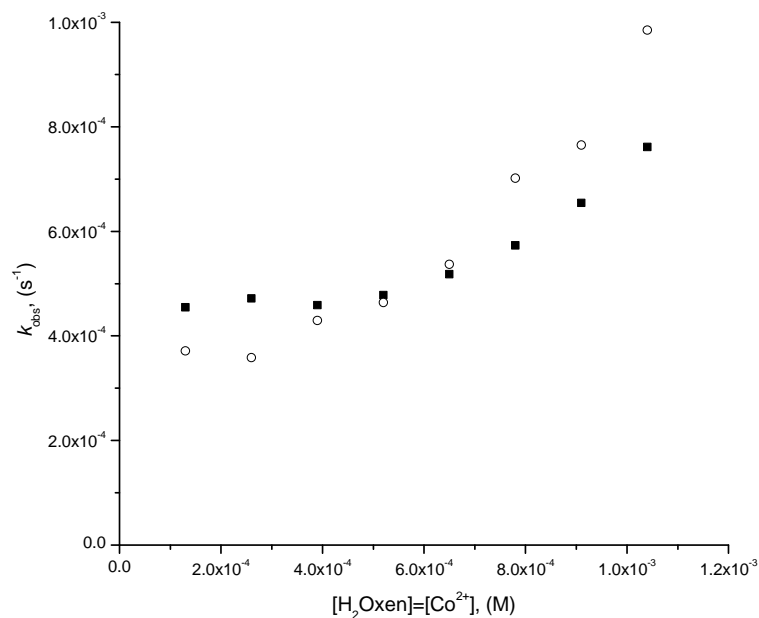


Figura 6.15.2. Constantes de rapidez observadas de la relación de concentración 1:1 H₂Oxen-catión metálico a un valor fijo de pH, (○) pH 9 y (■) pH 8. En agua a 25°C.

7. Análisis global de resultados.

Para el ligante, después de analizar su reactividad en términos de las especies presentes en disolución, se concluyó que las especies reactivas en la hidrólisis de 4-nitrofenil acetato son las formas mono y doblemente desprotonadas del ligante y se asignan a los grupos oxima ya que la disociación ácida de las aminas protonadas ocurre a valores inferiores de pH y no genera especies nucleofílicas. Los valores de las constantes de segundo orden para HOx^- y Ox^{2-} son $22 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ y $37.8 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ respectivamente.

Al comparar estas constantes de oximólisis con otras oximas en un gráfico de Brønsted (ver Sección 3) encontramos primero, que dados estos valores se comportan como α -nucleófilos con una reactividad del mismo orden que para otras oximas y segundo, que se encuentran en la zona de nivelación de la reactividad en disolución acuosa para este tipo de nucleófilos (Figura 7.1).

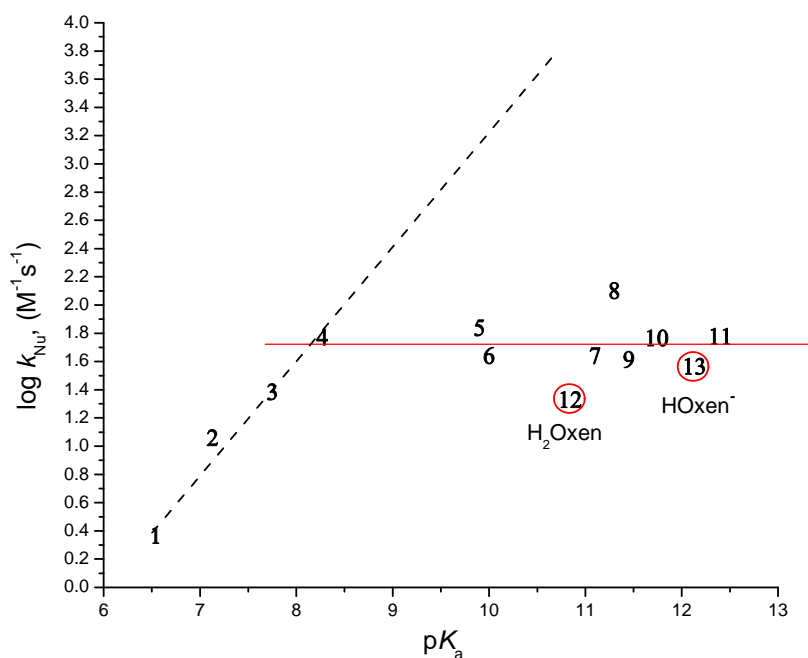


Figura 7.1. Gráfico de Brønsted del logaritmo de las constantes de segundo orden de aminoximas de la tabla 3.2, sección 3 junto con las obtenidas en este trabajo para la aminoxima H_2Oxen .

Este gráfico de Brønsted incluye aminoximas que tienen un anillo de piridina como grupo coordinante a diferencia de la estudiada en este trabajo en el que tanto la amina como la oxima son alifáticas. La reactividad del primer grupo oxima del ligante H₂Oxen es 0.3 unidades logarítmicas menor si se compara con la de otras oximas, pero la del segundo grupo oxima cae en el intervalo observado previamente para otras oximas en agua. Es importante recordar que esta “nivelación” ha sido explicada por un desbalance que surge, por un lado de que antes del ataque nucleofílico el nucleófilo se desolvate y por el otro de la cada vez más fuerte solvatación de los nucleófilos muy básicos en agua; estos procesos están desincronizados y el resultado es que no se observa una reactividad proporcional a la basicidad (indicada por la línea punteada en la Figura 7.1) de oximas muy básicas porque están fuertemente solvatadas. Al observar las estructuras propuestas para las especies cinéticamente activas (Figura 7.2) la especie Oxen²⁻ presenta los dos grupos oxima desprotonados y muestra una reactividad mayor que la especie HOxen⁻, como cabría esperar pues sus valores de pK_a son independientes, 10.34 y 12.13, comparados por ejemplo con los de la aminoxima H₂dapd (Yatsimirsky 1998), para la que sus valores de pK_a se encuentran muy cercanos (11.3 y 11.5)

Al coordinar este ligante con cationes metálicos divalentes, se esperaría que si el incremento observado en la reactividad únicamente se debe a la disminución del pK_a de la oxima al estar coordinada, la reactividad máxima de un complejo metal-oximato debería ser igual a la del anión oximato libre. Más aún, si esta reactividad anómalamente alta que se observa al comparar a las oximas (y otros α-nucleófilos) con nucleófilos “normales” de basicidad semejante tiene una componente importante por parte de los pares electrónicos del átomo adyacente al sitio nucleofílico (de donde el “efecto alfa” toma su nombre), en este caso átomos de N, estos pares dejan de estar disponibles cuando están coordinados al catión metálico y en consecuencia la reactividad esperada para los complejos metal-oximato debería ser menor a la del anión oximato libre. En nuestro caso, ver Tabla 7.1, los complejos que presentaron mayor reactividad hacia el rompimiento del sustrato 4-nitrofenil acetato fueron los que contienen Zn²⁺ ([ZnOxen] y [ZnOxen(OH)]⁻), seguidos de los de Cd²⁺ ([CdHOxen] y [CdOxen]), y finalmente por el de Cu²⁺ ([CuOxen(OH)]⁻). Los complejos del ligante

H₂Oxen con los cationes Mn²⁺ y Co²⁺ no presentaron reactividad esterolítica, mientras que en presencia de Ni²⁺ si se observa una baja reactividad pero se necesitan realizar estudios más detallados para la obtención de su constante de oximólisis, ya que, no es claro qué especie participa en el rompimiento del éster NPA. Las especies [MHOxen]⁺ y [MOxen] con Zn²⁺ y Cd²⁺ son cinéticamente activas hacia la hidrólisis de NPA, para Cu²⁺ la única especie cinéticamente activa es de la forma [MOxen(OH)]⁻ con una constante de oximólisis de 325 M⁻¹s⁻¹, resulta ser una constante de segundo orden significativa, ya que, para complejos con piridín oximas no se ha presentado reactividad significativa en presencia de este catión metálico. Si la comparamos, por ejemplo, con las reportadas por Jiang 2004, el complejo [CuOxen(OH)]⁻ es 150 veces más reactivo.

Tabla 7.1. Constantes de segundo orden, k_{Ox} M⁻¹s⁻¹, para las especies reactivas hacia NPA y valores de pK_a para formarlas en agua a 25°C.

Especie	k_{Ox} , (M ⁻¹ s ⁻¹)	pK _a
HOxen ⁻	22	10.84
Oxen ²⁻	37.8	12.13
[ZnHOxen] ⁺	1250	6.4
[ZnOxen]	2030	8.7
[ZnOxen(OH)] ⁻	2335	
[CdHOxen] ⁺	680	9.27
[CdOxen]	750	10.00
[CdOxen(OH)] ⁻	700	
[CuOxen(OH)] ⁻	325	

Si se compara la reactividad de los complejo monodesprotonados MHL se tienen valores de 22 M⁻¹s⁻¹ para el ligante, 1250 M⁻¹s⁻¹ en el caso de zinc y 680 M⁻¹s⁻¹ para el complejo de cadmio. De estos valores es evidente que el papel del catión metálico no es únicamente acidificar la oxima, pues la reactividad observada para los complejos metal-oximato es mucho mayor que la del ligante libre; el valor de pK_a del ligante es 10.84, para el complejo con zinc 6.4 y para el complejo con cadmio es 9.3, por lo tanto no hay una correlación directa entre la acidez y la reactividad. El orden de reactividad

de los complejos [MHL] tampoco se debe a la estabilidad del complejo y entonces estas diferencias se deben a la naturaleza misma del complejo formado.

Llama la atención que para todos los cationes metálicos se observó la formación de un complejo metal-oximato-hidroxo (dada la estabilidad de los complejos fue posible ir a valores de pH básicos) y el orden de reactividad en los complejos $[ML(OH)]^-$ es $Zn > Cd > Cu > Ni > Co$. Este orden no sigue la tendencia en la acidez de los cationes metálicos, su tamaño o alguna propiedad en particular, por lo tanto debe ser una combinación de varios factores. En el caso de cobre, es razonable que la única especie reactiva tenga un grupo hidroxilo pues, al ser un catión muy ácido, no sólo disminuye el pK_a de la oxima, sino que el anión oximato es desactivado; esto se compensa por la presencia del OH^- coordinado al cobre permitiendo observar nuevamente la reactividad del anión oximato. Si comparamos la reactividad de las especies hidroxilo, la especie más reactiva es $[ZnOxen(OH)]^-$ que debe ser una especie pentacoordinada y que de acuerdo al diagrama de distribución de especies (Figura 6.8.1, sección 6) comienza a aparecer a valores de pH ligeramente básicos, pH 9.0, a nuestras condiciones de trabajo.

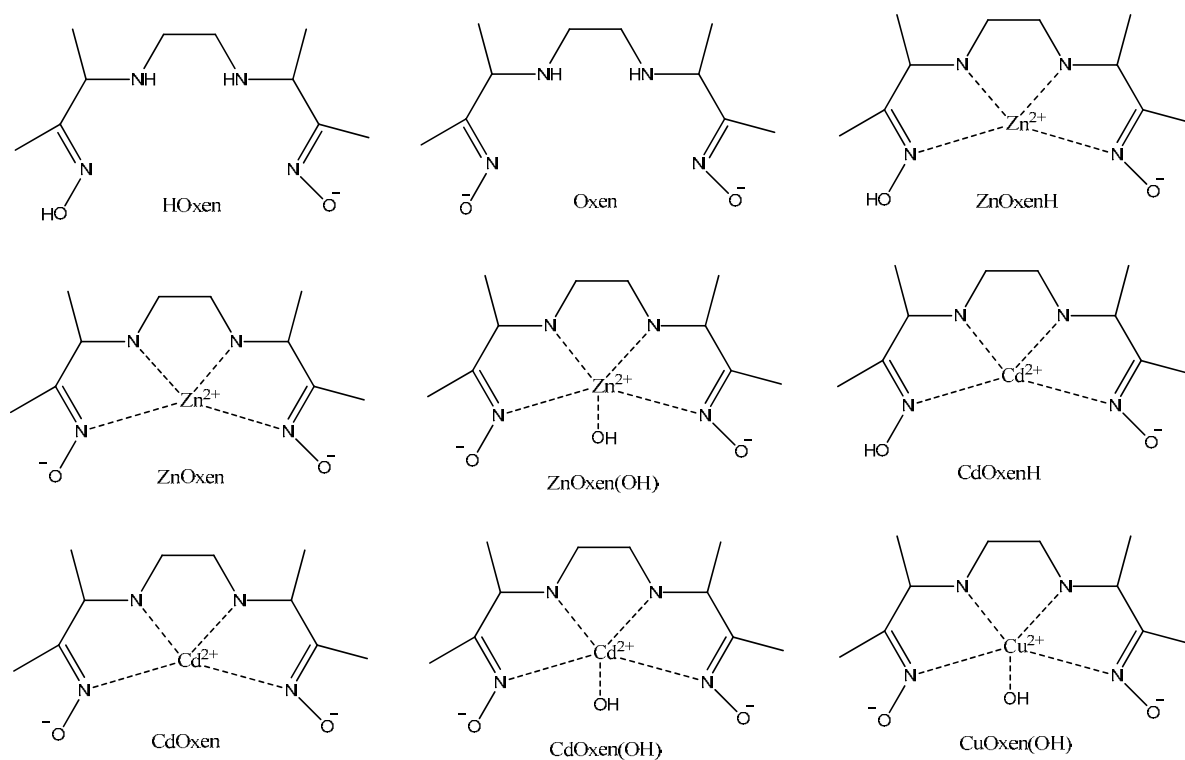
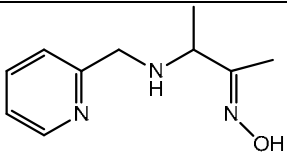
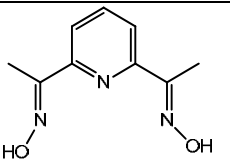
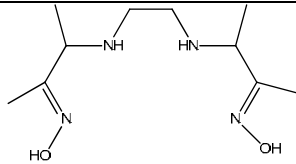


Figura 7.2. Estructuras propuestas para las especies cinéticamente activas.

Tabla 7.2. Constantes de oximólisis y valores de pK_a de los ligantes H_2Oxen , H_2dapd , $HOxAPy$ y sus complejos con cationes metálicos divalentes.

Aminoximas	 HOxAPy (Gómez-Tagle 2013)	 H ₂ dapd (Yatsimirsky 1998)	 H ₂ Oxen (este trabajo)
pK_a			
H ₂ L		11.3	12.13
HL	11.74	11.5	10.84
ZnH ₂ L		6.0	6.4
ZnHL	8.17		8.7
CdH ₂ L		7.1	9.27
CuH ₂ L			4.15
CuHL			5.93
$\log\beta$			
CdL	6.83	7.1	8.76
ZnL(OH)	9.37		1.49
CdL(OH)			-3.14
CuL(OH)			12.98
$\log k_{Ox}$ (M⁻¹s⁻¹)			
LH			22
L	60	130	37.8
ZnLH			1250
ZnL		53.5	2030
ZnL(OH)	8700		2340
CdLH			680
CdL	10900	518	750
CdL(OH)			700
CuL(OH)			325

NOTA: los valores negativos de $\log\beta$ se deben al balance de masas entre H^+ y OH^-

En la Tabla 7.2 se comparan las constantes de oximólisis del ligante H₂Oxen y sus complejos con cationes metálicos divalentes que presentaron reactividad hacia el éster NPA con la reactividad que han presentado ligantes piridín oximas y sus complejos hacia el mismo sustrato, NPA; así como los valores obtenidos de pK_a.

Lo primero que podemos observar que la aminoxima H₂Oxen y sus complejos con cationes metálicos divalentes, presenta más especies en disolución que son cinéticamente activas hacia el rompimiento del éster 4-nitrofenil acetato, que las dos aminoximas con un grupo piridina, esto se debe a que la aminoxima H₂Oxen tiene dos grupos oxima independientes que se pueden desprotonar. Aquí podemos observar que la reactividad del oximato libre Oxen²⁻, es menor en comparación a las piridin oximas, pero al coordinar con los iones metálicos divalentes las especies con Zn²⁺ presentan un orden de reactividad mayor a las aminoximas que se encuentran aproximadamente en el efecto de nivelación que presentan los α-nucleofilos en un gráfico de Bronsted, por ejemplo al comparar la especie que se encuentra mono-desprotonada de la aminoxima H₂Oxen en presencia de Zn²⁺ incluyendo la especie ZnOxAPy para como referencia de la especie reportada con mayor reactividad esterolítica hacia NPA (ver Figura 7.3).

También podemos observar que para complejos de oximas con ligantes parecidos, por ejemplo para los complejos [ZnOxen(OH)]⁻ y [ZnOxAPy(OH)], sus constantes velocidad de segundo orden tienen una diferencia sólo 4 veces, mientras que en el caso de los complejos de cadmio, [CdOxen] y [CdOxAPy]⁺, tienen una diferencia de 15 veces en reactividad, lo cual podría indicar que es relevante la participación de moléculas de agua de la esfera de solvatación ya que los complejos catiónicos o neutros tienen mayor reactividad.

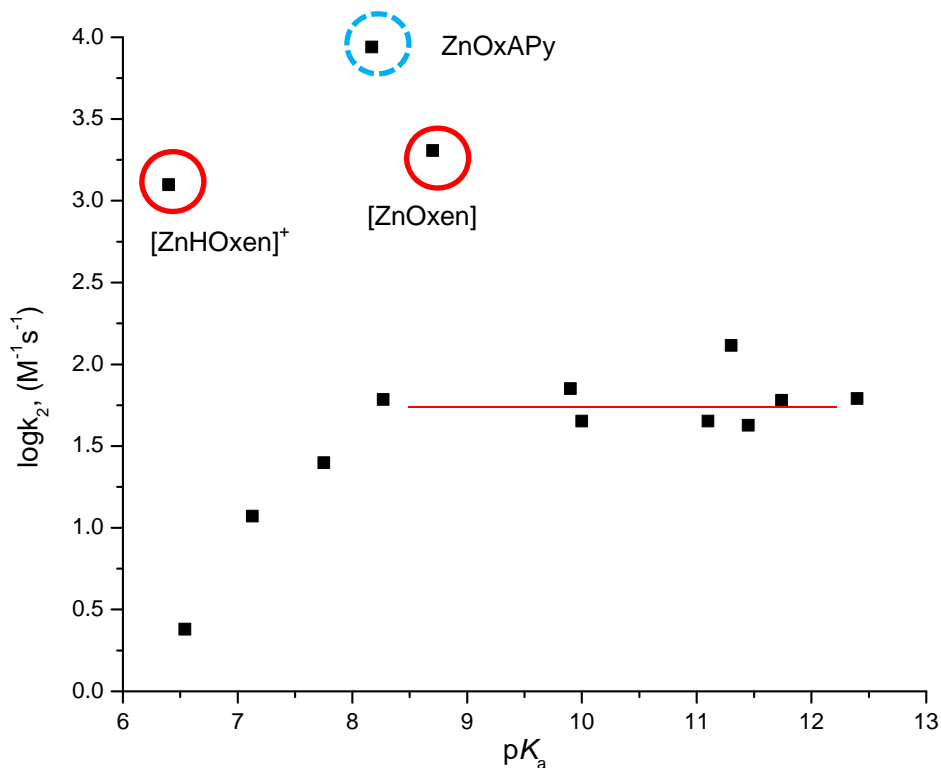


Figura 7.3. Gráfico de Brønsted de la comparación de las constantes de oximolisis de las aminoximas H₂Oxen y HOxAPy en presencia de Zn²⁺, se muestran todas las especies cinéticamente activas.

De acuerdo a lo reportado previamente y al comportamiento que muestra la aminoxima H₂Oxen, se propone que los mecanismos de reacción (Figuras 7.4 y 7.5) para esta aminoxima y sus complejos metálicos, es similar a los mecanismos para oximas y complejos oximato previamente reportados (Breslow 1965, Suh 1984, Yatsimirsky 1998). Para el ligante H₂Oxen este mecanismo es igual para la especie monodesprotonada y la doblemente desprotonada ya que son independientes y tienen, dentro de los límites del error, constantes iguales de segundo orden: al desprotonarse la oxima hay un ataque nucleofílico hacia el grupo carbonilo del éster NPA, liberando el anión 4-nitrofenol y formando un intermediario acilado, que es posteriormente liberado mediante OH⁻ del medio. El mecanismo en presencia de cationes metálicos involucra el ataque nucleofílico del complejo desprotonado y una posterior desacilación por OH⁻ del medio o del coordinado al catión metálico que se ha esquematizado en la Figura 7.5.

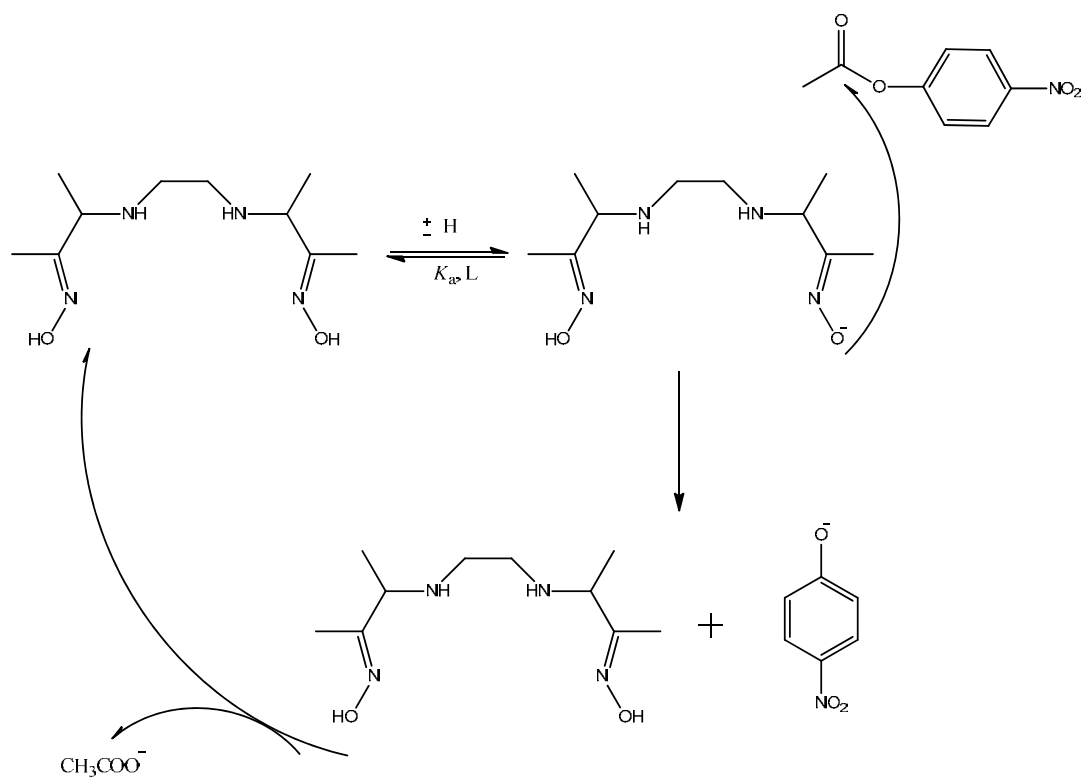


Figura 7.4. Mecanismo propuesto del ataque nucleofílico de la aminoxima H₂Oxen hacia el sustrato 4-nitrofenil acetato.

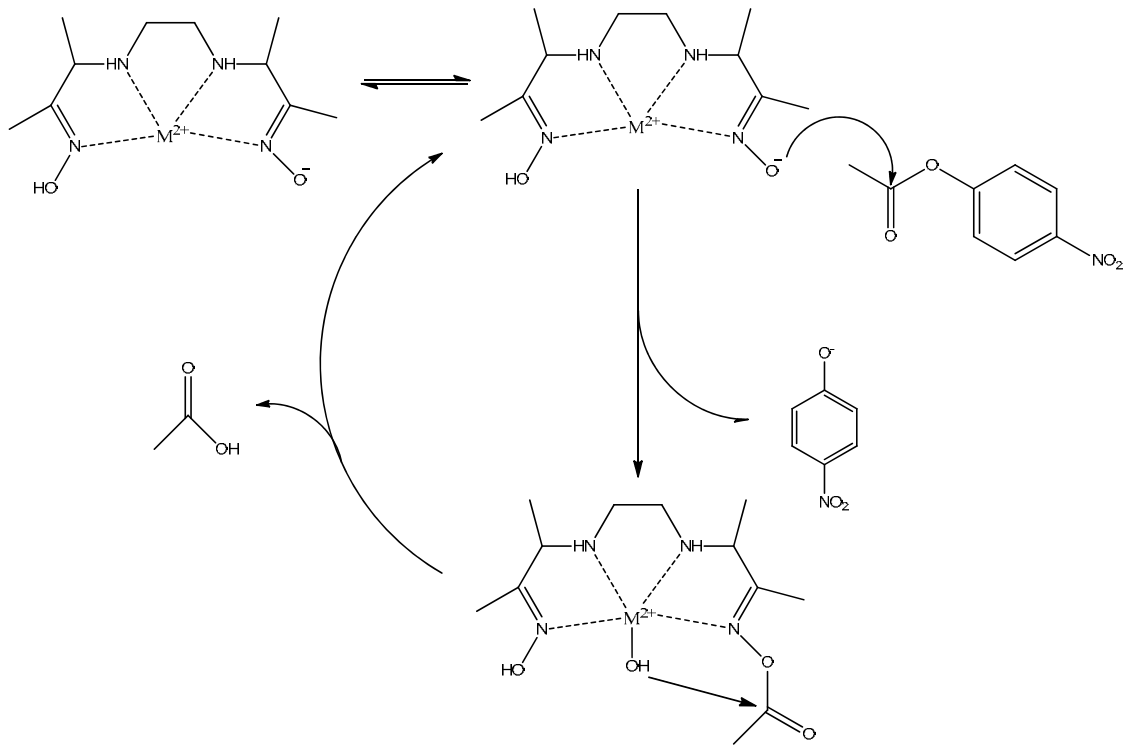


Figura 7.5. Mecanismo propuesto del ataque nucleofílico de la aminoxima H₂Oxen con cationes metálicos hacia el sustrato 4-nitrofenil acetato.

8. Conclusiones

Con base en los objetivos planteados y los resultados obtenidos en la presente tesis se tienen las siguientes conclusiones:

- La aminoxima H₂Oxen se comporta como un α -nucleófilo frente al rompimiento del éster 4-nitrofenil acetato y muestra una nivelación en su reactividad en disolución acuosa.
- Al coordinar la aminoxima H₂Oxen con cationes metálicos divalentes, las especies cinéticamente más activas se forman en presencia de Cd²⁺, Zn²⁺ y Cu²⁺.
- La estequiometría de los complejos con Cd²⁺, Zn²⁺ y Cu²⁺ es 1:1 metal:ligante incluso en exceso de ligante ya que el ligante es tetradentado y forma complejos muy estables.
- Se observa la formación de especies [ML(OH)] para todos los cationes metálicos y las de Cd²⁺, Zn²⁺ y Cu²⁺ son reactivas en el orden, Zn²⁺ > Cd²⁺ > Cu²⁺ hacia NPA, en las que la especie de cobre es menos reactiva por ser el catión más ácido.
- La reactividad esterolítica de la aminoxima H₂Oxen es menor que para las piridín oximas como H₂dapd y HOxAPy.
- Los aniones metal-oximato de la aminoxima H₂Oxen presentan una reactividad esterolítica hacia NPA del mismo orden que las de los complejos metal oximato que la aminoxima HOxAPy, excepto en el caso del complejo CdL que es aproximadamente 15 veces mayor.
- La reactividad de los complejos [ML] y [ML(OH)] de Zn²⁺ y Cd²⁺ es prácticamente igual lo cual puede implicar que el sustrato no se coordina con la especie activa.
- Los complejos de la aminoxima H₂Oxen con Zn²⁺ son 3 veces más reactivos que los de Cd²⁺ y 7 veces más reactivos que el complejo aniónico [CuOxen(OH)]⁻.
- Al coordinarse con Cu²⁺ se forma el complejo activo [CuOxen(OH)] que no se observa con otros complejos metal-oximato de cobre y tiene buena reactividad.
- Para que exista reactividad hacia el éster 4-nitrofenil acetato no es necesaria la presencia del grupo piridina en los complejos metal-oximato, sin embargo la reactividad de estos complejos es altamente sensible a la estructura del ligante.

9. Apéndice

A) Obtención de k_{obs} por el método integral.

Se considera que la hidrólisis del éster NPA sigue la ecuación cinética (1)

$$\frac{d[\text{NF}^-]}{dt} = k[\text{NFA}][\text{HOxen}^-] \quad (1)$$

Y que cada especie tiene un orden de reacción de uno, donde $[\text{HOxen}^-]$ es la concentración del ligante libre. En presencia de metales la concentración de la oxima no cambia con el tiempo, por lo que funciona catalíticamente y obtiene una condición de pseudoprimer orden, debido a esto la rapidez de la formación de 4-nitrofenol es igual :

$$\frac{d[\text{NF}^-]}{dt} = k_{\text{obs}}[\text{NFA}] = -\frac{d[\text{NFA}]}{dt} \quad (2)$$

$$\int \frac{d[\text{NF}^-]}{dt} = -k_{\text{obs}}dt \quad (3)$$

$$[\text{NFA}] = [\text{NFA}]_0 e^{-k_{\text{obs}}(t)} \quad (4)$$

Al hacer el balance de masas de NFA:

$$[\text{NFA}] = [\text{NFA}]_0 - [\text{NF}^-] \quad (5)$$

Al despejar la concentración $[\text{NFA}]_0$ en la ecuación (5) y sustituirla en (4) y despejando $[\text{NF}^-]$, se obtiene una dependencia en función de la concentración de $[\text{NFA}]_0$:

$$[\text{NFA}] = [\text{NFA}]_0 - [\text{NFA}]_0 e^{(-k_{\text{obs}}(t))} \quad (6)$$

$$[\text{NFA}] = [\text{NFA}]_0 (1 - e^{(-k_{\text{obs}}(t))}) \quad (7)$$

Al considerar la ley de Lambert-Beer, la cual relaciona proporcionalmente el producto del coeficiente de absorptividad, la concentración y la longitud de paso óptico en el medio con la absorbancia:

$$A = \epsilon IC \quad (8)$$

Teniendo en cuenta que se utilizó una celda con un paso óptico de 1 cm de longitud y siguiendo la absorbancia a una longitud de onda de 400 nm, tenemos:

$$A^{400} = \epsilon_{NF^-}^{400} [NF^-] \quad (9)$$

De (9) despejamos $[NF^-]$ y sustituimos en (7). Posteriormente despejamos la absorbancia a 400 nm y obtenemos:

$$A^{400} = \epsilon_{NF^-}^{400} [NFA]_o (1 - e^{(-k_{obs}(t))}) \quad (10)$$

A un tiempo infinito, habrá una conversión completa del NFA inicial, por lo que queda:

$$A^{400} = A^{400}(1 - e^{(-k_{obs}t_{\infty})}) \quad (11)$$

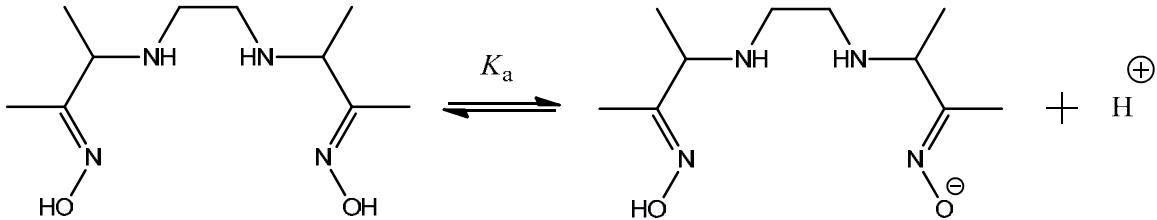
Pero la lectura de la absorbancia se inicia a un tiempo cero (t_0), por lo que habrá una concentración inicial del producto debida al tiempo de transformación no monitoreado (A_i), donde se observa a continuación su contribución:

$$A^{400} = A_o + \Delta A_{\infty}^{400} (1 - e^{(-k_{obs}(t))}) \quad (12)$$

Donde $\Delta A^{400} = A_{\infty}^{400} - A_i$

(B) Modelo para la disociación ácida del grupo oxima.

Se consideró el siguiente equilibrio para calcular el valor de la constante de disociación ácida, tomando en cuenta solo uno de los dos grupos oximas presentes en el ligante.



$$K_a = \frac{[HOxen^-][H^+]}{[H_2Oxen]} \quad (1)$$

Haciendo el balance de masas:

$$[H_2Oxen]_0 = [H_2Oxen] + [HOxen^-] \quad (2)$$

Al considerar la absorbancia de la disolución, de acuerdo a la ley de Lambert-Beer, tenemos:

$$Abs = \epsilon_1 [H_2Oxen] + \epsilon_2 [HOxen^-] \quad (3)$$

Despejando del balance de masas (2) a $[H_2Oxen]$ y sustituyendo en (3), se tiene:

$$Abs = \epsilon_1 ([H_2Oxen]_0 - [HOxen^-]) + \epsilon_2 [HOxen^-] \quad (4)$$

Despejando de (1) $[HOxen^-]$ y sustituyendo en (4) y asociando términos, obtenemos:

$$Abs = \epsilon_1 [H_2Oxen]_0 + (\epsilon_2 - \epsilon_1) \left(\frac{[H^+][HOxen^-]}{K_a} \right) \quad (5)$$

Sustituyendo en el balance de masas por el oximato $[HOxen^-]$ de (1):

$$[H_2Oxen]_0 = \frac{[H^+][HOxen^-]}{K_a} + [HOxen^-] = [HOxen^-] \left(\frac{[H^+]}{K_a} + 1 \right)$$

$$[HOxen^-] = \frac{[H_2Oxen]_0}{\left(\frac{[H^+]}{K_a} + 1\right)} \quad (6)$$

Sustituyendo la ecuación (6) en (5) y reacomodando se obtiene (7):

$$Abs = \varepsilon_1 [H_2Oxen]_0 + (\varepsilon_2 - \varepsilon_1) \left(\frac{[H^+]}{K_a}\right) \left(\frac{[H_2Oxen]_0}{\left(1 + \frac{[H^+]}{K_a}\right)}\right)$$

$$Abs = \frac{\varepsilon [H_2Oxen]_0 \left(1 + \frac{[H^+]}{K_a}\right) + (\varepsilon_2 - \varepsilon_1) \left(\frac{[H^+][H_2Oxen]_0}{K_a}\right)}{1 + \frac{[H^+]}{K_a}}$$

$$Abs = \frac{\varepsilon_1 [H_2Oxen]_0 + \varepsilon_2 [H_2Oxen]_0 \left(\frac{[H^+]}{K_a}\right)}{1 + \frac{[H^+]}{K_a}} \quad (7)$$

Sustituyendo el producto del coeficiente de absortividad y la concentración por la absorbancia, y en su forma logarítmica se obtiene:

$$Abs = \frac{A_{L^-} + A_0 (10^{pK_a - pH})}{1 + 10^{pK_a - pH}} \quad (8)$$

10. Bibliografía

- Bertini, I., Luchinat, C., [1994] "The Reaction Pathways of Zinc Enzymes and Related Biological Catalysts" en *Bertini, I.; Gray, H. B.; Lippard, S. y Valentine, J. S. Eds. Bioinorganic Chemistry. California, Estados Unidos, University Science Books*, p. 37.
- Breslow, R., and Chipman, D., [1965] "Mixed Metal Complexes as Enzyme Models. I. Intracomplex Nucleophilic Catalysis by an Oxime Anion" *J. of Am. Chem. Soc.*, vol. 87, p. 4195.
- Breslow, R., [1972] "Centenary Lecture. Biomimetic Chemistry" *Chemical Society Review*, vol. 1, p.553.
- Buncl, E., Cannes, C., Chatrousse, A.P., and Terrier, F., [2002] "Reactions of Oximate α -Nucleophiles with Esters: Evidence from Solvation Effects for Substantial Decoupling of Desolvation and Bond Formation" *J. Am. Chem. Soc.* , vol. 124, p.8766.
- Buncl, E., and Um, I.H., [2004] "The α -effect and its modulation by solvent" *Tetrahedron* 60, p. 7801.
- Couderc, S., and Toullec, J., [2001] "Catalysis of Phosphate Triester Hydrolysis by Micelles of Hexadecyltrimethylammonium anti-Pyruvaldehyde 1-Oximate" *Langmuir*, vol. 17, p. 3819.
- Degorre, F., Kiffer, D., and 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.*, vol. 31, p. 757.
- Ding, H.J., Huang, Y.F., Tzeng, C.C., Yeh, S.J., and Wei L.L., [2000] "An Efficient One-Pot Method for the Large-Quantitative Production of Radiopharmaceutical Ligand: Diazadioximes" *Chem. Pharm. Bull.*, vol. 48 (2), p. 288.
- Edwards, J.O., and Pearson, R.G., [1962] "The Factors Determining Nucleophilic Reactivities" *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 84, p. 16.
- Filippini, F., and Hudson, R.F., [1972] "A general Treatment of Enhanced Nucleophilic Reactivity" *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 9, p.522.

- Fina, N.J., and Edwards, J.O., [1973] "The Alpha Effect. A Review" *International Journal of Chemical Kinetics*, vol. 5, p.1.
- Fulmer, G.R., Miller, A. J. M., Sherden, N. H., Gottlieb, H.E., Nudelman, A., Stoltz, B. M., Bercaw, J. E., and Goldberg, K. I., [2010] "NMR Chemical Shifts of Trace Impurities: Common Laboratory Solvents, Organics, and Gases in Deuterated Solvents Relevant to the Organometallic Chemist" *Organometallics*, vol. 29 (9), p. 2176.
- Ghosh, K.K., Tiwari, S., Marek, J., and Kuca, K., [2010] "New insights into detoxification of chemical warfare simulants and pesticides using micelle mediated systems" *Main Group Chemistry*, vol. 9, p. 337.
- Gómez-Tagle, P., Lugo-González, J.C., and Yatsimirsky, A.K., [2013] "Oximate metal complexes breaking the limiting esterolytic reactivity of oximate anions" *Chem. Commun.*, vol. 49, p.7717.
- Grekov, A. P., and Veselov, V. Y., [1978] "The α -Effect in the Chemistry of Organic Compounds" *Russian Chemical Reviews*, vol. 47, p. 631.
- Han, X., Balakrishnan, V.K., vanLoon, G.W., and Buncel, E., [2006] "Degradation of the Pesticide Fenitrothion as Mediated by Cationic Surfactants and α -Nucleophilic Reagents" *Langmuir*, vol. 22, p. 9009.
- Hoz, S., and Buncel, E., [1985] "The α -Effect: A Critical Examination of the Phenomenon and Its Origin" *Israel Journal of Chemistry*, vol.26, p.313.
- Jackson, G.E., and Nakani B.S., [1996] "A potentiometric and spectroscopic study of copper (II) diaminodioxime complexes" *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 7, p. 1373.
- Jencks, W.P., and Carriulo, [1960] "Reactivity of nucleophilic reagent toward esters" *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 82, p. 1778.
- Jencks, W.P., and Gilchrist, M., [1968] "Nonlinear Structure-Reactivity Correlations. The Reactivity of Nucleophilic Reagents toward Esters" *J. Am. Chem. Soc.*, 90 (10), p. 2622.
- Jiang, B.Y., Xie, J.Q., Jiang, W.D., Hu, C.W., and Zeng, X.C., [2004] "Investigation of Carboxylic Acid Ester Hydrolyses Catalyzed by Micellar Copper(II) Oximate Complexes" *J. Dispersion Science and Technology.*, vol. 25(2), p. 139.

- Johansson A. and Johansson S., [1978] "Automatic Titration by Stepwise Addition of equal Volumes of Titrant" *The analyst*, vol.103, p. 305.
- Kukushkin, V.Y., Tudela, D., and Pombeiro, A.J.L., [1996] "Metal-ion assisted reactions of oximes and reactivity of oxime-containing metal complexes" *Coordination Chemistry Reviews*, vol. 156, p. 333.
- Mancin, F., Tecilla, P., and Tonellato, U., [2000] "Activation of Oximic Nucleophiles by Coordination of Transition Metal Ions" *Eur. J. Org.Chem.*, p. 1045.
- Marruecos-Sant, L. and Martín-Rubí, J.C., [2007] "Uso de oximas en la intoxicación por organofosforados" *Med. Intensiva*, vol. 31, p. 258.
- Molenveld, P., Stikvoort, W. M. G., Kooijman, H., Spek, A.L., Engbersen, J.F.J., and Reinhoudt, D.N., [1999] "Dinuclear and Trinuclear Zn(II) Calix[4]arene Complexes as Models for Hydrolytic Metallo-Enzymes. Synthesis and Catalytic Activity in Phosphate Diester Transesterification" *J. Org. Chem.*, vol. 64, p. 3896.
- Murmann, K., [1958] "The Interaction of 2-methyl-2-amino-3-butanone Oxime with Nickel (II) and Copper (II) Ions" *J. Am. Chem. Soc.*, 80 (16), p. 4174.
- Perrin, D. D., Dempsey B., and Serjeant, E. P., [1981] "pKa prediction for organic acids and bases" *London; New York: Chapman and Hall*, vol. 1.
- Popov, A.F., [2008] "Design of green microorganized systems for decontamination of ecotoxicants" *Pure Appl. Chem.*, vol. 80, p. 1381.
- Pretsch, E., Bühlmann, P., and Badertscher, M., [2009] "Structure Determination of Organic Compounds" 4a ed. *Springer-Verlag Berlin Heidelberg*.
- Singh, N., Karpichev, Y., Tiwari, A.K., Kuka, K., and Ghosh, K.K., [2015] "Oxime functionality in surfactant self-assembly: An overview on combating toxicity of organophosphates" *Journal of Molecular Liquids*, vol. 208, p.237.
- Suh, J., Cheong, M., and Suh, M.P., [1982] "Cupric Ion Catalyzed Ester Hydrolysis of O-Acetyl-2-pyridinecarboxaldoxime. Nucleophilic Attack by Metal-Bound Water" *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 104, p.1654.
- Suh, J.; Cheong, M.; Han, H. [1984] "Multifunctional Catalysis by Metal Complexes 1. Ester Hydrolysis Catalyzed by Oximinatozinc(II) Ions" *Bioorg. Chem.*, 12, p. 188.

- Suh, J., [1992] "Model Studies of Metalloenzymes Involving Metal Ions as Lewis Acid Catalysts" *Acc. of Chem. Res.*, vol. 25, p. 273.
- Suh, J., and Kwon, W., J., [1998] "Artificial Metalloesterases Constructed by Site-Directed Attachment of Oximinato Metal Centers to Poly(ethylenimine) Containing β -Cyclodextrin" *Bioorg. Chem.*, vol. 26, p. 103.
- Terrier, F., MacCormack, P., Kizilian, E., Halle J., Demersernan, P., Guir, F., and Lion, C., [1991] "Non-linear Bronsted Correlations: Evidence for a Levelling Off in the Reactivity of Oximate Ions in Aqueous Solution" *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1, p. 153.
- Terrier, F., Le Guével, E., Chatrousse, A.P., Moutiersa, G., and Buncl, E., [2003] "The levelling effect of solvational imbalances in the reactions of oximate α -nucleophiles with electrophilic phosphorus centers. Relevance to detoxification of organophosphorus esters" *Chem. Commun.*, p. 600.
- Tiwari, S., Kolay, S., Ghosh, K.K., Kuka, K., and Marek, J., [2009] "Kinetic Study of the Reactions of *p*-Nitrophenyl Acetate and *p*-Nitrophenyl Benzoate with Oximate Nucleophiles" *Int. J. Chem. Kinet.*, 41, p. 57.
- Tiwari, S., Ghosh, K.K., Marek, J., and Kuca, K., [2010] "Spectrophotometric Determination of the Acidity Constants of Some Oxime-Based α -Nucleophiles" *J. Chem. Eng. Data.*, vol. 55, p. 1153.
- Yatsimirsky, A.K., Kazankov, G.M., and Ryabov, A.D., [1992] "Ester Hydrolysis Catalysed by ortho-Palladated Aryl Oximes" *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, p. 1295.
- Yatsimirsky, A.K., Gómez-Tagle, P., Escalante-Tovar, S., and Ruiz-Ramírez, L., [1998] "Kinetics and mechanism of ester hydrolysis by metal complexes of 2,6-diacetylpyridine dioxime" *Inorg. Chim. Acta*, vol. 273, p. 167.
- Yatsimisky, A.K., [2005] "Metal ion catalysis in acyl and phosphoryl transfer: Transition states as ligands" *Coordination Chemistry Reviews*, vol. 249, p. 1997.