



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**ESTERASAS ARTIFICIALES CON COMPLEJOS METÁLICOS DE PIRIDÍNOXIMAS Y SU
REACTIVIDAD FRENTE A ÉSTERES CARBOXÍLICOS Y FOSFATO**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. JOSÉ CARLOS LUGO GONZÁLEZ

TUTORA: DRA. CLAUDIA PAOLA GÓMEZ-TAGLE CHÁVEZ
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA INORGÁNICA Y NUCLEAR
FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.

CIUDAD UNIVERSITARIA, Cd. Mx., Marzo 2020



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**ESTERASAS ARTIFICIALES CON COMPLEJOS METÁLICOS DE PIRIDÍNOXIMAS Y SU
REACTIVIDAD FRENTE A ÉSTERES CARBOXÍLICOS Y FOSFATO**

**T E S I S
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

DOCTOR EN CIENCIAS

P R E S E N T A

M. en C. JOSÉ CARLOS LUGO GONZÁLEZ

**TUTORA: DRA. CLAUDIA PAOLA GÓMEZ-TAGLE CHÁVEZ
DEPARTAMENTO QUÍMICA INORGÁNICA Y NUCLEAR
FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM**



Ciudad de México, MARZO 2020

JURADO ASIGNADO

Presidente	Dra. Silvia Elena Castillo Blum	Facultad de Química, UNAM
Secretario	Dr. Abel Moreno Cárcamo	Instituto de Química, UNAM
Vocal	Dr. Rafael Moreno Esparza	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dr. Hugo Morales Rojas	UAEM Morelos
Vocal	Dr. Juan Olguin Talavera	CINVESTAV

TUTORA

Dra. Claudia Paola Gómez Tagle Chávez

El presente trabajo de investigación se desarrolló en el laboratorio 213 del Departamento de Química Inorgánica y Nuclear de la Facultad de Química de la UNAM, con el apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), No. de becario: 294117

AGRADECIMIENTOS

- A la UNAM, por las facilidades y ambiente para el desarrollo de este trabajo.
- Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada para la realización de este proyecto. No. de becario: 294117.
- Al Posgrado en Ciencias Químicas de la UNAM y al Programa de Apoyo de Estudios al Posgrado (PAEP) por su apoyo para la asistencia al Congreso RMC 2018.
- A la Dirección General de Asuntos de Personal Académico (DGAPA, UNAM) por el apoyo otorgado para el proyecto (PAPIIT IN 219718)
- Al Programa de Apoyo a la Investigación y Posgrado (PAIP 5000-9161)
- Al Dr. Jorge Martín del Campo por el tiempo de cómputo otorgado.
- A la Dra. Paola Gómez Tagle por asesorarme en mi formación y la realización de este trabajo.
- Al Dr. Anatoly Yatsimirsky por sus valiosas contribuciones a este trabajo.

PRESENTACIONES EN CONGRESOS

- Reaction Mechanism Conference 2018, Canadá, Vancouver B.C., junio 2018, con el título “Effect of ligand structure in catalytic ester cleavage by metal-oximate nucleophiles”.
- 52° Congreso Mexicano de Química 2017, México, Puerto Vallarta, Jalisco, septiembre 2017, con el título “Reactividad esterolítica de complejos metal-oximato: diseño de una variación estructural en el ligante.”
- V Latin American Meeting on Biological Inorganic Chemistry (LABIC), México, Querétaro, octubre 2016, con título “Catalytic cleavage of phenyl acetates, paraoxon and parathion by an artificial esterase”

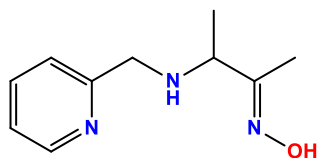
PUBLICACIONES

- José Carlos Lugo González, Paola Gómez-Tagle, Marcos Flores Álamo, Anatoly Yatsimirsky, “Mechanistic study of carboxylic acid and phosphate esters cleavage by oximate metal complexes surpassing the limiting reactivity of highly basic free oximate anions”, *Dalton Trans.*, **2020**, 49, 2452 - 2467.
- José Carlos Lugo González, Paola Gómez-Tagle, Xiaomin Huang, Jorge M. Del Campo, Anatoly Yatsimirsky, “Substrate specificity and leaving group effect in ester cleavage by metal complexes of an oximate nucleophile”, *Inorg. Chem.* **2017**, 56, 4, 2060-2069.

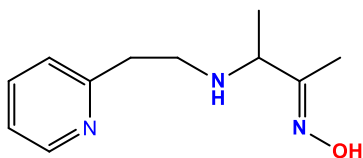
ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

Abs	Absorbancia
A_{inf}	Valor límite de la absorbancia al tiempo infinito
HOxAPy	3-(hidroximino)- <i>N</i> -(piridín-2-ilmetil)butan-2-amina
BDMO	Butanodiona monoxima
k_{obs}	Constante de rapidez observada (s^{-1})
k_L	Constante de nucleofilia de segundo orden del grupo oximato ($M^{-1}s^{-1}$)
k_{OH}	Constante de nucleofilia de segundo orden del nucleófilo OH^- para la hidrólisis básica.
k_{corr}	$k_{obs} - k_{OH}$
k_{ML}	Constante nucleofilia de segundo orden debida al complejo ML ($M^{-1}s^{-1}$)
K_{ML}	Constante de formación de complejos
pK_a	Constante de disociación ácida
$t_{1/2}$	tiempo de vida media
UV-Vis	Ultravioleta-visble
CHES	Ácido 2-(ciclohexilamino) etanolsulfónico
CAPS	Ácido 3-(ciclohexilamino)-1-propanosulfónico
MOPS	Ácido 3-(<i>N</i> -morfolino) propanosulfónico
MES	Ácido 2-(<i>N</i> -morfolino) etanosulfónico
pNPDPP	4-nitrofenil-difenil-fosfato
NPA	4- nitrofenil acetato
FenAc	Fenilacetato
CCF	Cromatografía en capa fina.

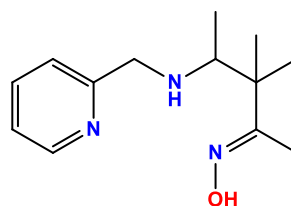
LIGANTES



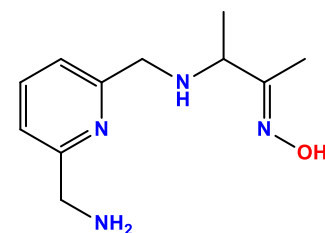
HOxAPy



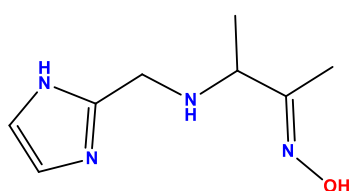
L1



L2

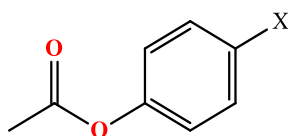


L3



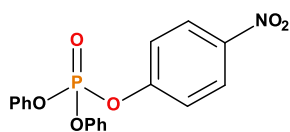
L4

SUSTRATOS FENIL ACETATO

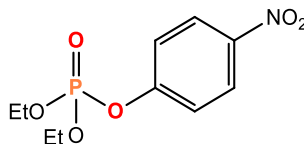


X= NO₂, COOH, Ph, Cl, H, Me, *i*-Pr, *t*-Bu, MeO.

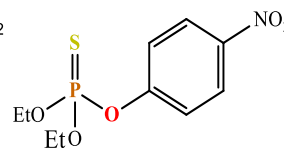
SUSTRATOS ÉSTERES FOSFATO



Paraoxón



Paratión



NPDPP

ÍNDICE

1 RESUMEN	1
1.1 ABSTRACT	3
2 INTRODUCCIÓN	4
3 ANTECEDENTES	6
3.1 Ruptura de ésteres carboxílicos y triésteres fosfato	6
3.2 Nucleofilia de varias especies ante ésteres	9
3.3 Oximas	17
3.4 Complejos metálicos de las oximas y su reactividad ante ésteres	20
4 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	30
5 METODOLOGÍA	31
5.1 Reactivos	31
5.2 Equipos	34
5.3 Programas	34
5.4 Síntesis de los ligantes L1-L4	35
5.4 Condiciones generales de trabajo	47
5.5 Cinéticas de reacción	47
6 RESULTADOS Y DISCUSIÓN	49
6.1 Especiación en disoluciones básicas de los complejos de la oxima HOxAPy con Zn^{2+} y estudio de la reactividad ante triésteres fosfato	49
6.2 Especiación en agua de los ligantes L1-L4 y de sus complejos con Zn^{2+} y Cd^{2+}	61
6.3 Reactividad de los oximatos L1 a L4 hacia ésteres fenilacetato	74
6.4 Reactividad de los complejos metal-oximato de Zn^{2+} y Cd^{2+} hacia los ésteres fenil acetato	84
6.5 Estimación de los efectos de desolvatación mediante cálculos computacionales	102
6.6 Números de recambio (TON)	106
6.7 Cinéticas de ruptura de los ésteres fosfato paraoxón, paratión y NPDPP	111
7.0 CONCLUSIONES	118
8.0. APÉNDICES	120
8.1 Equilibrios en disolución	120
8.2 Cinéticas de reacción de los ésteres fenilacetato	124
8.3 Reactividad de los complejos metal-oximato	129
8.4 Reactividad esterolítica de los ligantes libres y sus complejos hacia los triésteres fosfato	138
8.5 Datos cristalográficos	142
8.6 Espectros de 1H RMN de mezclas de los ligantes L1-L3 con Zn^{2+} y Cd^{2+}	146
REFERENCIAS	148
PUBLICACIONES	155

1 RESUMEN

Se realizaron estudios detallados de la reactividad catalítica y de las especies presentes en disolución para los complejos que se forman entre el ligante **HOxAPy** y los cationes metálicos Zn^{2+} y Cd^{2+} empleando como sustratos triésteres fosfato de interés ambiental: paraoxón, paratión y el sustrato modelo nitrofenildifenil fosfato (NPDPP), a partir de los cuales se estableció la identidad y se analizó la reactividad esterolítica de los complejos.

Se sintetizaron y caracterizaron cuatro nuevos ligantes **L1-L4** con modificaciones a la estructura del ligante **HOxAPy** para obtener complejos metal-oximato con propiedades ácido-base y estabilidad diferentes con la finalidad de estudiar cómo influyen estos factores en la ruptura de ésteres fenil acetato y triésteres fosfato de interés biológico como paraoxón, paratión y el sustrato modelo nitrofenildifenil fosfato (NPDPP).

Se midieron las constantes de acidez y estabilidad de los ligantes **L1-L4** y de sus complejos con Zn^{2+} y Cd^{2+} para determinar las especies presentes. Los valores de pK_a de los grupos oxima de estos ligantes están entre 11.3 y 12.1 y sus constantes de estabilidad entre 3 y 6. Observamos que la coordinación de los ligantes a estos cationes disminuye su valor de pK_a entre 2 y 4 órdenes de magnitud.

La reactividad nucleofílica de los ligantes libres y sus complejos metal-oximato ante los ésteres fenil acetato fue medida en disolución acuosa para cada combinación de ligante, catión metálico y cada éster. La reactividad observada (k_{obs} / s^{-1}) en presencia de cationes metálicos es superior entre 2 y 3 órdenes de magnitud a la hidrólisis alcalina a las mismas condiciones o en ausencia de cationes metálicos. A partir de estudios cinéticos y de la distribución de las diferentes especies en función del pH se obtuvo un conjunto de constantes velocidad para cada especie ($k_{Nu} / M^{-1}s^{-1}$).

Posteriormente se hizo un análisis global mediante gráficos de Brønsted en función del pK_a del grupo saliente de cada fenil acetato ($\log k_{Nu}$ vs pK_a del grupo saliente). Cada correlación de Brønsted fue analizada mediante una ecuación semiempírica que permite diseccionar los valores de las constantes totales de reactividad nucleofílica en las contribuciones de las dos etapas del mecanismo de reacción: el ataque nucleofílico y la disociación del intermediario tetraédrico.

A partir del análisis mencionado, se plantea el papel del catión metálico en la catálisis de la ruptura de los ésteres, concluyendo que el papel del catión metálico es principalmente la estabilización

del estado de transición del ataque nucleofílico por interacción con el oxígeno ionizado del carbonilo mediante la formación de un ciclo de cinco miembros y también la eliminación parcial del desbalances de solvatación que limita la reactividad de los oximatos altamente básicos.

Los estudios de hidrólisis realizados con paraoxón y paratión muestran que se obtienen efectos catalíticos k_{ML}/k_L más moderados que en el caso de ésteres carboxílicos. La reactividad hacia cada sustrato depende del catión utilizado, lo cual apoya nuestra propuesta de que el catión estabiliza el estado de transición por interacción directa con el sustrato durante el ataque nucleofílico.

Finalmente se comprobó que los complejos metal oximato operan en régimen catalítico durante la ruptura de los ésteres fenil acetato con número de recambio entre 3 y 100, pero funcionan de forma estequiométrica hacia los triésteres fosfato. Aun así, la reactividad de los complejos zinc-oximato hacia paraoxón es mayor entre 10 y 100 veces a la reactividad de los sistemas nucleofílicos actualmente comercializados por lo que representan una muy buena opción como agentes destoxicantes.

1.1 ABSTRACT

Detailed kinetic and speciation studies in aqueous solutions of the Zn^{2+} and Cd^{2+} catalytic complexes with **HOxAPy** were carried out towards environmentally relevant phosphate triesters: paraoxon, parathion and nitrophenyl diphenyl phosphate (NPDPP). The X-Ray structure of a Cd^{2+} complex was determined.

Three new tridentate and one tetradentate new ligands (**L1-L4**) were synthesized based on structural variations of **HOxAPy**. These ligands contain oxime as terminal group and additional binding sites (secondary amino and pyridine groups) separated by two or three methylene groups, as well as the substitution of pyridine by the imidazole group.

Speciation in aqueous solutions of the free ligands and their complexes with Zn^{2+} and Cd^{2+} ions were determined by potentiometric titrations.

All oximate complexes of **L1-L4** show high nucleophilic reactivity towards phenyl acetates, paraoxon, parathion and 4-nitrophenyl diphenyl phosphate displaying rate constants that surpass the limiting rate constants for highly basic free oximates. The second-order rate constants were assigned for each oximate ligand, metal-oximate complex and substrate. Brønsted correlations with leaving group pK_a were plotted for the results of the cleavage of 4-substituted phenyl acetates, which demonstrated a change in the rate-determining step from nucleophilic attack to the leaving group departure as the leaving group basicity increases. The zero-slope observed for the metal oximate complexes in the Brønsted correlations for the nucleophilic attack indicates the transition state stabilization through electrophilic assistance by the metal ion. This is also supported by the metal selectivity on the rate enhancements of the cleavage of paraoxon and parathion by metal oximate complexes. Coordinated oximates show alpha-effect in ester cleavage as is confirmed by analysis of Brønsted correlations with the nucleophile basicity for metal-bound oximate and alkoxo or hydroxo nucleophiles.

The very high reactivity of the oximate complexes of new ligands is attributed to the transition state stabilization with the metal ion together with the removal of the solvational imbalance of oximate anions.

2 INTRODUCCIÓN

La hidrólisis de ésteres carboxílicos y fosfato es un proceso vital para los sistemas biológicos, por lo que existe un gran número de enzimas cuya única función es la ruptura de enlaces éster. Estas enzimas son capaces de incrementar la rapidez de ruptura de diversos ésteres en 10^4 - 10^{17} órdenes de magnitud respecto a la ruptura no catalizada en condiciones fisiológicas.¹ Varias de estas enzimas tienen uno o más cationes metálicos en su sitio activo, el cual se sabe realiza múltiples funciones como son la interacción electrofílica con el sustrato o activación del algún fragmento nucleofílico (agua o alcohol) produciendo el nucleófilo aniónico a menores valores de pH.^{2,3}

Para estudiar y reproducir las principales características de estas enzimas en sistemas químicos más sencillos, se han utilizado moléculas más pequeñas, como ligantes cíclicos aminodentados o trípodas que al coordinarse con un catión metálico son capaces de ionizar moléculas de agua o alcoholes unidos al catión y producir así nucleófilos a valores de pH cercanos al fisiológico con resultados modestos en reactividad en el caso de la activación de agua o condiciones de reacción totalmente anhidras en el caso de activación de alcoholes con lo cual su aplicación no resulta práctica.^{2,4,5} Se han empleado también otro tipo de nucleófilos, los aniones oximato, que pertenecen a un grupo de nucleófilos muy fuertes.⁶ Por ejemplo, algunas oximas con sustituyentes catiónicos han sido utilizadas por su capacidad nucleofílica como agentes reactivantes de la enzima acetilcolinesterasa cuando se inhibe al reaccionar con compuestos organofosforados, como armas químicas o pesticidas, y la hidrólisis es la única forma de reactivarla.⁷⁻¹⁰ Las oximas en su forma aniónica tienen una reactividad nucleofílica mucho mayor que la esperada por su basicidad, perteneciendo al grupo de los α -nucleófilos, y tienen valores de pK_a usualmente entre 8 y 13. Sin embargo, en el caso particular de las oximas de $pK_a > 8$ no hay un incremento en la reactividad en disolución acuosa al ser más básicas, es decir, su reactividad nucleofílica se nivela en disolución acuosa, observándose valores de alrededor de $10^2 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ para k_{Nu} . Este fenómeno ha sido explicado en términos de un desbalance solvatacional de los aniones oximato: para realizar el ataque nucleofílico el anión oximato requiere de una previa desolvatación, pero mientras más básicos son los aniones, el proceso de desolvatación es más difícil. La consecuencia es que la nucleofilia que se esperaría tuvieran los aniones oximato no se observa en agua ya que está obstaculizada por su propia desolvatación.¹¹⁻¹³

Una posible solución fue planteada mediante la coordinación de oximas a cationes metálicos, especialmente de las piridín-oximas, ya que induce la desprotonación del grupo oxima a menores valores de pH y por lo tanto incrementa la fracción de la forma aniónica reactiva a menor valor de pH. Los primeros complejos estudiados, con Cu(II), Ni(II) y Zn(II) resultaron tener poca reactividad porque al ser ácidos de Lewis muy fuertes no sólo disminuían el valor de pK_a , sino que la reactividad de los complejos resultó ser menor a la de los aniones oximato libres.^{14,15}

Recientemente realizamos estudios con otros ligantes que incluyen la funcionalidad oxima y descubrimos una combinación adecuada de ligante oxima y catión metálico pueden incrementar la nucleofilia del oximato (en términos de constantes de nucleofilia de segundo orden) hasta en 2 o 3 órdenes de magnitud.^{16,17} Al respecto hemos planteado que existe un cambio en la solvatación del nucleófilo coordinado que permite la eliminación parcial de los efectos de solvatación en agua. Sin embargo, analizando la literatura, encontramos que no todas las combinaciones de ligante y metal resultan exitosas. No es claro si el papel del metal se limita a la eliminación de los desbalances de la solvatación o tiene otra contribución, tampoco es claro si los complejos metálicos se comportan como α -nucleófilos o si esta cualidad se pierde cuando el átomo α al átomo nucleofílico dona su par electrónico como ligante.

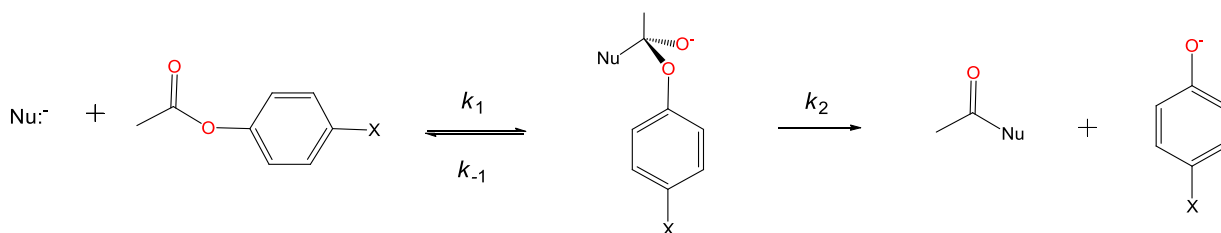
Por otra parte, el papel de la estructura del ligante no ha sido establecido, ya que cambios muy sutiles en la estructura causan fuertes cambios en la reactividad, pero no hay estudios sistemáticos de los efectos de la estructura del ligante en la reactividad de sus complejos metal-oximato.^{15,17} Por lo tanto, basados tanto en la literatura como en resultados obtenidos en nuestro grupo de investigación, en este trabajo abordamos el estudio detallado de la reactividad del ligante **HOxAPy** y cuatro ligantes nuevos, **L1-L4**, que son variaciones estructurales sistemáticas del ligante **HOxAPy** así como de sus complejos metálicos con Zn^{2+} y Cd^{2+} (por ser siempre los que mostraron mayor reactividad) hacia diferentes sustratos: una serie de nueve ésteres fenilacetato, el sustrato fosfato modelo NPDPP y los ésteres de interés ambiental paraoxón y paratión.

Los resultados de este trabajo nos llevan a una mayor comprensión de la reactividad de los oximatos coordinados y los factores que influyen en su reactividad nucleofílica para una ulterior optimización de su diseño. Las aplicaciones prácticas que se pueden derivar son variadas ya que los complejos hidrolíticos estudiados funcionan de manera catalítica en agua a 25°C, formándose en disolución y pueden ser empleados cuando los sistemas macromoleculares o enzimáticos no sean viables.

3 ANTECEDENTES

3.1 Ruptura de ésteres carboxílicos y triésteres fosfato

Los ésteres carboxílicos son susceptibles a la adición de nucleófilos al carbono carbonílico mediante un mecanismo de adición-eliminación que implica el ataque de un agente nucleofílico. El ataque nucleofílico ocurre con la constante de rapidez k_1 para formar el intermediario tetraédrico y la disociación de este último hacia producto o reactivos con k_2 o k_{-1} respectivamente. La adición del nucleófilo conlleva el cambio de hibridación del carbono carbonílico de sp^2 a sp^3 para la formación del intermediario tetraédrico, que puede ser concebido como un intermediario real o un estado de transición.^{18,19} La especie tetraédrica puede disociarse para generar los reactivos o los productos de la ruptura mediante la expulsión del nucleófilo o del grupo saliente $-RO^-$ respectivamente, lo cual depende de los valores de pK_a del nucleófilo y RO^- . El Esquema 3.1.1 muestra este mecanismo en el caso específico de ésteres fenil acetato.



Esquema 3.1.1 Ruptura de ésteres fenil acetato mediante el mecanismo de adición-eliminación y la formación de un intermediario tetraédrico.

En el caso específico cuando el nucleófilo es el anión OH^- se trata de la hidrólisis alcalina, es decir, la ruptura de ésteres mediante la base conjugada del agua ($pK_a = 15.7$). De acuerdo con el mecanismo del Esquema 3.1.1, la cinética de reacción de la ruptura puede ser descrita en términos de una ecuación de primer orden para el nucleófilo y para el éster (sustrato). Por lo tanto, se pueden utilizar condiciones de pseudo primer orden para describir la cinética de reacción en términos de una sola especie, es decir, si $[Nu^-] \gg [sustrato]$ entonces la velocidad de la reacción se puede describir mediante la siguiente ecuación:

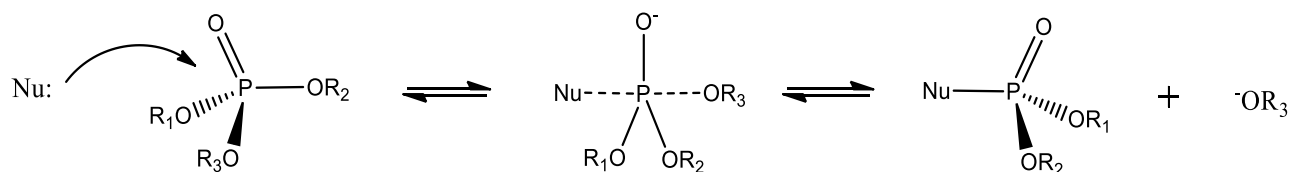
$$-\frac{d[sustrato]}{dt} = k_{Nu}[Nu^-][sustrato] = k_{obs}[sustrato] \quad \text{Ecuación 3.1.1}$$

Los estudios de reactividad nucleofílica de diversas especies hacia ésteres se han llevado a cabo utilizando ésteres sustituidos de fenil acetato, como 4-nitrofenil acetato (NPA) o fenil acetato (FenAc) con la ventaja de que se puede monitorear por espectrofotometría el avance de la reacción. En esos casos, la ecuación 3.1.1 puede ser planteada en términos de la aparición de 4-nitrofenolato (λ_{max} 400 nm), que es el grupo saliente en la ruptura de NPA en términos de su absorbancia al tiempo t .

$$Abs(t) = (A_{inf} - A_0)(1 - e^{-k_{obs}t}) \quad \text{ecuación 3.1.2}$$

Cuando la reacción es de primer orden para el nucleófilo, un conjunto de mediciones a varias condiciones de concentración de nucleófilo (diferentes valores de pH) da una dependencia lineal de la constante observada, k_{obs} / s^{-1} , en función de la concentración del nucleófilo y permite obtener la constante de segundo orden del nucleófilo $k / \text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$ que indica la reactividad intrínseca de un determinado nucleófilo hacia un éster en específico.

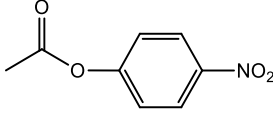
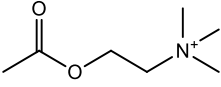
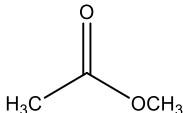
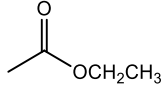
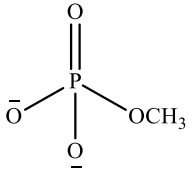
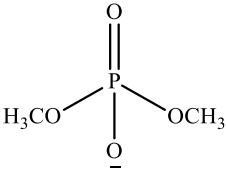
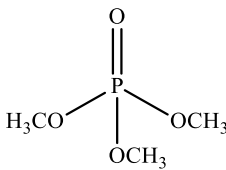
Por otro lado, la ruptura de ésteres fosfato, en específico la de triésteres fosfato, ocurre mediante un mecanismo similar de adición-eliminación al grupo fosfato, para formar un intermediario o estado de transición pentacoordinado y la disociación de este intermediario hacia los reactivos o los productos, Esquema 3.1.2.



Esquema 3.1.2 Ruptura de triésteres fosfato mediante la adición de un nucleófilo al fosfato y la formación de un intermediario pentacoordinado.

En general, los ésteres fosfato son más resistentes hacia agentes nucleofílicos que los ésteres de fenil acetato y el orden de estabilidad de los ésteres fosfato hacia la hidrólisis es el siguiente: triéster < monoéster fosfato << diésterfosfato como lo indica la Tabla 3.1.1 que muestra tiempos de vida media ($t_{1/2}$) para la hidrólisis alcalina de varios ésteres como sustratos.²⁰⁻²² Como es de esperarse, el tipo de sustituyentes RO en el grupo carbonilo o fosfato determinan la reactividad de estos sustratos ante OH^- como nucleófilo (y ante otros nucleófilos), ya que los grupos electroattractores suelen hacer más electrofílico el carbonilo o fosfato y los grupos electrodonadores suelen hacerlos menos reactivos ante los nucleófilos.

Tabla 3.1.1 Tiempos de vida media para la hidrólisis alcalina de ésteres carboxílicos en agua, a pH 10 y 25°C y para los ésteres fosfato en NaOH 1.0 M y 25°C.^{20,21,23}

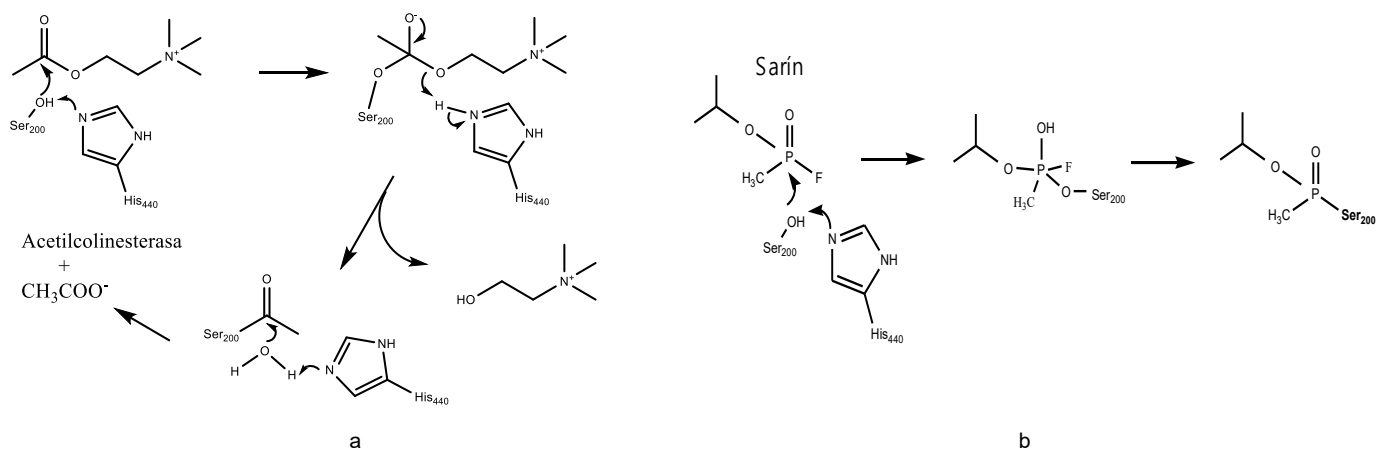
				
	4-nitrofenilacetato (NFA)	acetilcolina	acetato de metilo	acetato de etilo
$t_{1/2}$ / min	7.8	67	650	1150
				
$t_{1/2}$	77 años	3850 años	1.7 h	

Históricamente, el concepto de nucleofilia tiene su origen en los años 30, con los estudios de Ingold.²⁴ En las décadas subsecuentes el concepto fue profusamente estudiado debido al descubrimiento de sistemas enzimáticos que catalizan la ruptura de ésteres que están involucrados en procesos biológicos de gran relevancia.^{25,26}

La comprensión de los mecanismos enzimáticos fue aparejada con el estudio de la reactividad nucleofílica de moléculas pequeñas, muchas veces presentes en las enzimas, como alcoholes y aminas, con el fin de comprender el fenómeno de la nucleofilia y los factores que determinan la reactividad tanto en el nucleófilo como en los sustratos, y la comprensión de estos factores ha posibilitado el desarrollo de sistemas nucleofílicos para la resolución de problemas específicos o bien para el desarrollo de sistemas que ayuden a mimetizar algunos aspectos de la enzimas y comprender los mecanismos que allí ocurren.

Por ejemplo, algunas armas químicas son compuestos organofosforados que inhiben la enzima acetilcolinesterasa (responsable de la transmisión del impulso nervioso) por medio de fosforilación de la serina de la enzima que normalmente actúa como nucleófilo ante la acetilcolina para la producción de colina en los procesos neuronales, Esquema 3.1.2. Los compuestos extremadamente tóxicos como sarín (entre muchos otros) provocan esta inhibición, produciendo

diversos síntomas nerviosos como parálisis motora y funcional. El desarrollo de agentes destoxicantes, entre los cuales se encuentran potencialmente las oximas (oximatos en su forma de base conjugada) como antídotos, está basado en aprovechar su gran reactividad nucleofílica y reactivar la acetilcolinesterasa fosforilada, ilustrada en el Esquema 3.1.2. Muchos pesticidas también contienen fragmentos organofosforados, representando un gran riesgo por su toxicidad y contacto en actividades agrícolas y aunque el uso de algunos pesticidas muy tóxicos para los humanos actualmente está regulado, como es el caso de los pesticidas paratión y paraoxón, no está estrictamente en desuso.^{27,28}



Esquema 3.1.2 a) Ruptura de la acetilcolina en el sitio activo de la acetilcolinesterasa. b) inhibición de la acetilcolinesterasa por fosforilación de la serina de la acetilcolinesterasa por el agente tóxico sarín.

Por otro lado, aunque se han logrado avances en el desarrollo de sistemas para la hidrólisis catalítica que involucran sistemas macromoleculares,²⁹ mutagénesis y/o síntesis de Novo de enzimas³⁰⁻³² o con sistemas poliméricos como las ciclodextrinas etc.^{33,34} el uso de moléculas pequeñas continúa siendo relevante tanto para la resolución de problemas específicos como para la comprensión de la reactividad que se han ido generando en el estudio de estos sistemas.

3.2 Nucleofilia de varias especies ante ésteres

Para encontrar una explicación de la reactividad nucleofílica y comparar la reactividad de varias especies se han intentado construir diversas escalas de reactividad con base en propiedades moleculares que puedan medirse.

En general, se observa que las bases fuertes tienden a ser buenos nucleófilos, y dada la gran cantidad de datos disponibles en la literatura sobre valores de pK_a , la propiedad más relacionada con la nucleofilia (que es un parámetro cinético) ha sido la basicidad de una especie (que es un parámetro termodinámico), y ha sido descrita como un caso especial de nucleofilia hacia el protón, sin embargo, todas las escalas de reactividad nucleofílica son relativas ya que están en función del centro electrofílico y del medio de reacción. Así, por ejemplo, la correlación de Brønsted describe en coordenadas logarítmicas la relación entre la nucleofilia y la basicidad y, aunque tuvo su origen al analizar la catálisis de la abstracción de protones ácidos por una base general, tiene amplio uso en los estudios de nucleofilia.

$$\log k_{Nu} = \beta_{Nu} pK_a + c \quad \text{Ecuación 3.2.1}$$

Los gráficos de Brønsted son relaciones lineales de energía libre y son un análisis clásico dentro de la fisicoquímica orgánica para obtener información sobre los mecanismos de reacción ya que permiten obtener información sobre cómo se comporta la rapidez de una reacción (energía de Gibbs de activación de la reacción) respecto a la variación en un parámetro termodinámico como es el pK_a del grupo saliente en la ruptura del éster o de un nucleófilo. Históricamente este tipo de correlaciones tienen su origen en las reacciones donde una base general cataliza la abstracción de protón ácido de un carbono, sin embargo, su utilidad en el examen de mecanismos de reacción de adición-eliminación de un nucleófilo a carbonilos radica en el valor de la pendiente β_{Nu} que se obtiene de las correlaciones como la indicada en la ecuación 3.2.1 ya que es indicativo del paso determinante de la rapidez de reacción.³⁵

En la ecuación 3.2.1 la pendiente β_{Nu} es una medida de la sensibilidad de la constante de rapidez del nucleófilo hacia la basicidad de este. Si bien una constante es un parámetro cinético (k_{Nu}) y el otro es termodinámico (pK_a), en sentido estricto ambas constantes están asociadas a una energía de Gibbs y esta ecuación correlaciona la energía de Gibbs de activación de la reacción (desde el estado basal hasta el estado de transición) y la energía de Gibbs de desprotonación del nucleófilo y por lo tanto representa una relación lineal de energía de Gibbs.¹⁸ El primer intento por tener una ecuación basada en dos parámetros para la nucleofilia fue propuesto por Swain y Scott³⁶, cuyo modelo propone una correlación entre nucleofilia, basicidad y polarizabilidad. A su vez, una medida indirecta de la polarizabilidad se puede obtener a partir del potencial de oxidación o del índice de refracción.²⁵ Posteriormente, en el trabajo seminal de Edward y Pearson enfocado en la elucidación de los factores que inciden en la nucleofilia de diversas moléculas hacia 4-

nitrofenil acetato, se plantea que los factores de mayor relevancia son basicidad, polarizabilidad, el tipo de centro electrofílico y la presencia de electrones no compartidos en posición alfa al átomo nucleofílico.³⁷

La polarizabilidad ha sido discutida en términos de la capacidad de un sistema para deformar su densidad electrónica como respuesta a un potencial externo.³⁷ Dicha capacidad, en términos de la reactividad nucleofílica aquí discutida, se traduce en la capacidad de un nucleófilo de interactuar con el centro electrofílico adicionalmente a los efectos electrostáticos que pueden estar involucrados en el ataque nucleofílico por un par de electrones

La ecuación 3.2.1 ha sido utilizada para estudiar la reactividad de distintos tipos de nucleófilos y de hecho, la conocida ecuación de Hammett es un caso especial de esta ecuación. El resultado esperado es una relación lineal con pendiente determinada β y una ordenada al origen que depende de la reacción específica. La Figura 3.2.1 ilustra lo anterior con un gráfico de Brønsted en el que se analiza la reactividad de una serie de nucleófilos, RO^- , hacia 4-nitrotiofenil acetato (PNTPA). En esta correlación se observa que las constantes relativas dependen principalmente de dos factores: la basicidad del anión y qué tan sensible es la constante de rapidez a los cambios en la basicidad que es lo que representa el coeficiente de Brønsted de la pendiente siempre y cuando el átomo donador y los efectos estéricos y de solvatación sean razonablemente constantes, y varía para diferentes familias de nucleófilos.

Así, en el caso ilustrado en la Figura 3.2.1, la pendiente $\beta_{\text{Nu}} = 0.73$ para nucleófilos RO^- , indica la sensibilidad de la rapidez de reacción de ruptura del éster PNTPA cuyo grupo saliente es 4-nitro tiofenol con $\text{p}K_{\text{a}} = 4.50$, hacia varios nucleófilos tipo RO^- de $\text{p}K_{\text{a}}$ variable, el cual ha sido interpretado en términos del mecanismo de adición-eliminación.³⁸ Este valor indica que la etapa determinante de la reacción es el ataque nucleofílico ya que la pendiente es cercana a 1 implicando una fuerte dependencia de la basicidad del nucleófilo, lo cual es congruente ya que la basicidad del nucleófilo tiene su mayor manifestación en la etapa del ataque nucleofílico. Este resultado es esperado en este caso ya que todos los nucleófilos RO^- utilizados en la Figura 3.2.1 son más básicos que el grupo saliente, 4-nitro tiofenol, y la disociación del intermediario tetraédrico mediante la expulsión del grupo saliente para generar el nucleófilo acetilado y el 4-nitro tiofenol debería ser la etapa más rápida de la reacción.

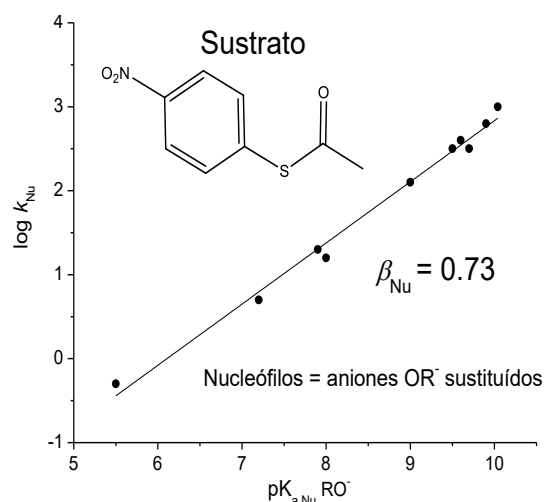


Figura. 3.2.1. Gráfico de Brønsted en función del pK_a de los nucleófilos para la ruptura de 4-nitro-tiofenil acetato (PNTPA) en agua a 25°C. ³⁸

Una forma distinta de abordar este tipo de correlaciones, aunque relacionada con la anterior, es realizar variaciones de grupo saliente en el sustrato y mantener el nucleófilo fijo, de manera que el gráfico de Brønsted esté en coordenadas $\log k_{Nu}$ vs $pK_{a, lg}$ (lg por sus siglas en inglés leaving group), por lo tanto, en este tipo de correlaciones en función del pK_a del grupo saliente, la pendiente de la correlación se indica como β_{lg} y sus valores se ubican en intervalos específicos que dependen del tipo de éster y nucleófilo que están involucrados en una relación de Brønsted. Es importante notar que la lógica de estos intervalos empíricos está en la relación entre los valores de pK_a del grupo saliente y del nucleófilo y por lo tanto involucra factores cinéticos y termodinámicos. Por ejemplo, es de esperar que la adición a un carbonilo de un nucleófilo con pK_a mayor al pK_a del grupo saliente vea limitada su rapidez únicamente por el valor de pK_a del nucleófilo. En cambio, si el valor de pK_a del grupo saliente es mayor al pK_a del nucleófilo, es de esperar que la ruptura del intermediario tetraédrico formado en la etapa de adición, sea el paso determinante de la rapidez de reacción pues intervienen factores termodinámicos que involucran la estabilidad de los productos formados.³⁹

Por ejemplo, en el gráfico de Brønsted de la Figura 3.2.2 se analiza la ruptura de una serie de *o*-nitro-benzoatos sustituidos en la posición 4 del grupo saliente utilizando OH^- como nucleófilo.⁴⁰ En lugar de emplearse el pK_a del nucleófilo, $pK_{a, Nu}$, la correlación está en función del pK_a del grupo saliente (*leaving group*), $pK_{a, lg}$.

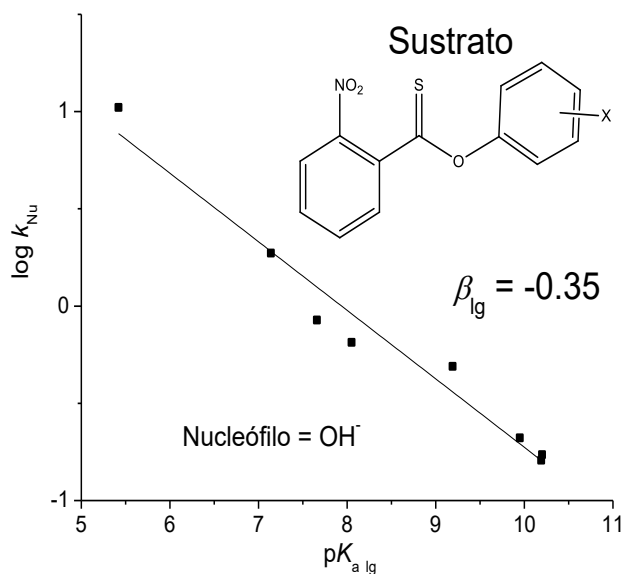


Figura. 3.2.2. Gráfico de Brønsted en función del $\text{p}K_{\text{a}}$ del grupo saliente para la hidrólisis alcalina de tionobenzoatos sustituidos en medio acuoso con 20% de DMSO y 25°C.⁴⁰ Los sustituyentes son $x = 4\text{-MeO}$, 4-Me , H , 3-COMe , 4-COMe , 4-CHO , 4-NO_2 , $3,4\text{-(NO}_2)_2$.

En la Figura 3.2.2, el gráfico de Brønsted para la hidrólisis alcalina de los *o*-nitro tionobenzoatos con diferentes sustituyentes en el grupo saliente, indica algo diferente al de la Figura 3.2.1, y es la dependencia de la constante de rapidez de la reacción respecto al $\text{p}K_{\text{a}}$ del grupo saliente. En este caso β_{lg} tiene un valor de -0.35 que indica una menor dependencia de la constante del nucleófilo, k_{Nu} , respecto al $\text{p}K_{\text{a}}$ del grupo saliente, lo cual es congruente porque todos los ésteres examinados en la Figura 3.2.2 tienen grupos salientes con menor basicidad que el nucleófilo OH^- y la expulsión del grupo saliente no debería ser la etapa limitante.

En general, estudios detallados sobre las reacciones de transferencia de acilo entre nucleófilos con átomos donadores de nitrógeno, azufre y oxígenos, han permitido establecer que cuando el nucleófilo y el grupo saliente tienen el mismo átomo nucleofílico, entonces el paso determinante de la rapidez está en función de los valores de $\text{p}K_{\text{a}}$ del grupo saliente y del nucleófilo.³⁸ Por ejemplo, se espera que el paso determinante de la reacción sea el ataque nucleofílico cuando el $\text{p}K_{\text{a}}$ del nucleófilo es mayor que el $\text{p}K_{\text{a}}$ del grupo saliente ($\text{p}K_{\text{aNu}} > \text{p}K_{\text{alg}}$) y en el caso opuesto, cuando $\text{p}K_{\text{alg}} > \text{p}K_{\text{aNu}}$, se espera que la disociación del intermediario tetraédrico o expulsión del grupo saliente sea el paso determinante de la reacción.

Los valores de β_{Nu} y β_{lg} en los gráficos de Brønsted tienen valores empíricos que están dentro de intervalos específicos dependiendo de la etapa limitante de la rapidez de reacción.^{38,41} La Tabla 3.2.1 muestra esos valores para los gráficos en función de $\text{p}K_{\text{aNu}}$ y $\text{p}K_{\text{a lg}}$.

Como puede observarse de los valores de la Tabla 3.2.1, los valores de β_{Nu} son positivos debido a que las velocidades de reacción aumentan conforme lo hace la basicidad ($\text{p}K_{\text{a}}$) del nucleófilo. Por otra parte, los valores de β_{lg} son negativos debido a que las velocidades de reacción disminuyen conforme aumenta la basicidad del grupo saliente en los ésteres.

Tabla 3.2.1. Intervalos para los valores de las pendientes (β) de los gráficos de Brønsted en función del paso determinante de la ruptura de ésteres cuando el nucleófilo y el grupo saliente tienen átomos donadores de oxígeno.

		Paso determinante de la reacción	
		ataque nucleofílico	expulsión grupo saliente
Gráfico en función de $\text{p}K_{\text{a Nu}}$	β_{Nu}	0.6 – 0.9	0.2 – 0.4
Gráfico en función de $\text{p}K_{\text{a lg}}$	β_{lg}	-0.2 – -0.4	-0.8 – -1.1

Aparentemente la relación de Brønsted sería lineal para todas las combinaciones de nucleófilos y electrófilos, pero, en algunos casos, los gráficos de Brønsted exhiben determinada curvatura a cierto valor de $\text{p}K_{\text{a}}$ ya sea del nucleófilo o del grupo saliente. Esto ha sido interpretado en términos de varios factores que deben ser estudiados en cada caso, por ejemplo, la fuerte solvatación de los nucleófilos en medio acuoso o cambios en la estructura del estado de transición de la reacción.^{41,42} Por ejemplo, la primera evidencia sobre los efectos de la solvatación de bases aniónicas que producen curvatura de los gráficos de Brønsted en función del $\text{p}K_{\text{a}}$ del nucleófilo, se reportó para la ruptura de NPA, DNPA, AMPP y PA hacia una serie de nucleófilos donadores de O; acetatos, fenóxidos y alcóxidos.⁴³ Como se observa en la Figura 3.2.2, la reactividad nucleofílica de alcoholatos básicos con valores de $\text{p}K_{\text{a}}$ entre 13 y 15.5 hacia estos sustratos exhibe un menor incremento conforme aumenta la basicidad, es decir disminuye la pendiente de β_{Nu} y se manifiesta como una curvatura del gráfico de Brønsted.

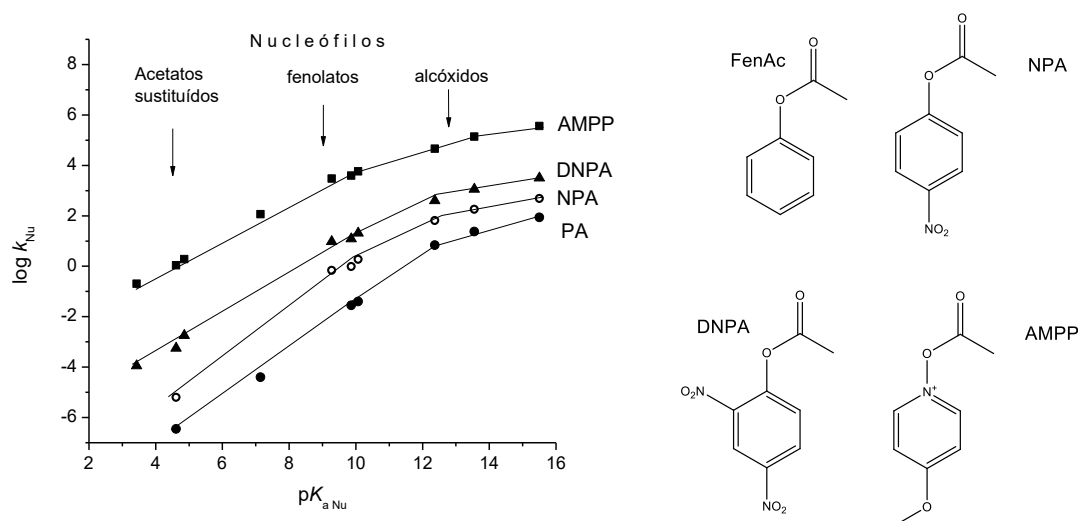


Fig. 3.2.2. Gráfico de Brønsted para la ruptura de FenAc (fenil acetato), NPA (4-nitrofenil acetato), DNPA (2,4-dinitrofenil acetato) y AMPP (1-acetoxi-4-metoxipiridinio) por nucleófilos donadores de O, medio acuoso, 25°C y fuerza iónica 1 M.⁴³

La curvatura de estos gráficos de Brønsted (disminución de β_{Nu} conforme aumenta el pK_a de los nucleófilos) depende únicamente de la basicidad de los nucleófilos y no muestra dependencia con el tipo de sustrato usado, es decir, no depende del ΔG° de la reacción.^{41,43} Esto se interpreta como una mayor solvatación en medio acuoso de los nucleófilos más básicos que se ven energéticamente impedidos a participar en los estados de transición del ataque nucleofílico ya que antes de poder realizar el ataque nucleofílico, deben desolvatarse, descartando así que la curvatura se pudiera deber a un posible cambio en el mecanismo de reacción o en el estado de transición.

Otro tipo de comportamiento fuera de la linealidad en los gráficos de Brønsted se da cuando se observa que un nucleófilo determinado exhibe un valor de reactividad nucleofílica por encima del valor que se esperaría para su valor de pK_a dentro de una correlación de Brønsted, y el punto de pK_a y k_{Nu} para ese nucleófilo queda fuera de la correlación. Este tipo de anomalías dio origen al descubrimiento del efecto alfa y en consecuencia a los α -nucleófilos. Por ejemplo, en la Figura 3.2.3 se ilustra este fenómeno en un gráfico de Brønsted en el que se comparan las constantes de varios nucleófilos en la ruptura de NPA.²⁵ Se puede observar que la reactividad de los aniones peróxido, ROO^- , el anión de la hidroxilamina, NH_2OH^- , y los aniones oximato, hipoclorito y nitrito, exhiben una mayor reactividad que otros nucleófilos de basicidad similar. La diferencia fundamental entre estos nucleófilos y el resto tiene que ver con su estructura ya que, en el átomo

adyacente al centro nucleofílico, el átomo en posición α , se observa la presencia de pares de electrones no compartidos.

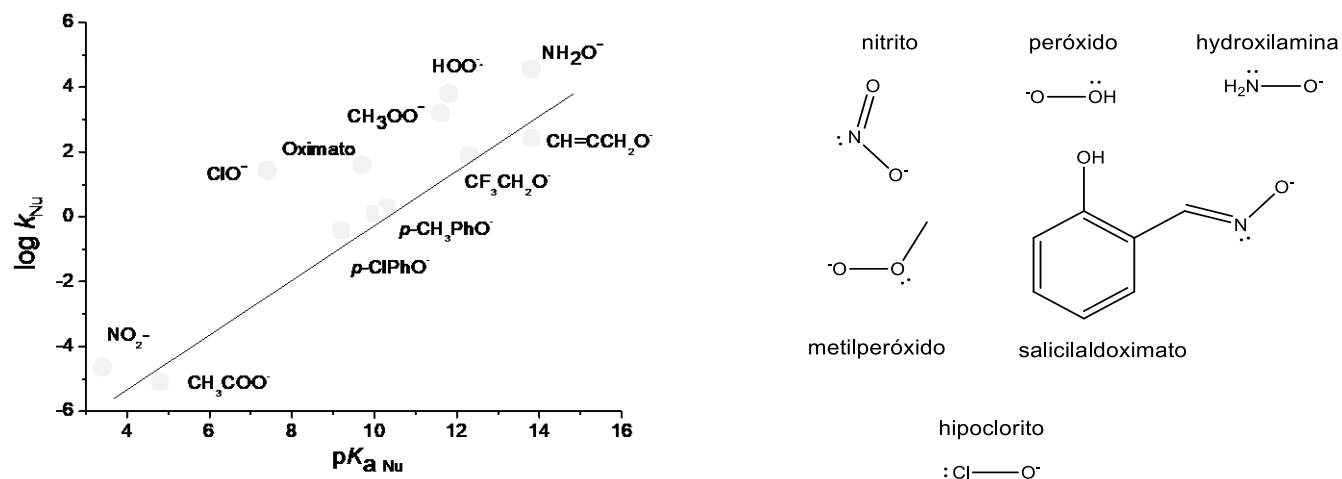


Fig 3.2.3 Gráfico de Brønsted para la ruptura de NPA por nucleófilos donadores de O como fenolatos y alcóxidos (cuadrados) y nucleófilos más reactivos: peróxidos, oximato, nitrito, salicilaldoximato e hidroxilamina (círculos), medio acuoso y 25°.⁴⁴

La mayor diferencia en reactividad exhibida por estos α -nucleófilos se observa cuando se compara con la reactividad de fenolatos sustituidos y debido a ello se señaló que la resonancia en estos aniones puede contribuir a una disminución de su reactividad nucleofílica, produciendo una falsa asignación del efecto alfa. Sin embargo, se ha demostrado que la reactividad de fenolatos y alcóxidos fluorados ante NPA es prácticamente igual si comparan especies con pK_a similar, descartando así que la reactividad de los fenolatos sea afectada por efectos de resonancia con el anillo aromático.⁴¹

En este trabajo se emplearon como nucleófilos aniones oximato, las bases conjugadas de las oximas, que por sus características estructurales (par de electrones no compartido en posición alfa) y funcionales (mayor nucleofilia que otros nucleófilos aniónicos de pK_a similar) se consideran α -nucleófilos.

3.3 Oximas

El grupo funcional oxima, $R_1R_2C=N-OH$, usualmente es sintetizado a partir de la adición de hidroxilamina a un compuesto carbonílico (cetona o aldehído). El pK_a en agua del grupo oxima suele estar entre 8 y 13 dependiendo de los sustituyentes R_1 y R_2 por lo que su desprotonación en medio acuoso para generar el anión oximato ocurre a valores de pH básicos. Un grupo de oximas que ha recibido particular atención son las piridín-oximas debido a su amplio uso como intermediarios sintéticos, agentes nucleofílicos y sus potenciales propiedades terapéuticas en la reactivación de la enzima acetilcolinesterasa cuando queda inactiva por fosforilación.

Estudios previos de la reactividad esterolítica de oximatos en agua con valores de pK_a entre 8 y 12, muestran que este grupo de nucleófilos se comportan como alfa-nucleófilos hacia la ruptura de 4-nitrofenilacetato (NPA) y ésteres fosfato.^{11,12,45} En la Figura 3.3.1 se comparan en un gráfico de Brønsted para la ruptura de NPA, una serie de nucleófilos oximato con otros nucleófilos RO^- (fenolatos y alcóxidos), comparación que ha jugado un papel fundamental en el estudio de la reactividad nucleofílica de los oximatos como se discute a continuación.¹¹ En el Esquema 3.3.1 se muestran las estructuras de algunas oximas utilizadas para construir el gráfico de la Figura 3.3.1.

La primera característica evidente de la Figura 3.3.1 es que los oximatos exhiben mayor reactividad nucleofílica que los nucleófilos RO^- a pesar de que son nucleófilos con valores de pK_a similar. Esta desviación positiva en las coordenadas de Brønsted de los oximatos representó el punto de partida para considerarlos α -nucleófilos. La segunda característica principal es la curvatura de las coordenadas de Brønsted de los oximatos a partir de pK_a 8.5, que representa la nivelación de la reactividad nucleofílica de los oximatos en agua, ya que se observa un valor límite alrededor de $k_{Nu} = 80 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ independientemente del incremento de su basicidad.

Esta nivelación de la reactividad para los oximatos básicos también se ha observado cuando se emplean ésteres fosfato como sustratos, lo cual ha sido señalado como una limitación en la búsqueda de oximatos que funcionen como reactivadores de la acetilcolinesterasa fosforilada.¹² En la ruptura de triésteres fosfato con oximas también se observan gráficos de Brønsted no lineales ($\log k_{Nu}$ vs. pK_a del nucleófilo).⁴⁵ Por ejemplo, las constantes de rapidez de segundo orden para la ruptura de paraoxon, k_{Nu} , no dependen de la basicidad de la oxima cuando el pK_a es mayor a 8, y la reactividad se nivela a un valor cercano a $0.01 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, y como se mencionó

anteriormente, este comportamiento se debe a una fuerte solvatación para los nucleófilos más básicos.⁴⁶

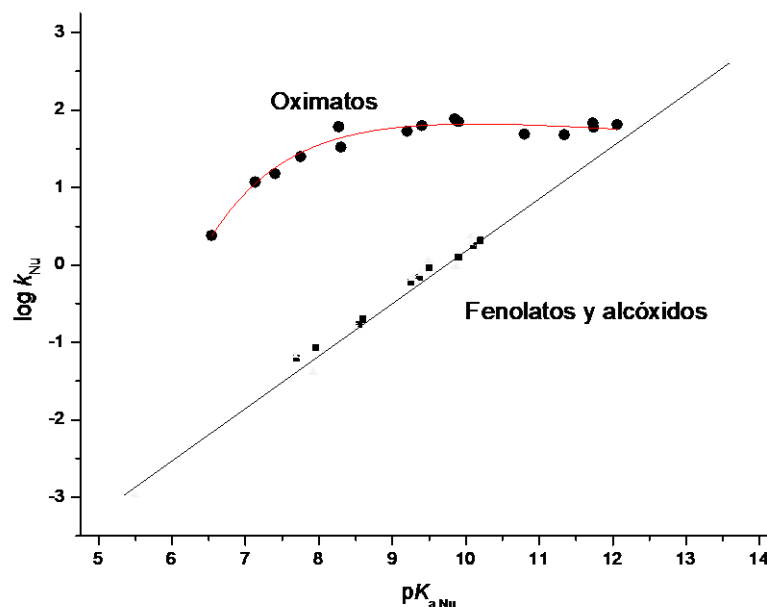
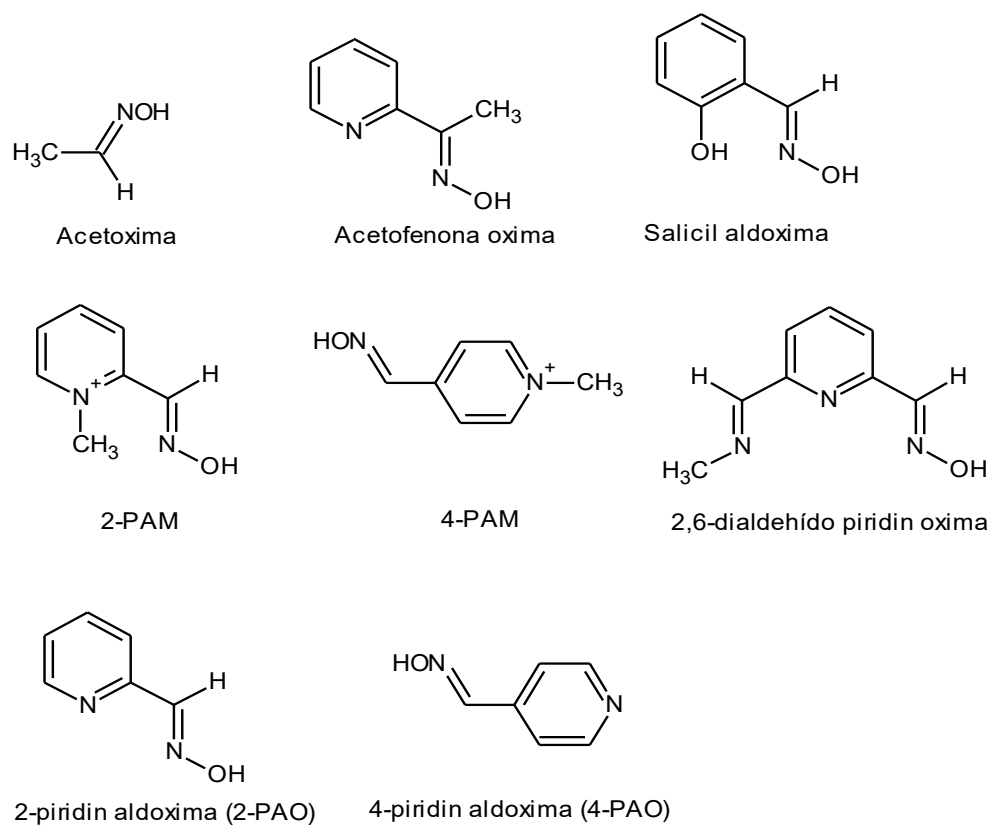


Fig. 3.3.1. Gráfico de Brønsted ($\log k_{Nu}$ vs pK_a) para la ruptura de NPA por fenolatos y oximatos en agua y 25°C.



Esquema 3.3.1. Estructuras representativas de piridín oximas de la Figura 3.3.1

La Figura 3.3.2 muestra un gráfico de Brønsted ($\log k_{Nu}$ vs. pK_a del nucleófilo) para aniones oximato en una mezcla acuosa de un disolvente aprótico, 70% DMSO.⁴⁷ La nivelación de la reactividad observada en medio acuoso desaparece en este medio con un alto contenido de DMSO, de modo que el gráfico de Brønsted recupera la linealidad que se esperaría observar en ausencia de efectos de solvatación.

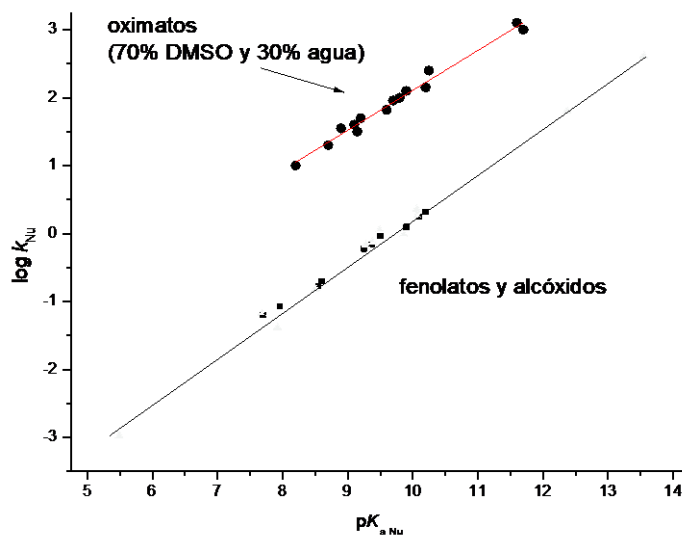


Fig. 3.3.2. Gráfico de Brønsted ($\log k_{Nu}$ vs pK_a) para la ruptura de NPA con fenolatos, alcóxidos y los oximatos de la Figura 3.3.1 en un medio acuoso con 70% DMSO y 25°C.⁴⁷

Los efectos de solvatación en los oximatos han sido discutidos en el contexto de una teoría más general conocida como “principio de sincronización no perfecta” o principio de Bernasconi.¹³ En esta teoría se discute el efecto en la reactividad de la desincronización de dos eventos o procesos que al no coincidir de manera sincrónica en una etapa de la reacción producen una disminución en la rapidez de reacción. En el caso de los oximatos, la desincronización entre la desolvatación del nucleófilo previa al ataque nucleofílico y propiamente el ataque nucleofílico, se traduce como desbalances solvatacionales, lo que implica que, en el estado de transición posterior al ataque nucleofílico de los oximatos hacia los ésteres, el grado de formación del nuevo enlace es mayor que el grado de desolvatación de los aniones oximato. Por lo tanto, para los aniones oximatos más básicos la nivelación observada en la Figura 3.3.1 se puede interpretar cualitativamente con la ecuación ecuación 3.3.1.⁴⁷

$$\Delta \log k = (\alpha_{des} - \beta) \log K_{des}$$

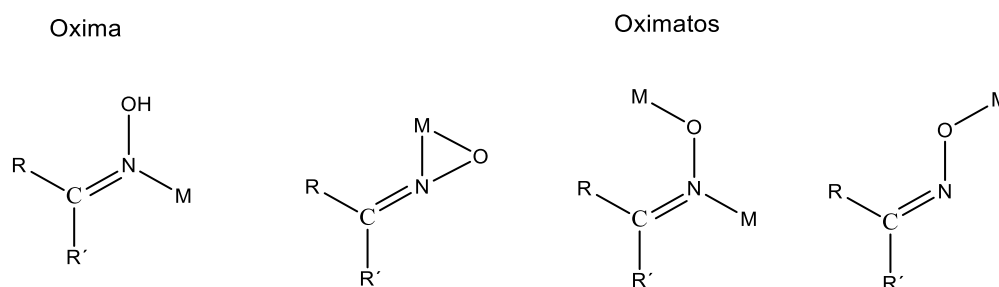
Ecuación 3.3.1

La ecuación 3.3.1 indica que la variación de la constante de nucleofilia está determinada por dos contribuciones, K_{des} y $(\alpha_{des} - \beta_{nuc})$. K_{des} es una constante hipotética de desolvatación, β_{nu} es la pendiente del gráfico de Brønsted interpretada como el grado de formación del enlace en el estado de transición y α_{des} es el grado de desolvatación en el estado de transición de modo que para que $\Delta \log k$ en la ecuación 3.3.1 es negativo y aparezca la curvatura en el gráfico de Brønsted, es necesario que el grado de desolvatación en el estado de transición sea mayor a β_{Nu} , tal como sucede con los oximatos más básicos debido a los mayores requerimientos energéticos para su desolvatación en agua.

Aunque esta interpretación en términos cinéticos y del estado de transición ha sido generalmente aceptada para explicar la nivelación de la reactividad de los oximatos, no es claro si los efectos en el estado basal tienen alguna contribución adicional, como por ejemplo la contribución termodinámica de los efectos de solvatación en el estado basal en el efecto alfa mostrado por los oximatos.^{15,48,49} De modo que, probablemente, es la interrelación de estos factores, tanto en el estado de transición como en el estado basal lo que determina en conjunto la reactividad de estos aniones. Sin embargo, el hecho de que la nivelación de la reactividad desaparezca en medios con alta composición de DMSO, indica que los desbalances solvatacionales en este medio se eliminan como resultado de la menor solvatación de los oximatos en dicho medio.

3.4. Complejos metálicos de las oximas y su reactividad ante ésteres

En general, las oximas forman complejos metálicos estables con metales de transición divalentes como Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Co^{2+} , etc. Los principales modos de coordinación de las oximas y oximatos con metales se muestran en el Esquema 3.4.1.⁵⁰

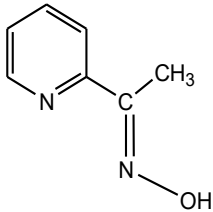
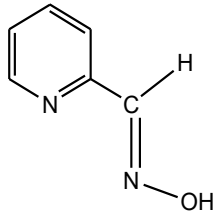


Esquema 3.4.1. Algunas formas de coordinación de oximas y oximatos a cationes metálicos de transición M^{2+} .⁵⁰

Es bien aceptado que la coordinación de las oximas a un catión metálico tiene el efecto de disminuir su valor de pK_a , dicha disminución en los casos en que se ha estudiado resulta ser entre 2 y 7 unidades dependiendo de la identidad del catión metálico.^{15,17,51-54} En el caso específico de los complejos metálicos cuya reactividad ha sido medida, se han reportado diferentes tendencias en su reactividad, principalmente hacia NPA, con diferentes cationes metálicos y oximas. Por ejemplo, se ha reportado que la coordinación de la 2-piridinacetoxima a Zn^{2+} reduce el pK_a de 10.4 a 7.0 al mismo tiempo que el complejo tiene una reactividad 20 veces mayor que la del anión oximato libre con lo que no solamente se tiene un “efecto catalítico” debido al aumento de la fracción del anión oximato libre sino además ésta tiene una mayor reactividad.⁵¹ El incremento en la reactividad de este sistema y otros similares, es pequeño, de 2-20 veces, y causó muchas dudas al respecto.

La Tabla 3.4.1 muestra comparativamente los valores de pK_a y de reactividad ante NPA para el ligante libre y coordinado a Zn^{2+} y Cu^{2+} .

Tabla 3.4.1. Valores de pK_a y constantes de nucleofilia $k / M^{-1}s^{-1}$ hacia NPA para los aniones oximato de la 2-piridinaldoxima y la 2-acetilpiridinoxima, y de sus complejos con Cu^{2+} y Zn^{2+} .^{51,52}

		
	2-acetilpiridínoxima	piridíndoxima
$pK_{a\ LH}$	10.8	10.0
$pK_{a\ ZnLH}$	7.0	6.5
$pK_{a\ CuLH}$	3.5	3.2
$k_{(L^-)} / M^{-1}s^{-1}$	22	45
$k_{(ZnL^+)} / M^{-1}s^{-1}$	400	10
$k_{(CuL^+)} / M^{-1}s^{-1}$	0.2	n.d.

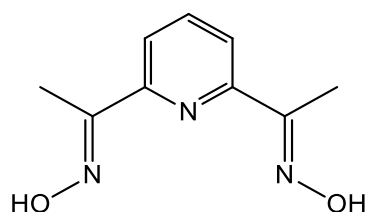
En estos primeros estudios, la explicación que se dio al aumento de la reactividad al coordinarse al Zn^{2+} , fue en términos de un incremento de la fracción desprotonada de la oxima a menores valores de pH, en consonancia con los mecanismos enzimáticos en metaloenzimas en los cuales

se sabía que un residuo nucleofílico se desprotonaba a menores valores de pH, lo que indica, que su valor de pK_a cambia por efecto del catión metálico. El descubrimiento de que la coordinación a Zn^{2+} resulta en un incremento de la reactividad, si bien un incremento moderado, subrayó el hecho de que la estructura del ligante y el catión metálico empleado juegan un papel importante y no comprendido.

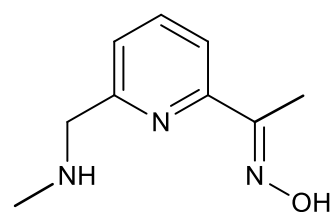
Posteriormente, hubo reportes de complejos metal-oximato en los que las constantes velocidad de segundo orden alcanzaban valores hasta de $400-500 M^{-1}s^{-1}$ mientras que la reactividad límite de los aniones oximato es alrededor de $100 M^{-1}s^{-1}$. En estos estudios están por ejemplo los de Mancin,¹⁵ Suh,^{53,55} y también de nuestro grupo de trabajo,¹⁶ para otras piridin-oximas. La Tabla 3.4.2 resume los ligantes, sus complejos y su reactividad que han resultado relevantes a este respecto. Vale la pena notar que las oximas listadas en la Tabla 3.4.2 tienen un valor de pK_a que está dentro del intervalo de nivelación de la reactividad nucleofílica que se discutió con la Figura 3.3.1 y que la estructura del ligante es un factor considerable en la modulación de la reactividad de los complejos metal-oximato, ya que ambos ligantes son muy similares.

Por ejemplo, en **HOx** el grupo oxima tiene un pK_a de 11.1 y una constante nucleofílica de 45 y al coordinarse con Cu^{2+} y Ni^{2+} , el pK_a disminuye respectivamente a 4.4 y 6.9 $M^{-1}s^{-1}$, mientras que la constante de segundo orden para estos complejos es respectivamente 0 y 0.2 $M^{-1}s^{-1}$, de donde puede verse que estos cationes son ácidos de Lewis muy fuertes y sustraen tanta densidad electrónica que el anión oximato ya no es un buen nucleófilo. Sin embargo, hay casos opuestos en los que se ha reportado que la coordinación con algunos cationes metálicos de ciertas oximas permiten que los complejos metal-oximato sean nucleófilos más fuertes a menores valores de pH.

Tabla 3.4.2. Valores de pK_a y constantes de nucleofilia $k_{Nu} / M^{-1}s^{-1}$ hacia NPA para los complejos oximato de **H₂OXDAP** y **HOx**, n.d. = no disponible.



H₂OXDAP



HOx

pK_{aHL}	11.3	11.1
$k_L / M^{-1}s^{-1}$	130	45
$pK_{a ZnLH}$	6.0	7.8
$k_{ZnL} / M^{-1}s^{-1}$	53.5	7.1
$pK_{a PbLH}$	6.4	n.d.
$k_{PbL} / M^{-1}s^{-1}$	207	n.d.
$pK_{a MnLH}$	7.0	n.d.
$k_{MnL^+} / M^{-1}s^{-1}$	283	n.d.
$pK_{a CdLH}$	7.1	n.d.
$k_{CdL} / M^{-1}s^{-1}$	518	n.d.
$pK_{a Ni}$	n.d.	6.9
$k_{NiL} / M^{-1}s^{-1}$	n.d.	0.2
$pK_{a CuL}$	n.d.	4.4

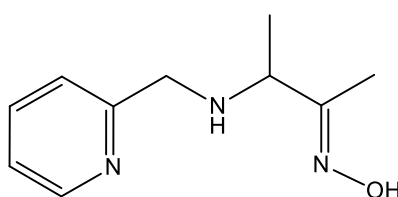
En principio, el incremento en la constante nucleofílica de segundo orden no es algo esperado, ya que se trata de un efecto catalítico que indica que el efecto del catión metálico no es únicamente disminuir el valor de pK_a de la función oxima. Si el papel del catión estuviese limitado a la disminución del pK_a de la oxima, entonces sólo observaríamos que la reactividad aumenta a menores valores de pH debido al incremento de la fracción de oximato presente, pero las constantes de nucleofilia de segundo orden deberían ser todas menores a las del oximato libre, ya que se espera que la coordinación al catión metálico con los electrones del átomo α de lugar, por un lado a la eliminación del efecto alfa, y por otro una disminución en la basicidad del oximato y por lo tanto la nucleofilia ($k_{Nu} / M^{-1}s^{-1}$). Sin embargo, aunque no era claro si en los complejo

metal-oximato se conservaba el efecto alfa tal como las oximas, ya no había duda de que era posible tener complejos metal-oximato mucho más reactivos que los aniones oximato libres.

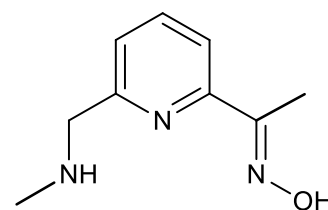
Así, dado que las constantes de nucleofilia de segundo orden de los complejos metálicos son superiores a la de los oximatos libres para estos ligantes, es necesario pensar que existe una contribución adicional por parte del catión metálico que no se limita a la disminución del pK_a de las oximas. Estos resultados fueron alentadores ya que, siendo muy reactivos, quizá podrían tener reactividad ante ésteres fosfato, y por lo tanto tener aplicaciones prácticas, por ejemplo, ser potenciales reactivadores de la enzima acetilcolinesterasa.

Posteriormente, nosotros reportamos el estudio de la reactividad nucleofílica del ligante **HOxAPy** y sus complejos con Cd^{2+} y Zn^{2+} , ver Tabla 3.4.3.¹⁷ Encontramos que este ligante forma los complejos metálicos con mayor reactividad esterolítica ante NPA. Este ligante y sus complejos 1:1 son estructuralmente muy similares a los del ligante **HOx**, en **HOxAPy** el grupo oxima es separado del anillo piridina por el sustituyente 6-aminometil en el ligante **HOx**, sin embargo, la reactividad de los complejos de Zn^{2+} de estos ligantes es muy diferente, a pesar de que el pK_a de los complejos sólo difiere en 0.4 unidades. Por lo que, los factores señalados para las oximas de solvatación, termodinámicos y cinéticos también deben jugar un papel relevante en la reactividad de los complejos metal-oximato y resultan interesantes de investigar.

Tabla 3.4.3 Valores de pK_a y constantes de segundo orden ($k / M^{-1}s^{-1}$) hacia NPA para los ligantes y complejos metálicos de **HOxAPy** y **HOx**, n.d. = no disponible.^{15,56}



HOxAPy



HOx

$pK_{a\ LH}$	11.74	11.3
$k_{L^-} (M^{-1} s^{-1})$	60	45
$pK_{a\ ZnLH}$	8.2	7.8
$k_{ZnL(OH)} (M^{-1} s^{-1})$	8700	7.1
$pK_{a\ CdLH}$	9.4	n.d
$k_{(CdL)}$	10900	n.d

Posteriormente realizamos la extensión del análisis de la reactividad de los complejos con Zn^{2+} y Cd^{2+} de **HOxAPy** hacia una serie de 9 ésteres fenil acetato ya que el sustrato NPA tiene un muy buen grupo saliente y su hidrólisis está favorecida por ello, lo que no sucede con otros grupos salientes.⁵⁷ Se determinaron las constantes de nucleofilia de segundo orden de cada complejo ($k_{\text{Nu}} / \text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$) y los resultados fueron analizados con los gráficos de Brønsted para cada especie reactiva en función del $\text{p}K_{\text{a}}$ del grupo saliente en cada éster. Los resultados más relevantes que se derivan de la Figura 3.4.1, son, primero la reactividad del oximato libre de HOxAPy, que al exhibir una pendiente $\beta_{\text{lg}} = -0.29$ en el gráfico de Brønsted, es posible establecer que el paso determinante de la reacción en la ruptura de los ésteres fenil acetato es el ataque nucleofílico, de acuerdo con los valores de la Tabla 3.2.1. En segundo lugar, al comparar la reactividad del oximato libre con la de sus complejos de Zn^{2+} y Cd^{2+} , esta última supera entre 2 y 3 órdenes de magnitud a la del oximato.

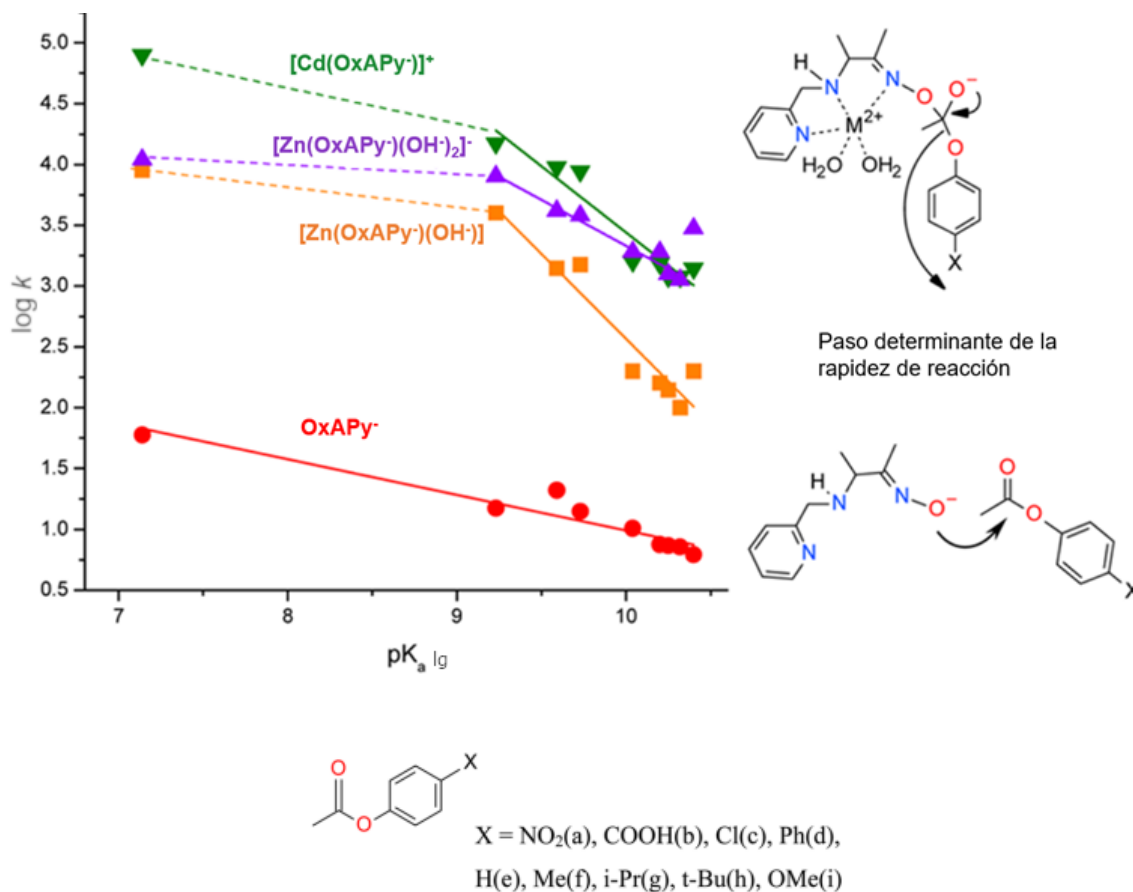


Fig 3.4.1. Gráficos de Brønsted ($\log k_{\text{Nu}}$ vs $\text{p}K_{\text{a}}$ grupo saliente) de la ruptura catalítica de los ésteres fenil acetato para el oximato del ligante **HOxAPy** y sus complejos metálicos con Cd^{2+} y Zn^{2+} .⁵⁷

Al analizar la reactividad de los complejos se observa un abrupto cambio de pendiente para los sustratos con valores de pK_a de grupo saliente más básicos. En esta zona se calcularon pendiente β_g -0.76, -1.4 y -1.1 para los complejos $[Zn(OxAPy^-)(OH^-)]$, $[Zn(OxAPy^-)(OH)_2]^-$ y $[Cd(OxAPy^-)]^+$ respectivamente. Estos valores indican que el paso determinante para los complejos metal-oximato es la expulsión del grupo saliente. Este cambio, en conjunto con la mayor reactividad de los complejos, fue interpretado en términos de la eliminación de los efectos de solvatación del complejo metal-oximato en disolución acuosa por coordinación del grupo oxima al metal. Por su parte, el cambio en la etapa limitante de la rapidez de reacción con los complejos vuelve a su vez menos importantes los efectos de solvatación en la etapa del ataque nucleofílico.

Adicionalmente, en este estudio encontramos que los complejos catalizan la ruptura de varios equivalentes de los ésteres fenil acetato, por lo tanto, operan en régimen catalítico de acuerdo con la Figura 3.4.2.

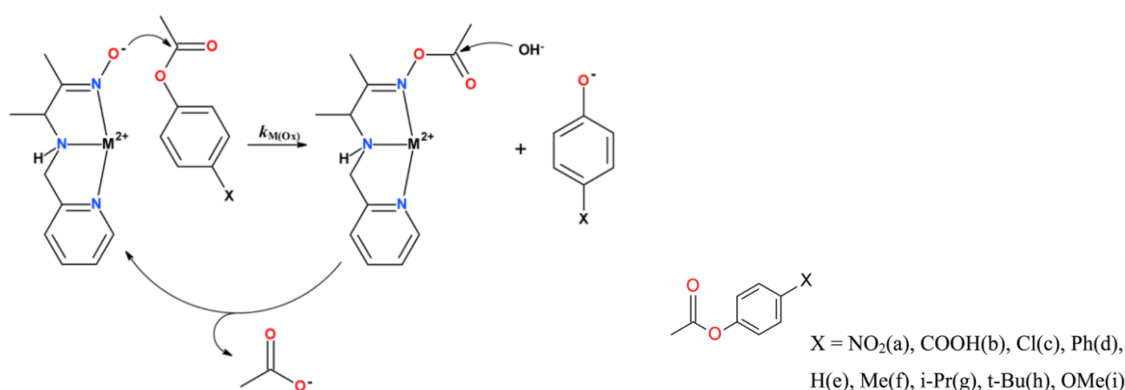


Figura 3.4.2 Mecanismo de la ruptura catalítica de los ésteres fenil acetato por los complejos metálicos de HOxAPy con Cd^{2+} y Zn^{2+} .

Por ejemplo, en la Figura 3.4.3 se muestra que a pH 9 se produce la ruptura de 65 equivalentes de 4-metoxi fenil acetato con los complejos de Zn^{2+} y de 25 equivalentes con el complejo de Cd^{2+} , por lo que los complejos deben funcionar en forma catalítica.

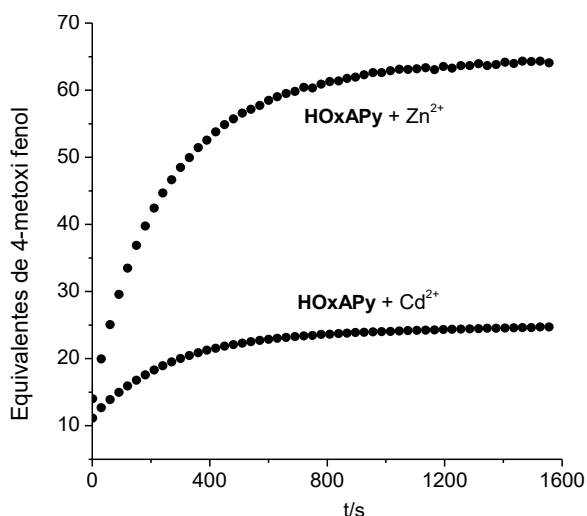


Fig. 3.4.3 Ruptura de 4-metoxi fenilacetato 1 mM en presencia de **HOxAPy** y Zn^{2+} o Cd^{2+} cuya concentración inicial es 0.01 mM (100 veces menor), medio acuoso, pH 9.0 y 25 °C.

También se observa que el número de equivalentes hidrolizados se incrementa con el pH debido a que la etapa de desacilación depende de la concentración de OH^- de la disolución; por ello, a pH neutro se observa que los complejos dejan de operar en régimen catalítico ya que el ligante acetilado forma complejos metálicos menos estables que el ligante neutro o en su forma aniónica con lo que la concentración de los complejos decrece con el tiempo a pH neutro.

Los complejos de Zn^{2+} y de Cd^{2+} que se forman en disolución a las condiciones empleadas en los estudios cinéticos tienen estequiometría 1:1 M:L ya sea con el ligante protonado o desprotonado y en el caso de Cd^{2+} sólo hay una especie activa, $[Cd(OxAPy)]^+$.

Sin embargo, en el caso de Zn^{2+} esta especie no se forma, sino que se forman hidroxocomplejos, $[Zn(OxAPy)(OH)_n]$. La correcta especiación de los complejos de Zn^{2+} y asignación de la reactividad individual a los complejos mixtos metal-hidroxo-oximato de zinc forma parte de los estudios en el presente trabajo, por lo que se detalla en la sección de resultados, ya que es posible la sucesiva desprotonación de moléculas de agua coordinadas al Zn^{2+} , además de la oxima; estos complejos mixtos son responsables de un aumento importante de la reactividad de este sistema a valores de pH por arriba de 9.

En resumen, los estudios cinéticos de reactividad y de equilibrios en disolución de los complejos de **HOxAPy** con zinc y cadmio subrayó el hecho previamente observado de la importancia de la estructura del ligante en la modulación de la reactividad nucleofílica de estos complejos. La explicación de este comportamiento no es evidente ya que no existen más sistemas de este tipo

con los cuales se pueda realizar un análisis más completo y no es claro si la eliminación de los desbalances solvataciones en el oximato debido al metal en los complejos es suficiente para explicar los enormes efectos observados en la reactividad.

Otra cuestión importante es la relativa al efecto alfa. Si bien los oximatos son considerados alfa nucleófilos por exhibir mayor reactividad que otros nucleófilos de pK_a similar y tener un par de electrones en posición alfa al centro nucleofílico, es evidente que la coordinación a un catión metálico hace que este par de electrones no esté libre en los complejos. Por lo tanto, el hecho de que los complejos exhiban mayor reactividad nucleofílica que los oximatos en los gráficos de Brønsted necesita explicarse también en términos del efecto alfa (desviación positiva en coordenadas de Brønsted) que exhiben los complejos respecto a los oximatos no coordinados.

Dado lo anterior, en este proyecto se propone la obtención de cuatro nuevos ligantes, **L1-L4**, que son variaciones estructurales del ligante **HOxAPy** en la parte alifática de este ligante. Por lo tanto, podemos esperar que tales variaciones no produzcan efectos grandes en la reactividad catalítica de los complejos metal-oximato que se formen, ya que las variaciones de la estructura alifática difícilmente producirán algún efecto electrónico en la catálisis distinto al del ligante **HOxAPy** en sus complejos.

Por otra parte, podemos esperar que los complejos formados con Zn^{2+} y Cd^{2+} con estos nuevos ligantes, exhiban propiedades diferentes en su acidez y estabilidad, lo cual tendrá un impacto directo en la especiación en disolución acuosa y, por lo tanto, en los intervalos de pH para la actividad catalítica ante los diferentes sustratos utilizados. Es decir, las variaciones estructurales propuestas en este trabajo se dirigen principalmente a la modificación de la estabilidad de los complejos formados y con ello seguramente se modificarán las secuencias de desprotonación en los complejos metal-oximato.

Adicionalmente, incrementar la estabilidad de los complejos metal-oximato también permitirá obtener un mayor número de ciclos catalíticos.

Concretamente, con los ligantes **L1-L4** se pretende cubrir los siguientes aspectos en los complejos metal-oximato con Zn^{2+} y Cd^{2+} .

- a) Con **L1** y **L2**, dos ligantes que permitan incrementar, de 5 a 6 miembros, los ciclos que forman el ligante oximato con el catión metálico, antes y después de la amina del ligante, y evaluar cómo se modifica la estabilidad y acidez de estos complejos metal-oximato y su reactividad hacia ésteres carboxílicos y fosfato. Estas modificaciones pueden modificar la acidez del grupo oxima coordinado y la de las moléculas de agua coordinadas al catión metálico respecto a lo que ya hemos estudiado con los complejos de **HOxAPy**.
- b) Con **L3**, un ligante con un grupo donador amina adicional en el anillo de la piridina que permita incrementar la estabilidad de los complejos metal-oximato para evitar la precipitación del hidróxido metálico a pH básico. Dicha estabilidad también podría incrementar el número de ciclos catalíticos (número de recambio) ante los sustratos a emplear.
- c) Con **L4**, un ligante en el que el anillo de piridina sea reemplazado por el de imidazol, primero porque la gran mayoría de oximas estudiadas en la literatura son basadas en grupo piridina y se desconoce como afecta otro grupo aromático a la reactividad y segundo por la similitud con los residuos de histidina que se coordinan a zinc en las enzimas hidrolíticas naturales.

Con los estudios cinéticos y de especiación que se realizarán en este trabajo, podremos saber si las variaciones estructurales aquí propuestas producen únicamente efectos en la estabilidad y acidez de las especies reactivas o si también influyen en el papel que tiene el catión metálico en el complejo para producir efectos catalíticos en la ruptura de los ésteres fenilcarboxílicos y triésteres fosfato.

4 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

4.1 Hipótesis

Las variaciones estructurales en la estructura alifática de **HOxAPy** no producirán efectos electrónicos que afecten sustancialmente la actividad catalítica de los complejos metal-oximato. Es más razonable que las variaciones estructurales tengan un impacto en la estabilidad y acidez de los complejos formados y por lo tanto en los intervalos de pH en que los complejos son activos.

La estructura del ligante también puede influir en los efectos producidos por el catión metálico, por lo tanto se espera que el conjunto de datos de nucleofilia nos permita realizar un análisis detallado del papel del catión metálico en el mecanismo de la reacción de hidrólisis catalítica y establecer si su papel principal es la eliminación del desbalance solvatacional de este tipo de complejos en agua o si existe algún otro tipo de contribución que pueda ser aprovechada para el diseño racional de otros ligantes y complejos catalíticos.

4.2 Objetivos generales

Aportar información relevante respecto a la relación entre la estructura del ligante, estabilidad, basicidad, reactividad esterolítica y capacidad catalítica de cada especie oximato y complejo metal-oximato que se forma en disolución acuosa en función del pH, concentración y proporción metal:ligante al emplear ligantes oxima polidentados.

4.3 Objetivos específicos

- 1) Hacer estudios detallados en disolución acuosa, cinéticos y de especiación, para el ligante **HOxAPy** y sus complejos metálicos con Zn^{2+} y Cd^{2+} incluyendo, además de ésteres carboxílicos, triésteres fosfato como sustratos.
- 2) Sintetizar y caracterizar cuatro nuevos ligantes oxima polidentados (**L1-L4**), estructuralmente similares al ligante **HOxAPy**.
- 3) Realizar estudios cinéticos detallados de la reactividad esterolítica de los 4 ligantes en presencia y ausencia de Zn^{2+} y Cd^{2+} , empleando como sustratos 9 ésteres de ácidos fenil

carboxílicos con diferente grado de activación y valores de pK_a del grupo saliente y 5 ésteres fosfatos.

4) Determinar los valores de pK_a y las constantes de estabilidad de cada nuevo ligante con Zn^{2+} y Cd^{2+} .

5) Analizar la reactividad observada en función de las especies presentes en disolución, asignar la reactividad a las especies individuales e interpretar la reactividad esterolítica en función de la estructura del ligante, del catión metálico empleado y de los complejos metal-oximato que se forman en disolución acuosa.

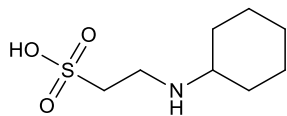
5. METODOLOGÍA

5.1 Reactivos

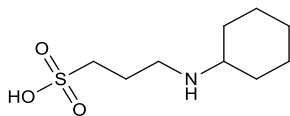
Sales metálicas, ácidos, bases e indicadores

$Zn(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$	Perclorato de zinc hexahidratado, Aldrich (97 %)
$Cd(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$	Nitrato de cadmio hidratado, Aldrich (97 %)
NaCl	Cloruro de sodio, J. T. Baker (98%)
NaClO ₄	Perclorato de sodio, Aldrich (97%)
$K_3Fe(CN)_6$	Ferricianuro de potasio
NaOH	Hidróxido de sodio, Meyer (97%)
Biftalato de potasio	Aldrich (99.5%)
NH ₄ OH	Hidróxido de amonio 34% m/m, J. T. Baker
HCl	Ácido clorhídrico 36% (m/m), J. T. Baker
AcOH	Ácido acético glacial, J. T. Baker
Fenolftaleína	Aldrich (98%)
Negro de eriocromo T	Aldrich (97%)
4-aminoantipirina	Aldrich (98%)

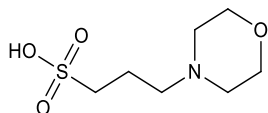
Amortiguadores de pH no coordinantes



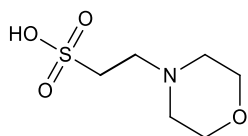
CHES, pH: 8.6 a 10, Aldrich (98%)



CAPS, pH: 9.7 a 11.1, Aldrich (98%)



MOPS, pH: 7 a 8.5, Aldrich (98%)

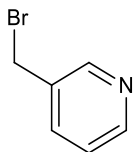


MES, pH: 6.1 a 7.5, Aldrich (98%)

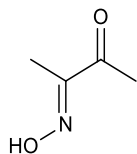
Disolventes

Se emplearon los siguientes disolventes con grado reactivo de la marca J. T.Baker o Sigma-Aldrich; metanol y etanol absolutos, éter diisopropílico, diclorometano, cloroformo, acetato de etilo y dioxano. Los disolventes deuterados ocupados fueron DMSO-d₆ y CD₃Cl Sigma-Aldrich (99% D + 1 % v/v TMS).

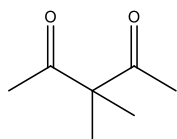
Reactivos para la síntesis de los ligantes



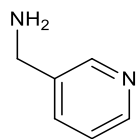
2-(bromometil) piridina, Aldrich (97%)



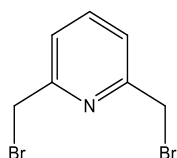
2,3-butanodiona-monoxima (BDMO), Aldrich (98%)



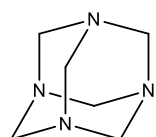
3,3-dimetil, 2,4-pentanodiona, Aldrich (97%)



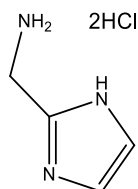
2-(aminometil) piridina, Aldrich (97%)



2,6-bis(bromometil) piridina, Aldrich (97%)



Hexametilentetramina, Aldrich (97%)



3,3-dimetil, 2,4-pentanodiona, Aldrich (97%)

NH₂OH

Hidroxilamina, Aldrich (97 %)

NaCN

Cianuro de sodio, J. T. Baker (98 %)

NaBH₄

Borohidruro de sodio, Aldrich (96 %)

Na(AcO)₃BH

Triacetoxiborohidruro de sodio, Aldrich (97 %)

AlCl₃

Tricloruro de aluminio, Aldrich (96 %)

5.2 Equipos

Para todos los experimentos se utilizó agua desionizada con una resistividad de $18 \pm 0.1 \text{ M}\Omega \cdot \text{cm}$ producida con un desionizador Nanopure Barnstead.

La masa de los reactivos se midió con una balanza analítica Mettler Toledo XA105 con $d = 0.01 \text{ mg}$.

Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C se obtuvieron en un equipo Varian Unity Inova.

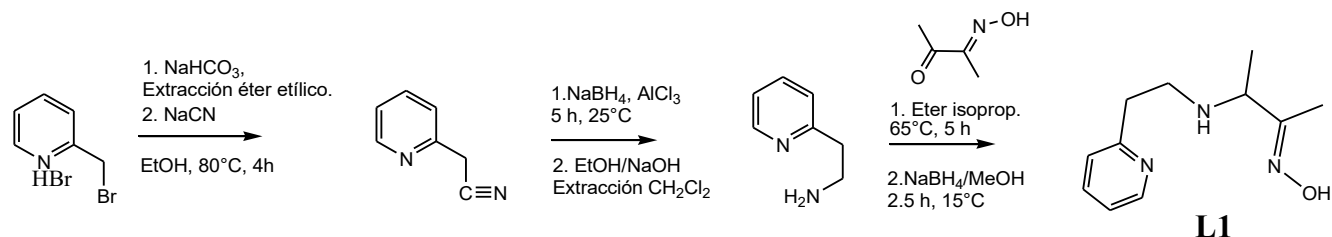
Las mediciones espectrofotométricas UV-Vis se realizaron en un equipo *Hewlett Packard 8452* de arreglo de diodos con ventana espectral de 190-1100 nm y resolución de 1nm termostatado con un baño de recirculación de agua marca *Fischer Scientifics Isotemp 1016S* ($\pm 0.1^\circ\text{C}$). Se utilizaron celdas de metacrilato (4.5 mL, 10 mm, 265-750 nm). Los reactivos se adicionaron utilizando micropipetas *Eppendorf Research Serie 2000* con volúmenes variables. Las mediciones de pH se realizaron con un electrodo de vidrio *Orion ROSS™* conectado a un potenciómetro *Orion* modelo 710A con una precisión de ± 0.005 unidades de pH. Para las titulaciones potenciométricas se utilizó una celda termostatada a $25 \pm 0.1^\circ\text{C}$, y las disoluciones se mantuvieron bajo flujo de nitrógeno y agitación constante. Para calibrar el potenciómetro se usaron amortiguadores estándar de referencia (Aldrich, precisión de ± 0.01) a 25°C , pH 4.00, 7.00 y 10.00.

5.3 Programas

Todos los ajustes de los datos por regresión lineal o no lineal se realizaron mediante el método de mínimos cuadrados utilizando *OriginPro v.8.5.0*. Las constantes de estabilidad, acidez y las distribuciones de especies fueron procesadas utilizando los programas *Hyperquad 2008* *HySS2009*. Los espectros de RMN fueron procesados con *MestReNova* versión 12.0. Los cálculos computacionales fueron realizados con el software *Terachem* y *Gaussian 09* y 16 implementados en el clúster de super cómputo Miztli de la UNAM.

5.4 Síntesis de los ligantes L1-L4

El esquema general de síntesis para el ligante **L1** se muestra en el Esquema 5.4.1.



Esquema. 5.4.1. Síntesis del ligante **L1**.

Síntesis de 2-(2-aminoetil)-piridina. Se disuelven en 20 mL de etanol 1.7 g (9.88 mmol) de 2-bromometilpiridina previamente extraída desde agua y medio basicado con NaHCO₃. Se adiciona una disolución de 0.48 g de NaCN (9.88 mmol) en 20 mL de etanol. Se deja la mezcla en reflujo por 24 h y por CCF (cromatografía de capa fina) se monitorea la formación de un solo producto. Se evapora la mitad del volumen a presión reducida y se enfría en baño de hielo y NaCl por debajo de los 0°C y se obtiene un sólido blanco (2-cianometil-piridina) que es lavado con éter y secado al vacío. Se juntan 0.80 g (6.8 mmol) de este sólido en 20 mL de metanol y se agrega 1 equivalente de borohidruro de sodio (0.26 g, 7.00 mmol) en metanol y 1 equivalente de tricloruro de aluminio (0.93 g, 7.00 mmol) en 5 mL. La mezcla se deja agitando a temperatura ambiente y se monitorea por CCF con etanol-acetato de etilo 2:1 como eluyente. Luego de 6 h se detecta la ausencia de materia prima, se agregan 15 mL de una disolución 1 M de NaOH en etanol y se deja 20 min en agitación. Se evapora el disolvente y queda un líquido con apariencia de gel. Se extrae en varias fracciones de éter etílico (5×20 mL) y se evapora el éter para obtener 0.6 g (rendimiento 40%) de la 2-(2-aminoetil)-piridina como un líquido ámbar. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (ddd, *J* = 4.9, 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.61 (td, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.20 – 7.11 (m, 1H), 3.12 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.94 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.51 (s, 1H).

Síntesis de L1. Se colocan 1.0 g (8.2 mmol) 2-(2-aminoetil)-piridina en 5 mL de éter isopropílico y se agregan 0.83 g (8.3 mmol) de BDMO en 2 mL del mismo disolvente. La mezcla se mantiene a reflujo por 6 h para luego reducir el volumen a presión reducida y enfriar a -10 °C para obtener un sólido blanco que se es recristalizado en 2-propanol y es la base de Schiff precursora del ligante **L1**. Posteriormente 1.5 g (7.3 mmol) de este compuesto son disueltos en 20 mL de metanol y puestos en baño de hielo para agregar 0.29 g (7.3 mmol) de NaBH₄ en 5 mL de metanol, manteniendo por 1 h la agitación a 5° C. Después se deja en agitación un par de horas más a

temperatura ambiente. La evaporación del disolvente da origen a un sólido que se solubiliza en agua y se ajusta a pH = 9.90 para luego hacer extracciones con CH₂Cl₂ (5×20 mL) de cuya evaporación resulta el ligante **L1** como un líquido viscoso. ¹H RMN(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.29 (s, 1H), 8.45 (ddd, *J* = 4.8, 0.9 Hz, 1H), 7.66 (td, *J* = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.24 – 7.15 (m, 2H), 3.25 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.89 – 2.64 (m, 4H), 1.58 (s, 2H), 1.02 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 160.1, 158.2, 148.8, 136.3, 123.0, 121.2, 56.3, 47.5, 37.8, 19.0, 8.1. MS (APCI, *m/z*) 208.1402 [MH⁺; calculado para C₁₁H₁₈N₃O: 208.1449]. *Análisis elemental*: Composición calculada para C₁₁H₁₇N₃O: C, 63.74; H, 8.27; N, 20.27. Experimental: C, 63.22 ± 0.23; H, 7.69 ± 0.66; N, 19.68 ± 0.46. IR (FTIR-ATR, *v*_{max} en cm⁻¹): 3253 (s), 3154 (m), 3048 (m), 3008 (s), 2971 (s), 2905 (s), 2841 (s), 2722 (s), 1728 (w), 1652 (w), 1590 (s), 1568 (m), 1473 (s), 1442 (s), 1367 (m), 1328 (w), 1265 (w), 1202 (w), 1154 (w), 1138 (m), 1108 (s), 1072 (m), 1044 (m), 992 (s), 948 (s), 886 (s), 825 (m), 784 (m), 769 (m), 750 (m), 646 (w), 632 (w), 609 (w), 579 (w), 525 (w), 447 (w), 404 (w).

Los espectros de **L1** de RMN ¹H y ¹³C se presentan en las Figuras 5.4.1 y 5.4.2. El espectro de masas del ligante **L1** obtenido mediante ionización química (APCI) en modo positivo se muestra en la Figura 5.4.3 junto con la comparación de su patrón isotópico calculado.

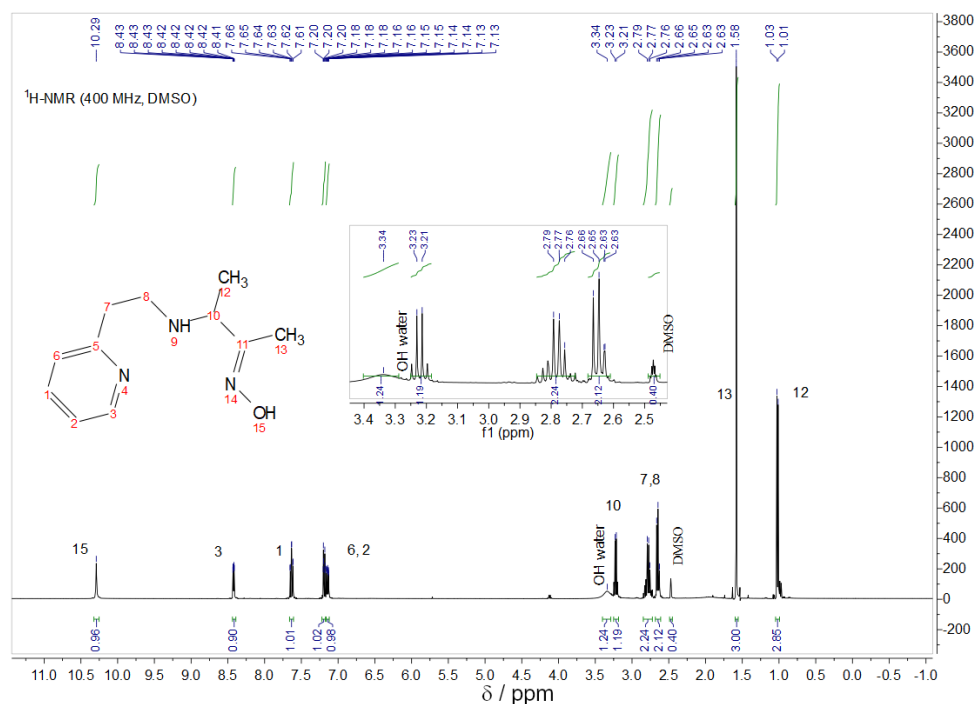


Fig. 5.4.1. Espectro ¹H-RMN de **L1** en DMSO-d₆, 400 MHz.

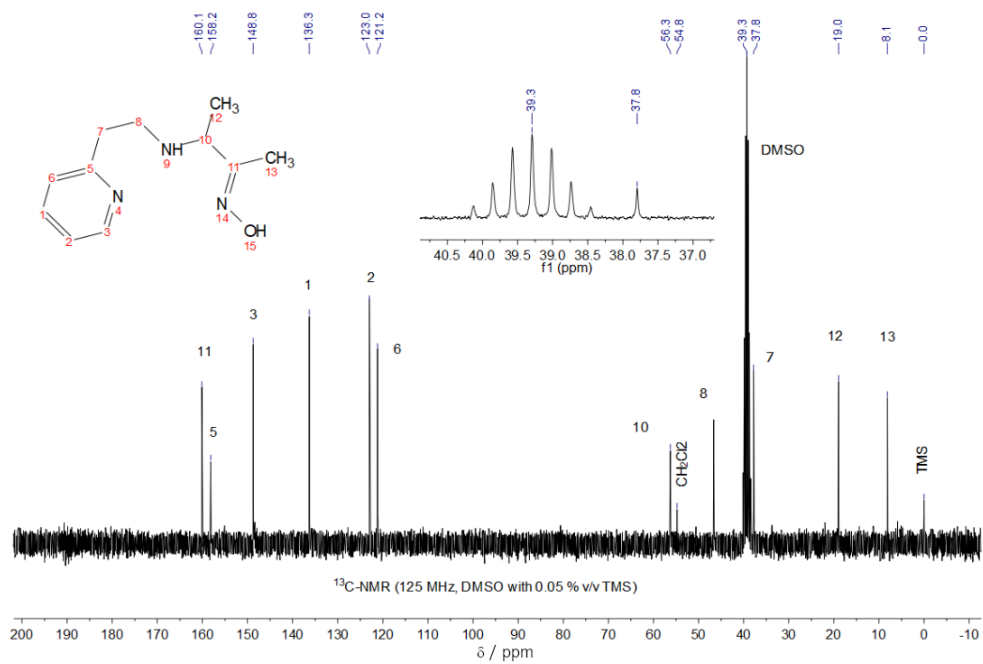
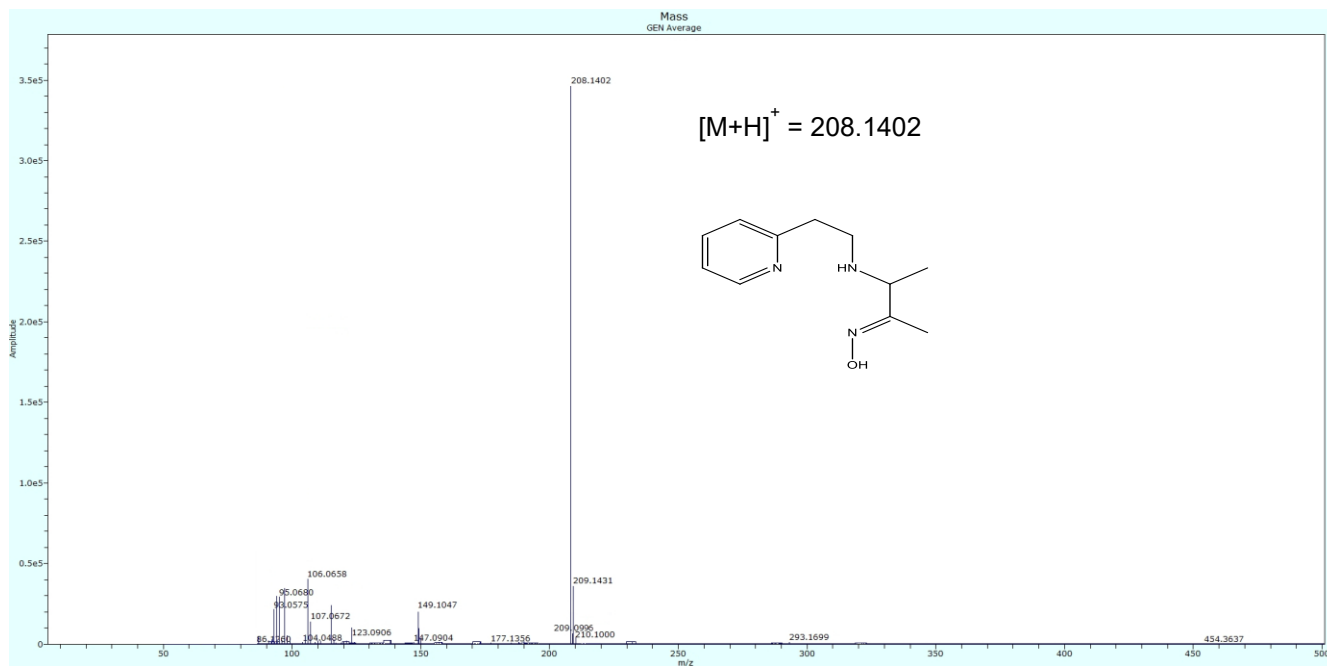


Fig. 5.4.2. Espectro ¹³C-RMN de L1 en DMSO-d₆, 101 MHz.



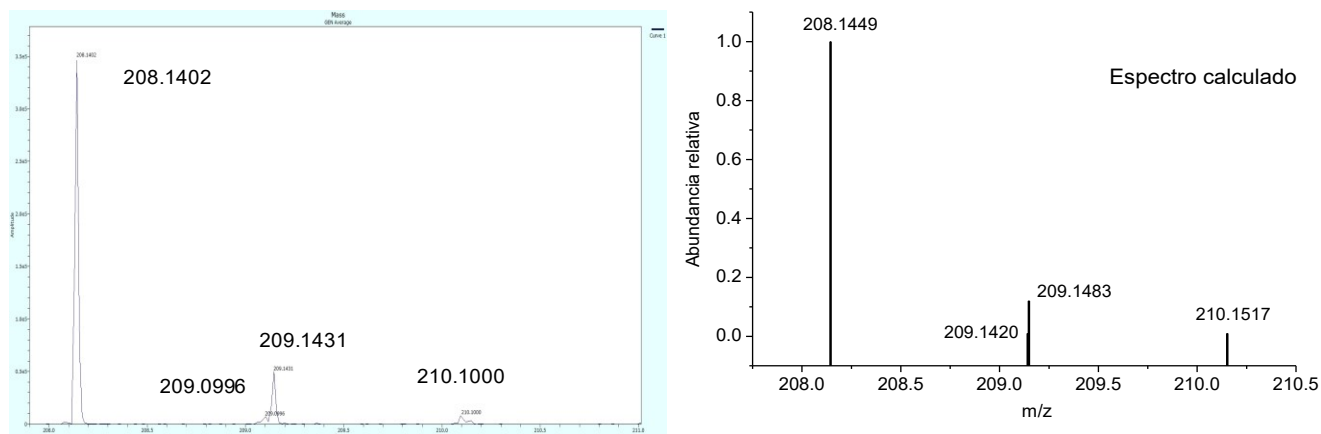
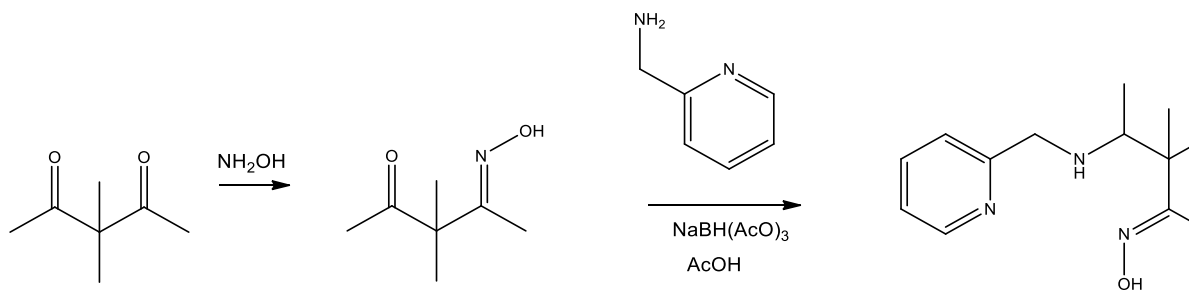


Fig 5.4.3. Espectro de masas APCI de **L1**. Alta resolución $[M+H]^+ = 208.1402$ y la comparación del espectro m/z calculado con el experimental.

El esquema general para la síntesis de **L2** se muestra en el Esquema 5.4.2.



Esquema 5.4.2. Síntesis del ligante **L2**.

Síntesis de 4-(hidroxiimino)-3,3-dimetilpentano-2-ona. A una disolución de 3,3-dimetil-pentano-2,4-diona (1 g, 7.8 mmol) en metanol (5 mL) se agrega gota a gota una disolución en 5 mL de metanol de clorhidrato de hidroxilamina (0.54 g, 7.8 mmol, 1 equivalente) previamente neutralizada con NaOH (1 equivalente en 2 mL de agua). La mezcla de reacción se deja agitando a temperatura ambiente de 12 a 18 hr y posteriormente se elimina la mayor parte del disolvente a presión reducida. Posteriormente se añaden 20 mL de hexano a 5°C para que precipite un sólido blanco que es la oxima monosustituída (rendimiento 58%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 2.82 (s, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.03 (s, 3H).

Síntesis de **L2.** Se realizó via aminación reductiva que es el proceso recomendado para carbonilos estéricamente impedidos cuando el aislamiento de la base de Schiff no es exitoso. El compuesto 4-(hidroxiimino)-3,3-dimetilpentano-2-ona (0.5 g, 3.5 mmol) se mezcla con la 2-aminometil piridina (0.38 g, 3.45 mmol) en un volumen mínimo de CHCl_3 (3 mL) y luego se añade gota a gota y bajo agitación una suspensión triacetoxi borohidruro de sodio (0.74 g, 3.49 mmol, 1

equivalente) en 15 mL de ácido acético. La mezcla de reacción se deja 24h bajo agitación a temperatura ambiente y posteriormente se elimina el exceso de disolvente bajo presión reducida. La mezcla resultante se lleva a pH = 10.0 con tetrametil hidróxido de amonio en 10 mL de agua-etanol al 50% v/v y posteriormente se elimina el disolvente a presión reducida. Se añaden 20 mL de cloroformo y se separa por filtración el sólido formado que es descartado como una sal inorgánica. La disolución restante es enfriada y evaporada lentamente para producir por precipitación **L2** (rendimiento 12%) que se aísla por filtración. ^1H NMR (301 MHz, DMSO- d_6) δ 10.44 (s, 1H), 8.54 – 8.43 (m, 1H), 7.72 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.45 – 7.14 (m, 2H), 3.64 (q, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.28 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.13 (d, $J = 8.1$ Hz, 3H), 1.07 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 160.3, 158.1, 148.7, 136.5, 121.9, 120.2, 59.2, 56.2, 52.1, 34.1, 19.2, 8.5. MS (APCI, m/z) 236.1749 [MH $^+$; calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}$: 236.1763]. *Análisis elemental*: Composición calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$: C, 66.35; H, 8.99; N, 17.86. Experimental: C, 65.91 \pm 0.17; H, 8.35 \pm 0.33; N, 17.33 \pm 0.21. IR (FTIR-ATR, ν_{max} en cm^{-1}): 3261 (s), 3031 (m), 2710 (w), 2699 (w), 2664 (m), 2632 (s), 2571 (s), 2466 (s), 1400 (s), 1382 (w), 1261 (s), 1238 (s), 1473 (s), 1175 (m), 1158 (m), 1067 (w), 888 (s), 830 (m), 648 (m), 609 (s), 536 (m).

Los espectros de **L2** de RMN ^1H y ^{13}C se presentan en las Figuras 5.4.4 y 5.4.5.

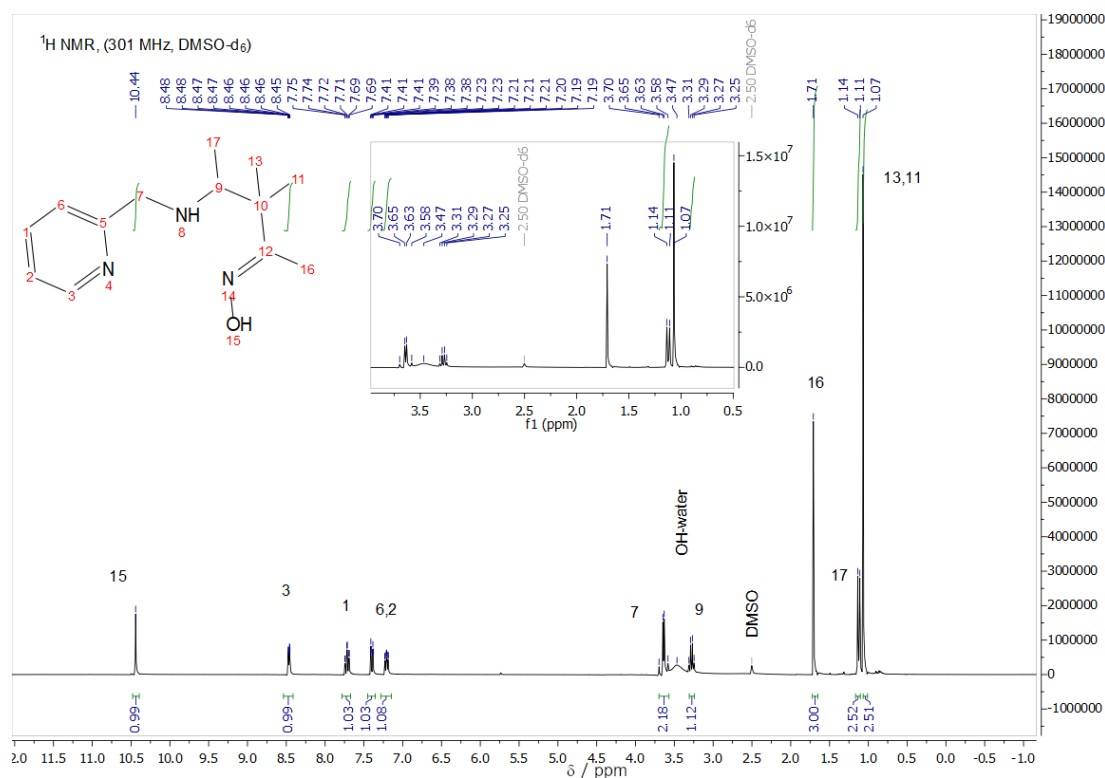


Fig 5.4.4. Espectro ^1H -RMN de **L2** en DMSO-d_6 , 300 MHz.

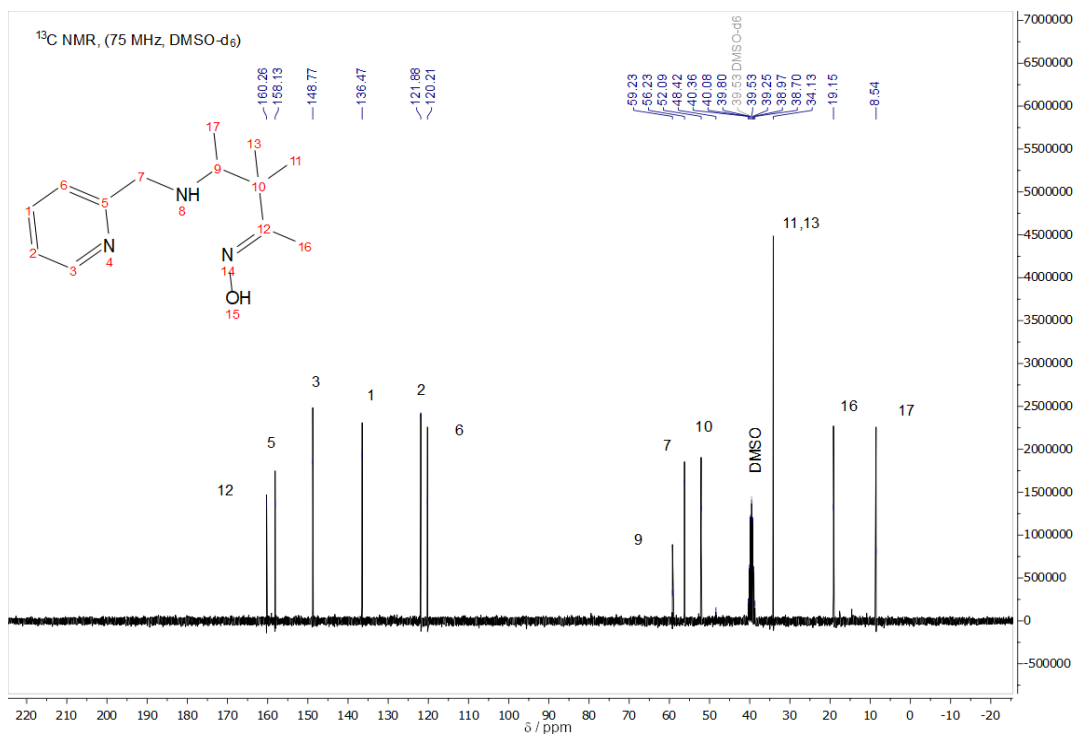
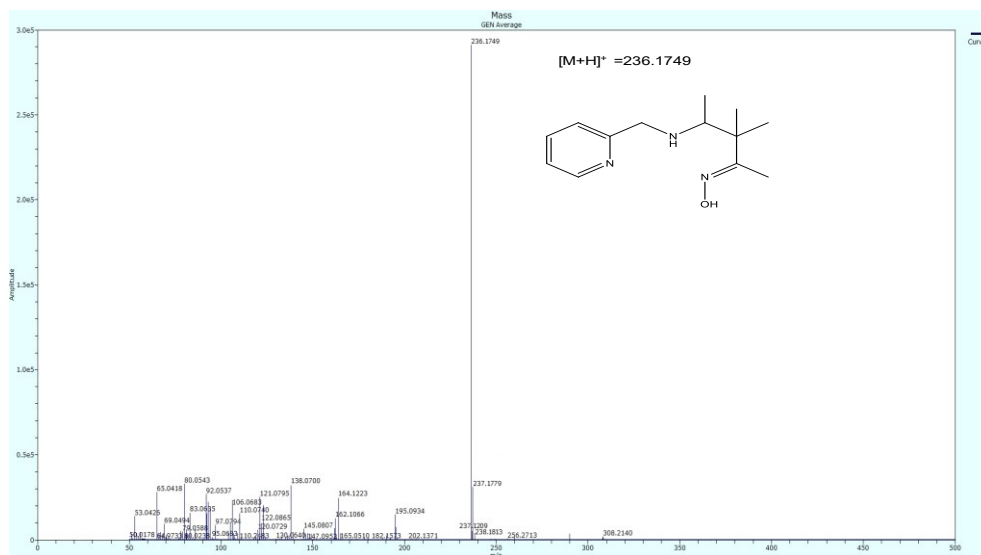


Fig 5.4.5. Espectro ^{13}C -RMN de **L2** en DMSO-d_6 , 75 MHz.

El espectro de masas del ligante **L2** obtenido mediante ionización química (APCI) en modo positivo se muestra en la Figura 5.4.6 junto con la comparación de su patrón isotópico calculado.



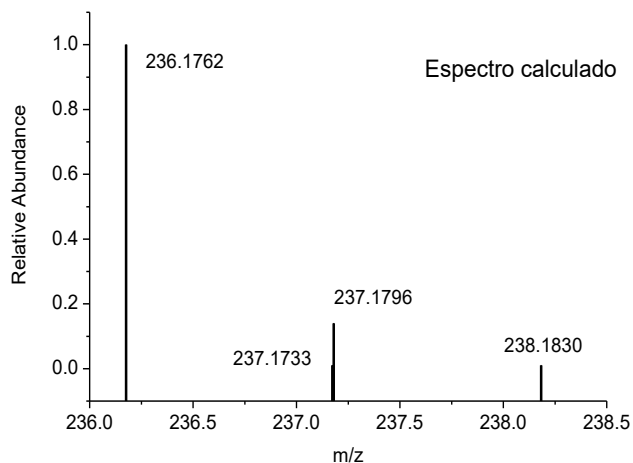
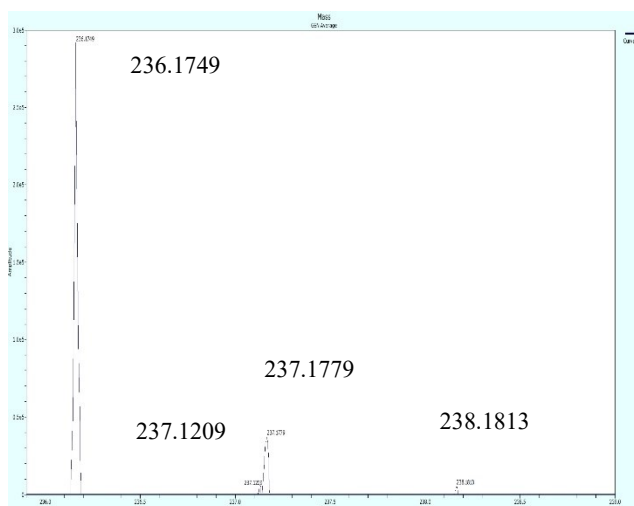
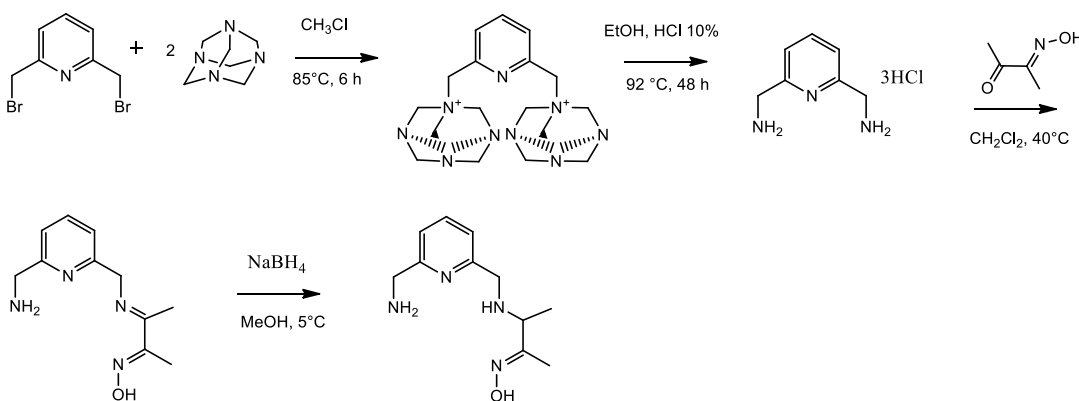


Fig 5.4.6. Espectro de masas APCI de **L2**. Alta resolución $[M+H]^+$ = 236.1749 y la comparación del espectro m/z experimental con el espectro calculado.

El esquema general para la síntesis de **L3** se muestra en el Esquema 5.4.3.



Esquema 5.4.3. Síntesis del ligante **L3**.

Síntesis de 2,6-bis aminometil piridina. 5.0 g (18.88 mmol) g de 2,6-bis bromometilpiridina se disuelven en 25 mL de cloroformo y se adiciona una disolución de 10 g de hexametilentetramina (70 mmol) en 20 mL de cloroformo⁵⁸. La mezcla de reacción se deja en reflujo (60 °C) por seis horas. El sólido formado se filtra y se deja secar al aire. Posteriormente se coloca en un matraz con 50 mL de una disolución de HCl al 10% en etanol y se deja en reflujo (90°C) por 48 horas. Luego de este tiempo se filtra el sólido formado que corresponde al clorhidrato de la amina. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.68 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.75 (s, 4H), 1.93 (br, 4H).

Síntesis de **L3.** Para obtener el ligante **L3** es necesario condensar la 2,3-butanodiona monoxima (BDMO) con un solo grupo amina para formar la base de Schiff y finalmente reducir el doble

enlace del grupo imino. Para ello se coloca 1 g del clorhidrato de la amina 2,6-bis aminometil piridina en 5 mL de diclorometano y se agregan 3 equivalentes de hidróxido de tetrametilamonio. A esta disolución se le agregan 400 mg de BMDO (mmol) en 3 mL de diclorometano. La mezcla se deja en reflujo a 40°C por 24 h y finalmente se filtra un sólido higroscópico formado que es la base de Schiff del ligante **L3**. En seguida, 1.5 g de este sólido son colocados en 20 mL de metanol anhidro y se agrega gota a gota una disolución de 250 mg (6.7 mmol, 1 equivalente) borohidruro de sodio en metanol, mientras el sistema se mantiene a 5°C en baño de hielo. Tras la adición de 1 equivalente de borohidruro de sodio la reacción se deja 30 minutos más en baño de hielo y luego 2 h más a temperatura ambiente hasta que mediante CCF ya no se detecta materia prima. El ligante **L3** se obtiene como un aceite tras evaporar el metanol y extraer con diclorometano. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.88 (s, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.35 – 6.98 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.43 (q, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.24 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 160.4, 159.5, 159.0, 137.2, 120.8, 119.7, 56.9, 52.4, 47.1, 19.3, 9.1. MS (APCI, *m/z*) 223.1433 [MH⁺; calculado para C₁₁H₁₉N₄O: 223.1559]. *Análisis elemental*: Composición calculada para C₁₁H₁₈N₄O: C, 59.44; H, 8.16; N, 25.20. Experimental: C, 58.83 ± 0.17; H, 8.13 ± 0.48; N, 24.71 ± 0.17. **IR** (FTIR-ATR, *v*_{max} en cm⁻¹): 3187 (s), 3066 (s), 2920 (s), 2852 (s), 1660 (w), 1593 (m), 1576 (m), 1453 (s), 1366 (m), 1323 (w), 1221 (w), 1117 (w), 1030 (w), 975 (m), 937 (m), 774(m), 624 (w), 564 (w), 445 (w).

Los espectros de **L3** de RMN ¹H y ¹³C se presentan en las Figuras 5.4.7 y 5.4.8.

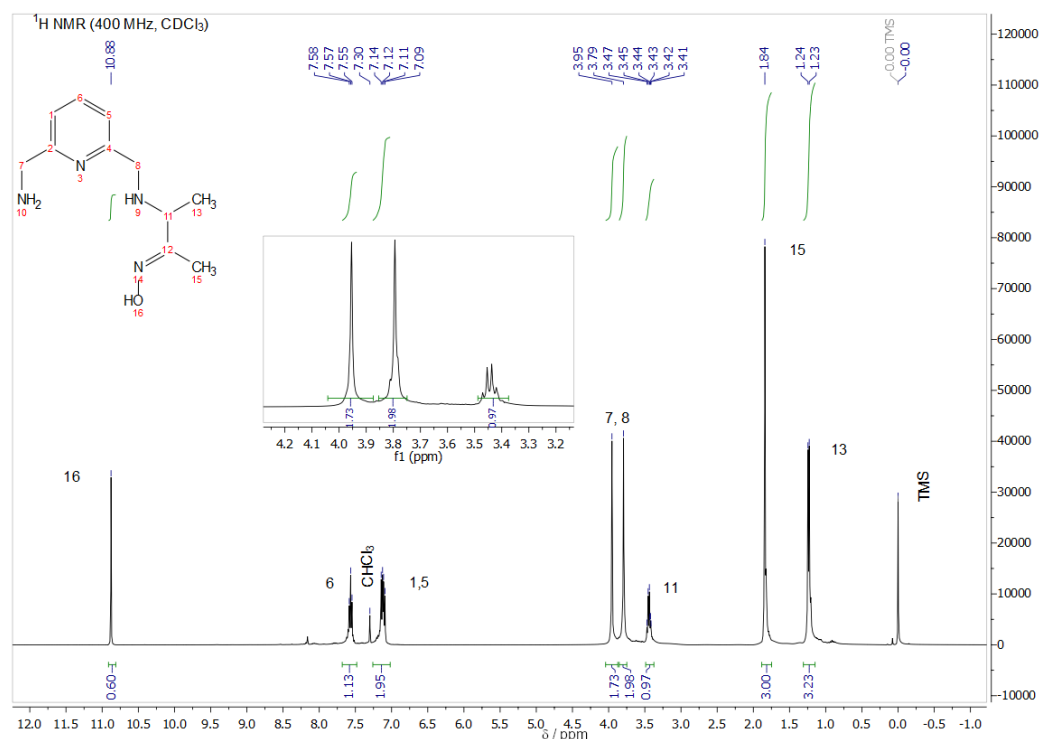


Fig 5.4.7. Espectro ¹H-RMN de L3 en CDCl₃, 400 MHz.

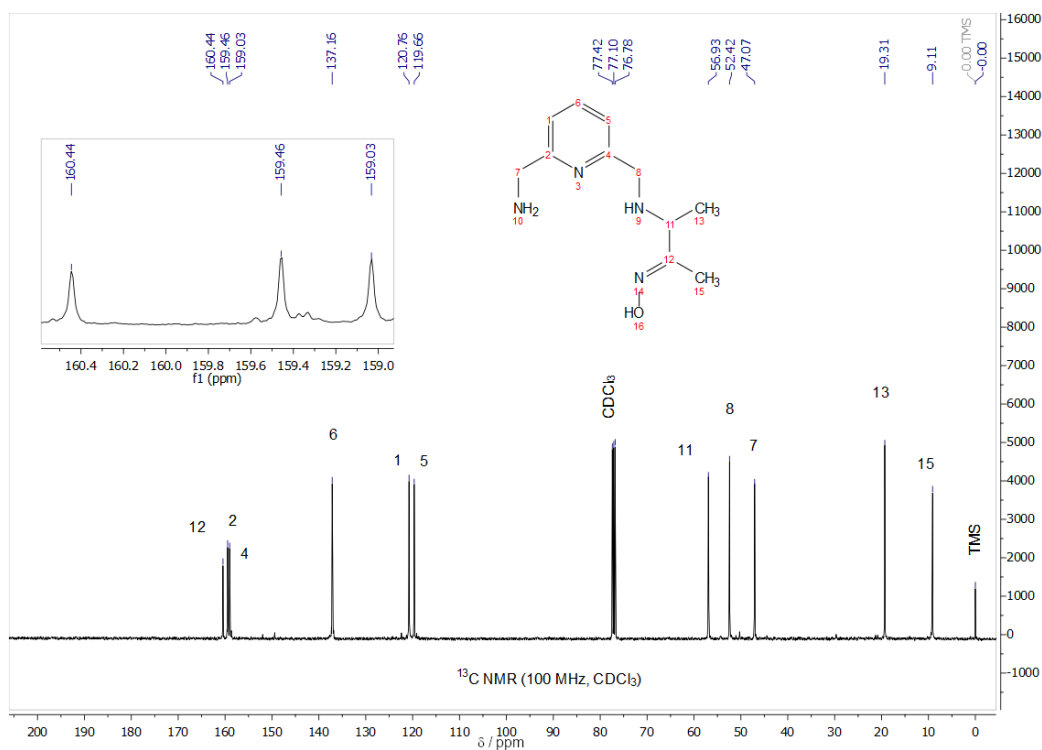


Fig 5.4.8. Espectro ¹³C-RMN de L3 en CDCl₃, 101 MHz.

El espectro de masas del ligante **L3** obtenido mediante ionización química (APCI) en modo positivo se muestra en la Figura 5.4.9 junto con la comparación de su patrón isotópico calculado.

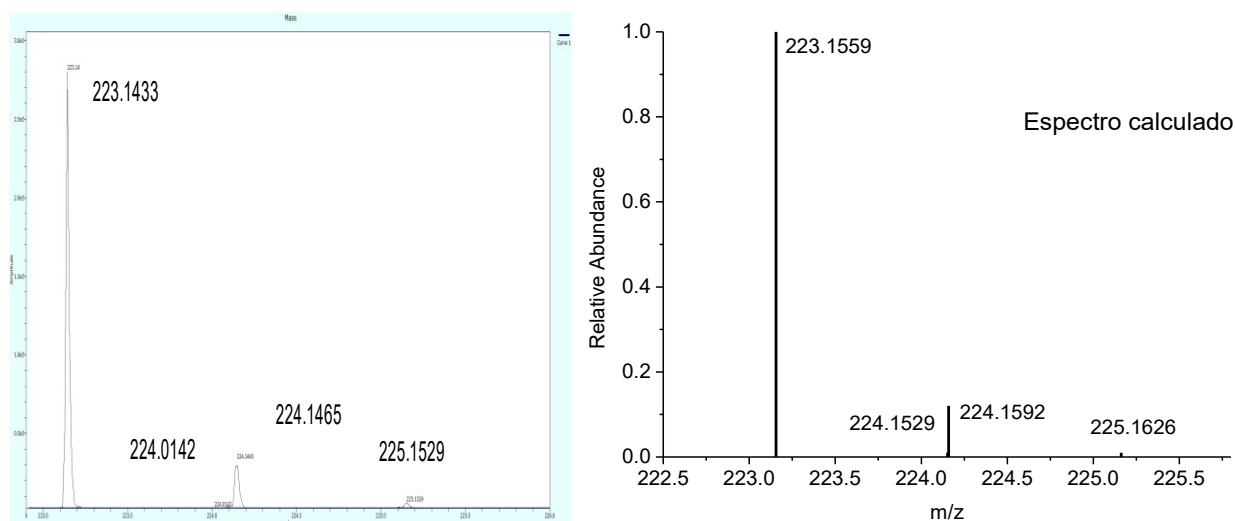
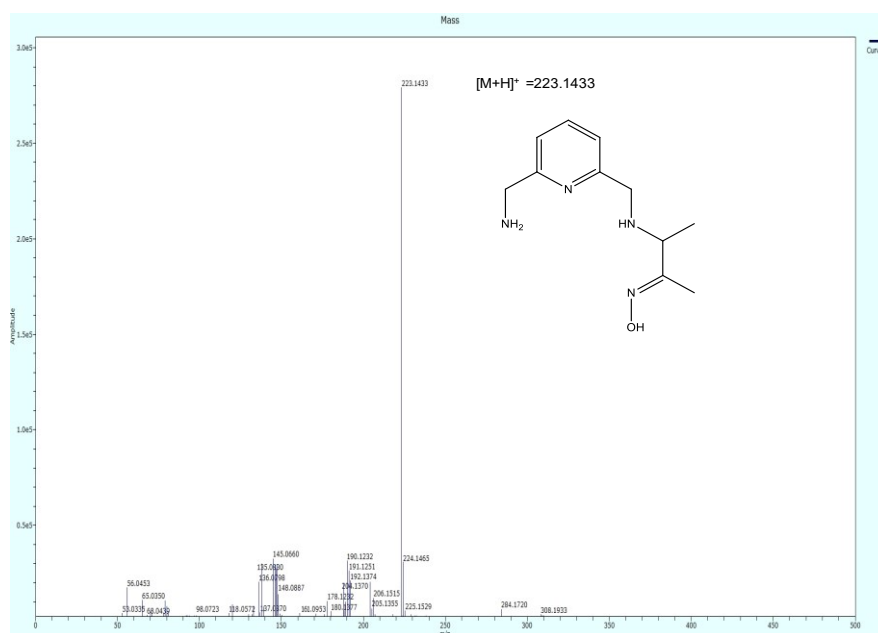


Fig 5.4.9. Espectro de masas APCI de **L3**. Alta resolución $[M+H]^+ = 223.1433$ y la comparación del espectro m/z calculado con el experimental.

Síntesis de L4. Se agrega 1 g del clorhidrato de 2-aminometilimidazol (7.5 mmol) a una disolución de hidróxido de tetrametil amonio (7.5 mmol, 1 equivalente) en 10 mL de éter isopropílico y 3 mL de metanol. Posteriormente se añaden 0.76 g (7.5 mmol) de 2,3-butanodiona monoxima y la mezcla se deja a reflujo por 5 h. Se evapora el disolvente y se agrega dioxano para extraer 0.74 g (0.42 mmol) de la imina producto de la condensación. Este sólido se disuelve en metanol frío y se le agregan gota a gota y lentamente (aproximadamente 20 min) 160 mg (0.42 mmol, 1 equivalente) de borohidruro de sodio disueltos en 15 mL de en metanol bajo agitación constante, a 5°C. Se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 1h más y se agrega 1 mL de

agua. Se evapora la fase orgánica bajo presión reducida y se añaden 15 mL de agua, se ajusta el pH a 10.3 y se realizan extracciones con acetato de etilo (5x20 mL). Se evapora el disolvente y se obtiene el ligante **L4** (0.41g, 2.3 mmol) como un sólido. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.48 (s, 1H), 6.88 (s, 2H), 3.58 (q, 2H), 3.25 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.49 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 160.3, 152.5, 121.3, 121.0, 57.3, 39.2, 20.8, 9.2. MS (APCI, m/z) = 183.1251, $[\text{MH}^+]$; calculado para el monómero $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2$: 183.1246] y MS (APCI, m/z) = 365.2431 $[\text{2M}+\text{H}^+]$; calculado para el dímero $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{N}_8\text{O}_2$: 365.2413]. *Análisis elemental*: Composición calculada para $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$: C, 52.73; H, 7.74; N, 30.75. Experimental: C, 52.19 ± 0.26 ; H, 7.23 ± 0.43 ; N, 30.36 ± 0.24 . IR (FTIR-ATR, ν_{max} en cm^{-1}): 3165 (s), 3066 (s), 2973 (s), 2833 (s), 1733 (s), 1657 (w), 1558 (m), 1448 (s), 1372 (s), 1299 (w), 1242 (m), 1100 (m), 1076 (m), 1044 (m), 981 (m), 940 (m), 887 (w), 847 (w), 743 (s), 686 (m).

Los espectros de **L4** de RMN ^1H y ^{13}C se presentan en las Figuras 5.4.10 y 5.4.11.

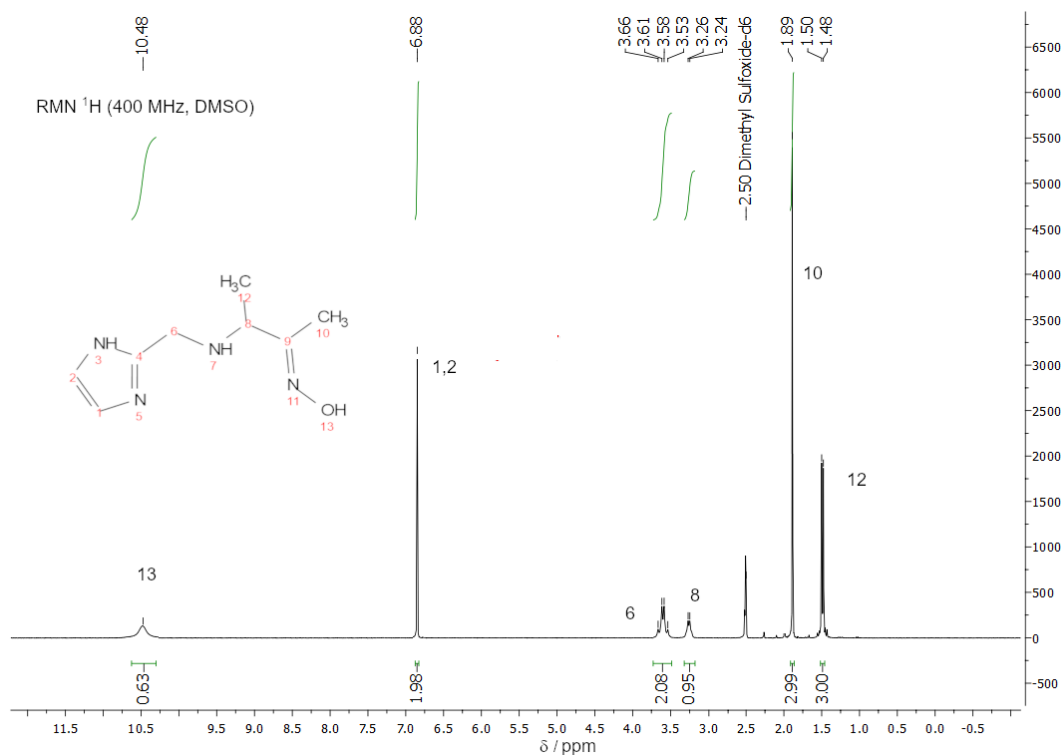


Fig 5.4.10. Espectro ^1H -RMN de **L4** en DMSO-d_6 , 400 MHz.

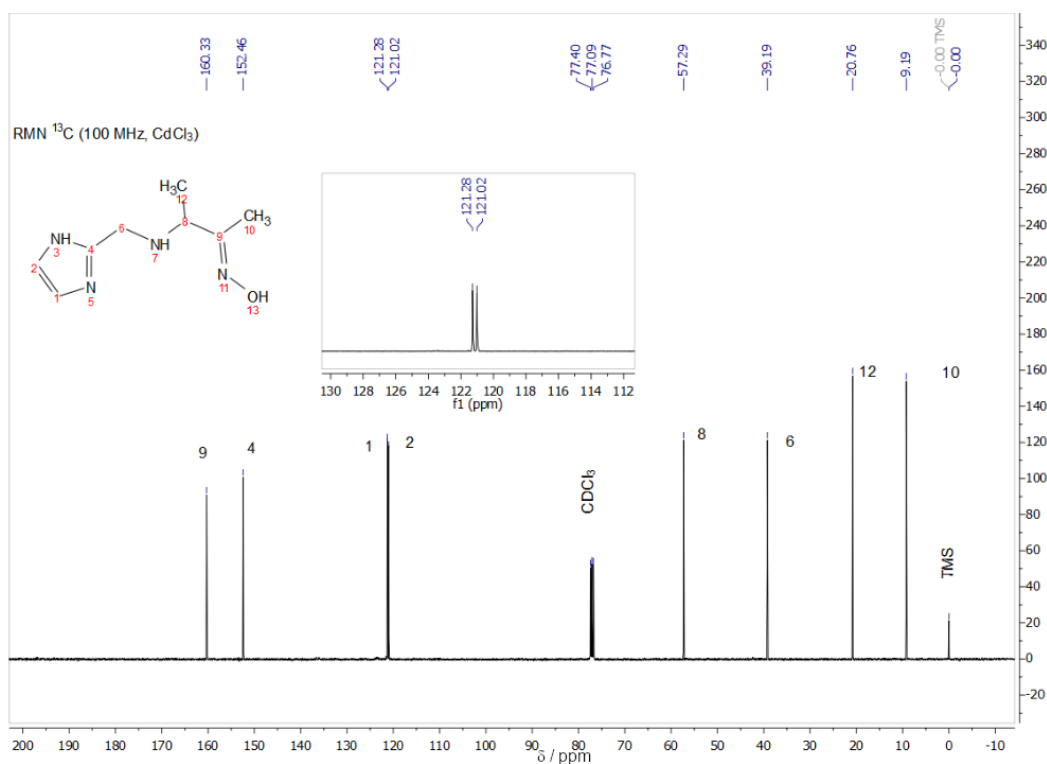


Fig 5.4.11. Espectro ¹³C-RMN de **L4** en DMSO-d₆, 100 MHz.

El espectro de masas del ligante **L4** obtenido mediante ionización química (APCI) en modo positivo se muestra en la Figura 5.4.12. Se observan dos señales principales: MS (APCI, m/z) = 183.1251 y MS (APCI, m/z) = 365.2431, correspondientes al monómero [M+H]⁺ = 183.1246 y al dímero [2M+H]⁺ = 365.2413

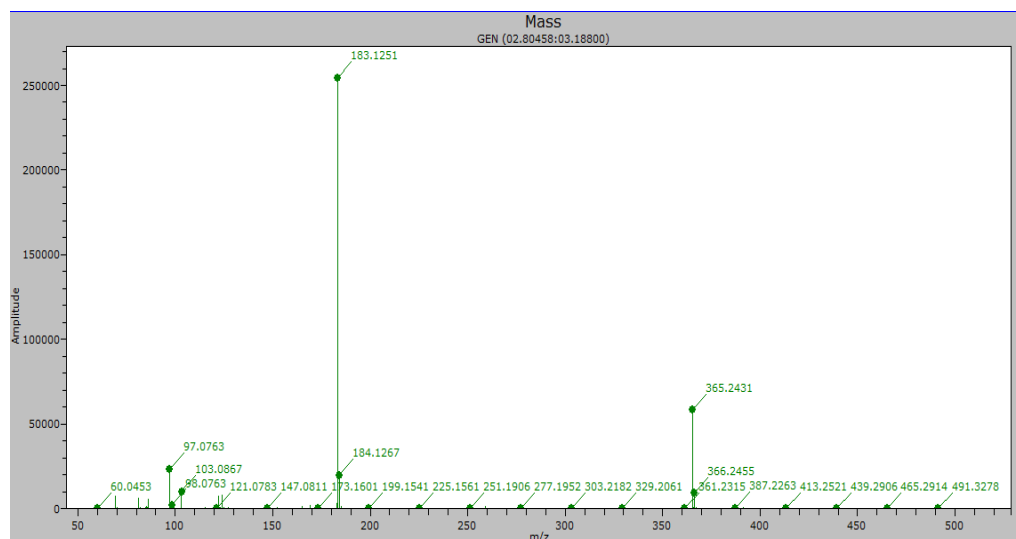


Fig. 5.4.12. Espectro de masas APCI de **L4** en modo positivo. Las señales principales corresponden a los iones [M+H]⁺ y [2M+H]⁺.

5.5. Condiciones generales de trabajo

Disoluciones

Se hicieron disoluciones patrón en agua de los ligantes y de los cationes metálicos, a partir de las cuales se hicieron las disoluciones necesarias para cada experimento. Las disoluciones stock de los cationes metálicos se prepararon a partir de las sales $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$ y $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2$, se estandarizaron mediante titulaciones complejométricas con EDTA.

Las disoluciones stock para los sustratos se hicieron en CH_3CN para evitar su hidrólisis previa al experimento y de éstas se toman 50 μL para iniciar cada cinética de reacción de modo que el porcentaje de MeCN no sea mayor a 2% en cada experimento cinético.

Temperatura

Los experimentos se realizaron a una temperatura constante de 25 ± 0.2 °C regulada mediante un baño recirculador con error en la temperatura de ± 0.5 °C

pH

El pH fue fijado en cada uno de los experimentos cinéticos usando amortiguador 0.1 M. La elección del amortiguador tipo biológico se hizo según el intervalo de pH deseado y descartando la influencia de estos en la actividad esterolítica o de coordinación con los cationes metálicos Zn^{2+} y Cd^{2+} además que no presentan bandas de absorción en la región entre 250 y 850 nm.

5.6. Cinéticas de reacción

La reacción de ruptura del enlace éster en los sustratos estudiados en este trabajo se monitorea por espectrofotometría UV-Vis y se llevan cabo en 2.50 mL de disolución acuosa con 2% de acetonitrilo, a 25°C, y en presencia de un amortiguador de pH con una concentración de 0.1 M, MOPS, CHES ó CAPS dependiendo del pH, en celdas de metacrilato. La concentración empleada de los sustratos fue típicamente 0.05 mM. La longitud de onda a la que se monitorea depende de la longitud de onda del máximo de absorción (λ_{max}) del grupo saliente (fenol o fenolato *p*-sustituído), Figura 5.6.1.

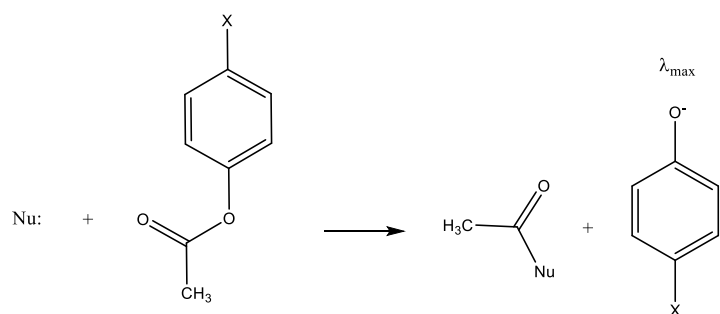


Fig.5.6.1. Reacción general de ruptura de fenil ésteres por un nucleófilo (Nu:). X = H, CH₃, (CH₃)₃, CH(CH₃)₂, OCH₃, Cl, C₆H₅ y COOH.

La reacción de ruptura del éster por un nucleófilo tiene una cinética de reacción de segundo orden, en la ecuación 5.6.1 se expresa en términos de la formación del producto, P.

$$\frac{d[P]}{dt} = k_{Nu:}[Nu:][éster] \quad \text{Ecuación 5.6.1}$$

En esta expresión, $k_{Nu:}$ es una constante de segundo orden con unidades $M^{-1}s^{-1}$ y es una constante intrínseca para cada nucleófilo ante un sustrato en particular. Esta constante es una medida de la nucleofilia de cada especie ya que no depende del pH ni de las concentraciones a las que se determina y por lo tanto permite comparar la reactividad de varios agentes nucleofílicos ante la serie de sustratos propuestos.

Si a las condiciones de trabajo la concentración del nucleófilo está en exceso sobre el sustrato, $[Nu:] \gg [éster]$, ésta se puede considerar constante y la ecuación 5.6.1 puede reescribirse como una ecuación de pseudo primer orden:

$$\frac{d[P]}{dt} = k_{obs}[éster] \quad \text{Ecuación 5.6.2}$$

La ecuación 5.6.2 se puede a su vez reescribirse en términos de la absorbancia del producto, ecuación 5.6.3.

$$Abs = (A_{inf} - A_0)(1 - e^{-k_{obs}t}) = (\Delta_{Abs})(1 - e^{-k_{obs}t}) \quad \text{Ecuación 5.6.3}$$

en donde A_{inf} es la absorbancia al tiempo infinito, es decir, la absorbancia que se registra cuando todo el sustrato se ha hidrolizado y se ha producido un equivalente de fenol 4-sustituído, A_0 es la absorbancia inicial, es decir, la absorbancia que registramos al tiempo inicial de nuestro monitoreo.

La ecuación 5.6.3 se utilizó para realizar los ajustes integrales a las curvas cinéticas mediante el programa *OriginLab 8.5*, los parámetros que se obtienen del ajuste son A_{inf} , A_0 y k_{obs} / s^{-1} .

6 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1 Especiación en disoluciones básicas de los complejos de la oxima HOxAPy con Zn^{2+} y estudio de la reactividad ante triésteres fosfato.

Los estudios iniciales de reactividad con este ligante y cationes metálicos forman parte del trabajo anterior⁵⁷, por lo que en esta sección se incluye únicamente lo que corresponde al presente trabajo: el estudio detallado para determinar las especies cinéticamente activas y su reactividad intrínseca. A las condiciones empleadas en los estudios cinéticos, los complejos del ligante **HOxAPy** con Zn^{2+} son muy estables en disoluciones acuosas básicas sin la precipitación del hidróxido metálico, permitiendo estudios de reactividad a valores de pH cercanos a 12. Para determinar las constantes cinéticas de segundo orden para todas las especies reactivas, es necesario conocer la concentración molar de cada especie y por ende la especiación de estos complejos en condiciones donde no es evidente la asignación de las desprotonaciones que pueden observarse.

Por ejemplo, en la Figura 6.1.1 se muestra la dependencia de los valores de k_{obs} / s^{-1} en función del pH para la ruptura del éster 4-tertbutil-fenilacetato en una mezcla del ligante **HOxAPy** y Zn^{2+} .

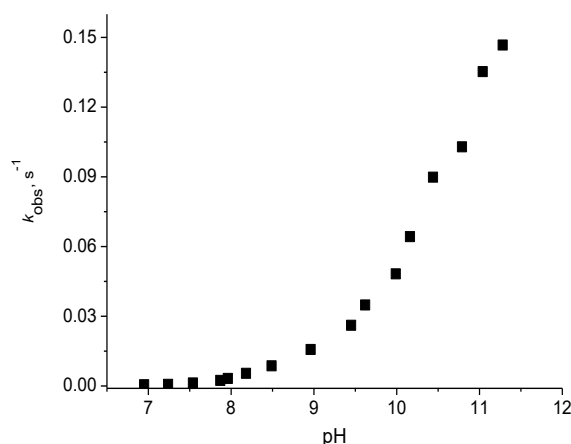


Fig. 6.1.1. Perfil de reactividad de los complejos de Zn^{2+} en función del pH para la ruptura de 4-tertbutil-fenilacetato para una mezcla de **HOxAPy** y $Zn(ClO_4)_2$ 0.1 mM, medio acuoso a 25°C.

De aquí es claro que las constantes de rapidez k_{obs} / s^{-1} aumentan notablemente conforme se incrementa el valor de pH de la disolución, lo cual indica que el complejo $[Zn(HOxAPy)]^{2+}$ se desprotona para generar especies reactivas, entre las que debe estar el complejo oximato. La

reactividad observada aumenta desde pH 7 y continúa aumentando hasta cerca de pH 12 sin observarse alguna nivelación de la reactividad, por lo que es posible que se generen varias especies reactivas. Cabe mencionar que este aumento de la reactividad no se debe al incremento de la concentración del OH^- como nucleófilo ya que previamente se determinó su reactividad ante los ésteres fenil acetato empleados y fue restada de la reactividad observada, además de que, en general es 3 órdenes de magnitud menor que la reactividad observada en presencia de **HOxAPy** y Zn^{2+} , por lo que, aunque no se hubieran corregido los valores, no es una contribución relevante.

Por estas razones, resultó muy importante determinar cuidadosamente todos los valores de $\text{p}K_a$ en las condiciones más cercanas a las que se emplean en cinética (no pueden ser iguales porque en potenciometría se obtienen errores muy grandes si se emplean concentraciones del ligante 0.1 mM o menores) y que permitan realizar titulaciones potenciométricas a valores de pH cercanos a 12. En este trabajo se realizaron titulaciones potenciométricas detalladas a varias concentraciones, en particular en condiciones diluídas para potenciometría (1-2 mM de ligante y catión metálico) y en varias proporciones metal:ligante para poder obtener un conjunto sólido de constantes de asociación y de acidez que nos permitan calcular una especiación detallada de este sistema a valores de pH básicos. En la Figura 6.1.2 se muestra una curva de titulación de una mezcla de Zn^{2+} 1 mM y **HOxAPy** 1.3 mM en disolución acuosa, la cual es posible titular con NaOH hasta pH cercano a 12.

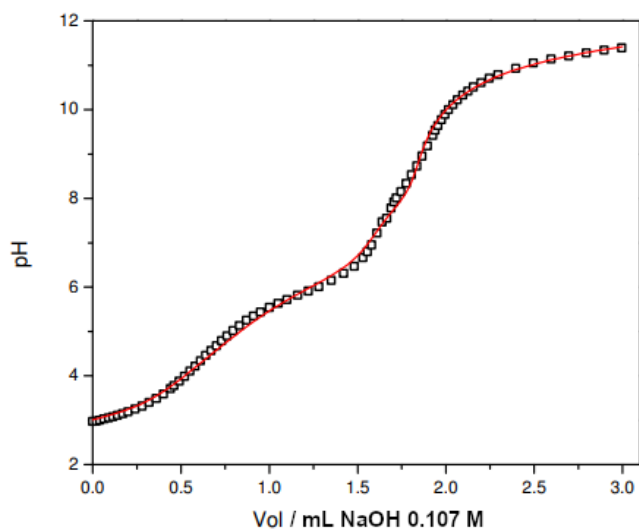


Fig. 6.1.2. Titulación potenciométrica de una mezcla de Zn^{2+} 1mM y **HOxAPy** 1.3 mM, fuerza iónica 0.1 M NaClO_4 y 25 °C. La línea continua representa el ajuste de los datos a un conjunto de equilibrios de acidez que describen el sistema en todo el intervalo.

Al analizar estas titulaciones, encontramos que se consumen 3 equivalentes de base, es decir hay 3 desprotonaciones sucesivas cuando las titulaciones se llevan hasta pH 12, además de las propias del ligante, por ello, debe haber tres especies derivadas del complejo $[\text{Zn}(\text{HOxAPy})]^+$, lo cual se incluyó en los modelos de ajuste de las titulaciones potenciométricas. En la Tabla 6.1.1 se incluyen las constantes de formación y acidez para todas las especies presentes en las mezclas de **HOxAPy** con Zn^{2+} , y más adelante se discute por qué se plantea que la primera desprotonación del complejo ocurra en una molécula de agua y no en la oxima.

Tabla 6.1.1. Log de las constantes de formación y acidez de **HOxAPy** con Zn^{2+} .

	Reacción	pK_a o $\log K_{\text{ML}}$
HOxAPy	$\rightleftharpoons \text{OxAPy}^- + \text{H}^+$	11.74(9)
H₂OxAPy	$\rightleftharpoons \text{HOxAPy}^- + \text{H}^+$	6.96(5)
H₃OxAPy	$\rightleftharpoons \text{H}_2\text{OxAPy}^- + \text{H}^+$	2.6(2)
$\text{Zn}^{2+} + \text{HOxAPy}$	$\rightleftharpoons [\text{Zn}(\text{HOxAPy})]^{2+}$	5.04(5)
$[\text{Zn}(\text{HOxAPy})] + \text{HOxAPy}$	$\rightleftharpoons [\text{Zn}(\text{HOxAPy})_2]^{2+}$	3.94(4)
$[\text{Zn}(\text{HOxAPy})(\text{H}_2\text{O})_2]$	$\rightleftharpoons [\text{Zn}(\text{HOxAPy})(\text{OxAPy}^-)(\text{H}_2\text{O})] + \text{H}^+$	7.38(5)
$[\text{Zn}(\text{HOxAPy})(\text{OH}^-)(\text{H}_2\text{O})]$	$\rightleftharpoons [\text{Zn}(\text{OxAPy}^-)(\text{OH}^-)(\text{H}_2\text{O})] + \text{H}^+$	8.17(8)
$[\text{Zn}(\text{OxAPy}^-)(\text{OH}^-)(\text{H}_2\text{O})]$	$\rightleftharpoons [\text{Zn}(\text{OxAPy}^-)(\text{OH}^-)_2] + \text{H}^+$	10.5(3)
$[\text{Zn}(\text{HOxAPy})_2]$	$\rightleftharpoons [\text{Zn}(\text{HOxAPy})(\text{OxAPy}^-)] + \text{H}^+$	6.35(7)

Dado que la potenciometría es una técnica esencialmente estequiométrica y no proporciona criterios para la asignación de las desprotonaciones sino únicamente el número de equivalentes de protones ácidos, se hizo un primer análisis respecto a cuáles podrían ser estas tres especies comparando la distribución de las especies con los datos cinéticos obtenidos.

El hecho de que la reactividad en este sistema continúe creciendo en el intervalo de pH de 7-12 indica que hay especies reactivas en disolución que se forman tras desprotonaciones sucesivas. Así, si bien podemos pensar en que el complejo desprotonado $[\text{Zn}(\text{OxAPy})]^+$ sea el principal responsable de la reactividad, deben existir especies reactivas que se forman por desprotonación de ésta, pero como el ligante ya no tiene protones ionizables, se propuso que las aguas coordinadas que deberían completar la esfera de coordinación del zinc en el complejo $[\text{Zn}(\text{HOxAPy})]^{2+}$ deberían desprotonarse generando hidroxocomplejos mixtos del tipo $[\text{Zn}(\text{OxAPy})(\text{OH}^-)_n]^{1-n}$, pero es necesario asignar el orden de estas desprotonaciones.

Como ejemplo, en la Figura 6.1.3 se sobrepone la distribución de las especies $[\text{Zn}(\text{HOxAPy})(\text{H}_2\text{O})_n]^+$ y sus formas desprotonadas con las constantes de rapidez observadas para la hidrólisis de 4-tertbutil-fenilacetato en agua a 25°C, en donde se puede ver que cuando se desprotona la primer especie, la reactividad es baja, después aumenta considerablemente y sigue aumentando en función del pH.

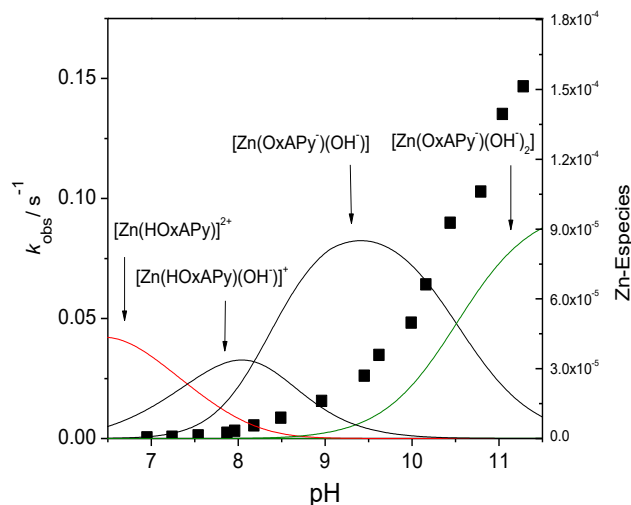


Fig. 6.1.3. Perfil de reactividad de los complejos de Zn^{2+} en función del pH para la ruptura de 4-tertbutil-fenilacetato para una mezcla de **HOxAPy** y $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$ 0.1 mM en agua a 25°C. $k_{\text{obs}} / \text{s}^{-1}$ vs pH (puntos discretos, eje izquierda) sobrepuesto con el diagrama de distribución de especies (líneas continuas, eje derecha) generado a partir de las constantes de la Tabla 6.1.1.

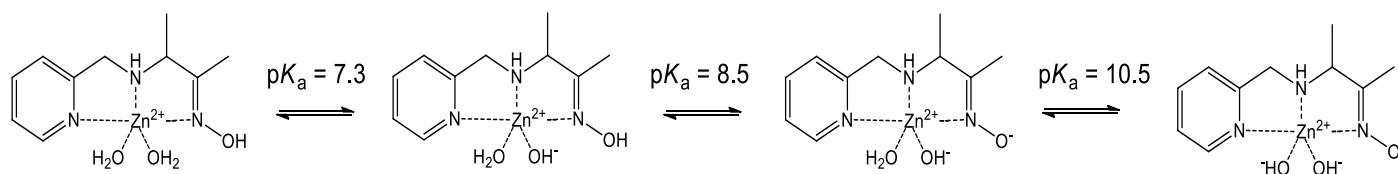
Para asignar cuál debería ser la reactividad de cada especie se hicieron correlaciones lineales multiparamétricas para expresar la constante observada en función de la suma de las contribuciones de cada especie, como lo expresa la Ecuación 6.1.1.

$$k_{\text{obs}} = k_{\text{Zn}(\text{HOxAPy})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})} [\text{Zn}(\text{HOxAPy})(\text{OH}^-)(\text{H}_2\text{O})] + k_{\text{Zn}(\text{OxAPy})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})} [\text{Zn}(\text{OxAPy}^-)(\text{OH}^-)(\text{H}_2\text{O})] + k_{\text{Zn}(\text{OxAPy})(\text{OH})_2} [\text{Zn}(\text{OxAPy}^-)(\text{OH})_2] \quad \text{Ecuación 6.1.1.}$$

Del análisis de los perfiles de reactividad realizados con la Ecuación 6.1.1 encontramos que en todos los casos las especies cinéticamente activas son $[\text{Zn}(\text{OxAPy}^-)(\text{OH}^-)(\text{H}_2\text{O})]$ y $[\text{Zn}(\text{OxAPy})(\text{OH})_2]^-$. Particularmente para el éster 4-tertbutil-fenilacetato calculamos $k_{\text{Zn}(\text{OxAPy})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})} = 100 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ y $k_{\text{Zn}(\text{OxAPy})(\text{OH})_2} = 1200 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$.

Así, de acuerdo a las constantes determinadas, la primera desprotonación debe generar el complejo $[\text{Zn}(\text{HOxAPy})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})]^+$ en el que el único nucleófilo es un un OH^- coordinado a Zn^{2+} y no contribuye a la reactividad observada. La segunda desprotonación genera un incremento notable en la reactividad, por lo que se asignó al complejo $[\text{Zn}(\text{OxAPy})(\text{OH}^-)(\text{H}_2\text{O})]$ en el que se genera el anión oximato coordinado y la tercera desprotonación se asignó como la desprotonación de una segunda molécula de agua implicando la formación del hidroxocomplejo $[\text{Zn}(\text{OxAPy})(\text{OH})_2]^-$. Desde el aspecto de reactividad esta última propuesta podría resultar un tanto controvertida debido a que en sistemas no enzimáticos los nucleófilos del tipo $\text{L}_n\text{Zn}-\text{OH}^-$ tienen una reactividad del orden de $1 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ que es 1 orden de magnitud menor a la del OH^- sin coordinar (ver Antecedentes).

Así, el modelo propuesto para las desprotonaciones sucesivas es el mostrado en el Esquema 6.1.1.



Esquema 6.1.1. Secuencia de desprotonaciones para el complejo $[\text{Zn}(\text{HOxAPy})]^{2+}$.

Para verificar la existencia de la especie con dos moléculas de agua desprotonadas se analizaron mediante espectrometría de masas de alta resolución y ionización por electrospray en modo aniónico varias muestras de mezclas del ligante **HOxAPy** y Zn^{2+} a diferentes valores de pH en medio básico. En ausencia de disoluciones amortiguadoras, se logró detectar a partir de pH 10.5, una especie con $m/z = 289.9937$ que corresponde al valor de la especie propuesta $[\text{Zn}(\text{OxAPy})(\text{OH})_2]^-$ y su patrón isotópico de alta resolución concuerda con ello, como se muestra en la Figura 6.1.4

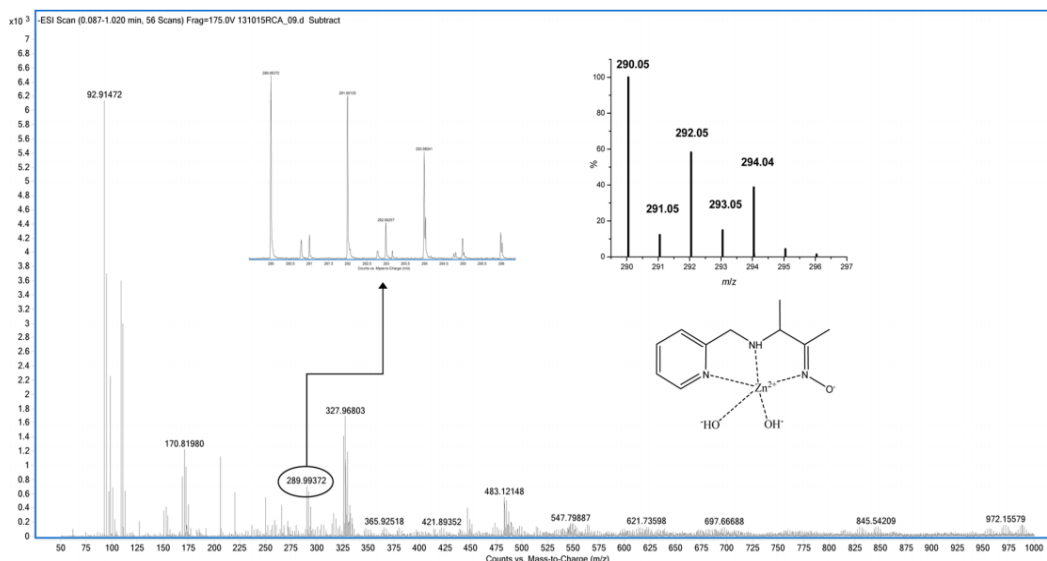


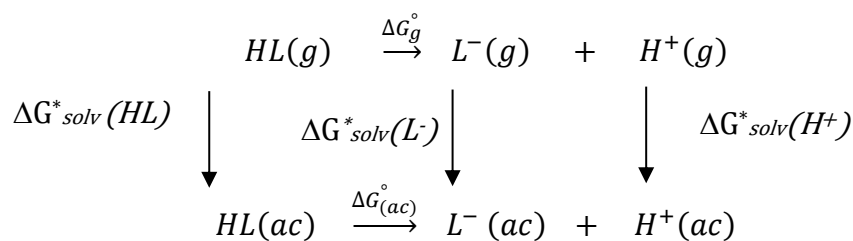
Fig. 6.1.4. Espectro de masas de iones negativos (ESI-TOF) de una mezcla en agua de **HOxAPy** y Zn^{2+} 10 μM a pH 10.5 y espectros experimental y calculado para el patrón isotópico de $[Zn(OxAPy)(OH)_2]^-$ ($m/z = 289.9937$).

Dada la dificultad para obtener información directa sobre el comportamiento de este sistema en agua de manera experimental, se hicieron también cálculos computacionales de las secuencias de desprotonación para esclarecer cuáles son las tendencias a desprotonarse del grupo oxima y de las moléculas de agua coordinadas al metal. Existe gran diversidad de estrategias para abordar el cálculo computacional de valores de pK_a y quizá la metodología más aceptada o general es el cálculo de los valores de $\Delta G^\circ_{(ac)}$ de la reacción de desprotonación utilizando algún modelo de disolvente implícito o híbrido con la adición de una o más moléculas de agua explícitas en el centro de reacción y el uso de ciclos termodinámicos tipo Born-Haber para la reacción de desprotonación.^{59,60} Aunque esta metodología tiene un mayor costo computacional, permite minimizar los errores producidos por diferencias de cargas entre reactivos y productos y también introducir correcciones termoquímicas a las energías electrónicas mediante el cálculo de las energías de solvatación que forman parte del ciclo termodinámico⁶¹ por lo tanto fue la estrategia de cálculo que elegimos para este trabajo y que se describe a continuación.

La reacción de desprotonación de un ácido general para producir su base conjugada y un protón se representa de la siguiente forma:



En el Esquema 6.1.2 se ilustra el ciclo tipo Born-Haber mediante el cual se calcularon los valores de $\Delta G^\circ_{(ac)}$ para las secuencias hipotéticas de desprotonación del complejo $[Zn(HOxAPy)]^{2+}$.



Esquema 6.1.2. Ciclo termodinámico para el cálculo del valor de $\Delta G_{(ac)}^\circ$ para una reacción de desprotonación.

Se realizó la optimización computacional de la geometría de cada ácido y base del ciclo en fase gas, haciendo uso del software *TeraChem*⁶² para las dinámicas moleculares y posteriormente *Gaussian 16*⁶³ para las optimizaciones de energía y cálculos de las energías de solvatación. Las dinámicas moleculares en *TeraChem* se realizaron en fase gas mediante la teoría de funcionales de la densidad (DFT) a un nivel de teoría PBE/DZVP⁶², en un intervalo de 30 picosegundos a 298 K. El objetivo de las dinámicas moleculares es proporcionar estructuras iniciales al proceso de optimización de geometría en *Gaussian 16* que sean muy cercanas al mínimo de energía. En *Gaussian 16* las estructuras se optimizan en fase gas utilizando de nuevo la teoría de los funcionales de la densidad al nivel de teoría PBE1PBE/Def2TZVP^{64,65} y a partir de las estructuras optimizadas se calculan las energías de solvatación y en disolución acuosa utilizando el modelo de disolvente implícito SMD para agua.

Nuestro sistema de estudio no simplificado es un complejo formado por un ligante tridentado coordinado a Zn^{2+} en disolución acuosa, por lo tanto, para realizar los cálculos podemos pensar en un número determinado de moléculas de agua (1, 2 o 3) que están coordinadas al Zn^{2+} completando su número de coordinación a 4, 5 o 6. El catión Zn^{2+} tiene configuración d^{10} por lo que en principio no presenta estabilización de campo cristalino por números de coordinación 4, 5 o 6, como lo indica la amplia presencia de estos números de coordinación en Zn^{2+} en diversos sistemas biológicos y biomiméticos.⁶⁶ Después de realizar algunos cálculos con diferente número de moléculas de agua coordinadas, elegimos el número de coordinación 5, coordinando 2 moléculas de agua al centro metálico ya que es el número de coordinación que arroja las estructuras más estables (mínimos de energía) para todos los complejos protonados y desprotonados y corresponde a la especie con 2 ligantes OH^- que encontramos mediante MS-ESI. Si añadimos una tercera molécula de agua, pensando en un zinc octaédrico, podemos obtener mínimos de energía únicamente para el complejo protonado $[Zn(HOxAPy)(H_2O)_3]^{2+}$; al generar las desprotonaciones sucesivas en la oxima o en las moléculas de agua y generar

complejos con carga 1+, neutros o con carga negativa, no es posible obtener estructuras estables con número de coordinación 6, y el proceso de optimización de energía aleja la tercera molécula de agua a distancias mayores a la suma de los radios de Vander Waals del oxígeno de esta tercer molécula de agua y del Zn^{2+} . En términos de coordinación se puede atribuir a la disminución del carácter ácido de Lewis del centro metálico conforme disminuye la carga del complejo con cada desprotonación sucesiva. Una posibilidad que no consideramos factible llevar a cabo por complicación del esquema de cálculo y el aumento en el tiempo de cómputo, es que el número de coordinación cambie conforme el complejo se desprotona, sin embargo, esta consideración puede llevar a introducir errores en el cálculo asociados a la comparación de energías entre moléculas que tienen distinto número de átomos y tener que calcular la energía de moléculas de agua aisladas, por lo que es más adecuado asumir el número de coordinación 5 en todos los cálculos y obtener resultados comparables dentro de esta aproximación.

En principio, la primera desprotonación del complejo $[Zn(\mathbf{HOxAPy})(H_2O)_2]^{2+}$ puede ocurrir ya sea en el grupo oxima o en una molécula de agua coordinada al metal. Al intentar obtener una geometría estable para el complejo $[Zn(\mathbf{OxAPy})(H_2O)_2]^+$, el resultado de las dinámicas moleculares y de todas las optimizaciones probadas es siempre el complejo $[Zn(\mathbf{HOxAPy})(OH^-)(H_2O)]^+$, es decir, en la estructura optimizada está desprotonada una molécula de agua y protonado el ligante, por lo que es mucho más probable que la primera desprotonación ocurra en una molécula de agua que en el grupo oxima. Esto es congruente con los resultados de reactividad al comparar las especies presentes en disolución: la primera desprotonación genera una especie que no es muy reactiva.

La segunda desprotonación, partiendo del complejo $[Zn(\mathbf{HOxAPy})(OH^-)(H_2O)]^+$ puede ocurrir en dos sitios: en el grupo oxima o en una segunda molécula de agua coordinada. En este caso es posible optimizar ambas estructuras y realizar el cálculo de los valores de $\Delta G^\circ_{(ac)}$ a partir del ciclo del Esquema 6.1.2. Para esto, el valor de ΔG°_{ac} para una desprotonación en fase acuosa se expresa en términos de la reacción de desprotonación en fase gas ΔG°_{gas} y de las energías libres de solvatación de cada especie, ΔG°_{solv} , de acuerdo con las ecuaciones 6.1.3 y 6.1.4:

$$\Delta G^\circ_{ac} = \Delta G^\circ_{gas} + \Delta G^\circ_{solv}(L^-) + \Delta G^\circ_{solv}(H^+) - \Delta G^\circ_{solv}(HL) + \Delta G^{\circ \rightarrow *} \quad \text{Ecuación 6.1.3}$$

$$\Delta G^\circ_{ac} = \Delta G^\circ_{gas} + \Delta \Delta G^\circ_{solv} + \Delta G^{\circ \rightarrow *} \quad \text{Ecuación 6.1.4}$$

en donde ΔG°_{gas} , es la energía de Gibbs para la desprotonación en fase gas y se calcula de acuerdo con la ecuación 6.1.5:

$$\Delta G^{\circ}_{gas} = G^{\circ}_{gas}(L^{-}) + G^{\circ}_{gas}(H^{+}) - G^{\circ}_{gas}(HL) \quad \text{Ecuación 6.1.5}$$

$\Delta G^{\circ \rightarrow *}$ es un término que se añade por el cambio de estado estándar de fase gas a fase acuosa y que a 298 K tiene un valor de $\Delta G^{\circ \rightarrow *} = 1.89$ kcal/mol.⁶⁷ Así, $\Delta G^*_{solv}(H^{+})$ tiene un valor de -263.98 kcal/mol y $G^{\circ}_{gas}(H^{+})$ un valor de -6.28 kcal/mol.⁶⁷

En la Figura 6.1.5 se muestran las estructuras de todos los complejos optimizados para determinar la secuencia de desprotonaciones energéticamente más favorable y en la Tabla 6.1.2 se enlistan las energías libres de Gibbs absolutas en fase gas y las energías de solvatación calculadas para cada complejo.

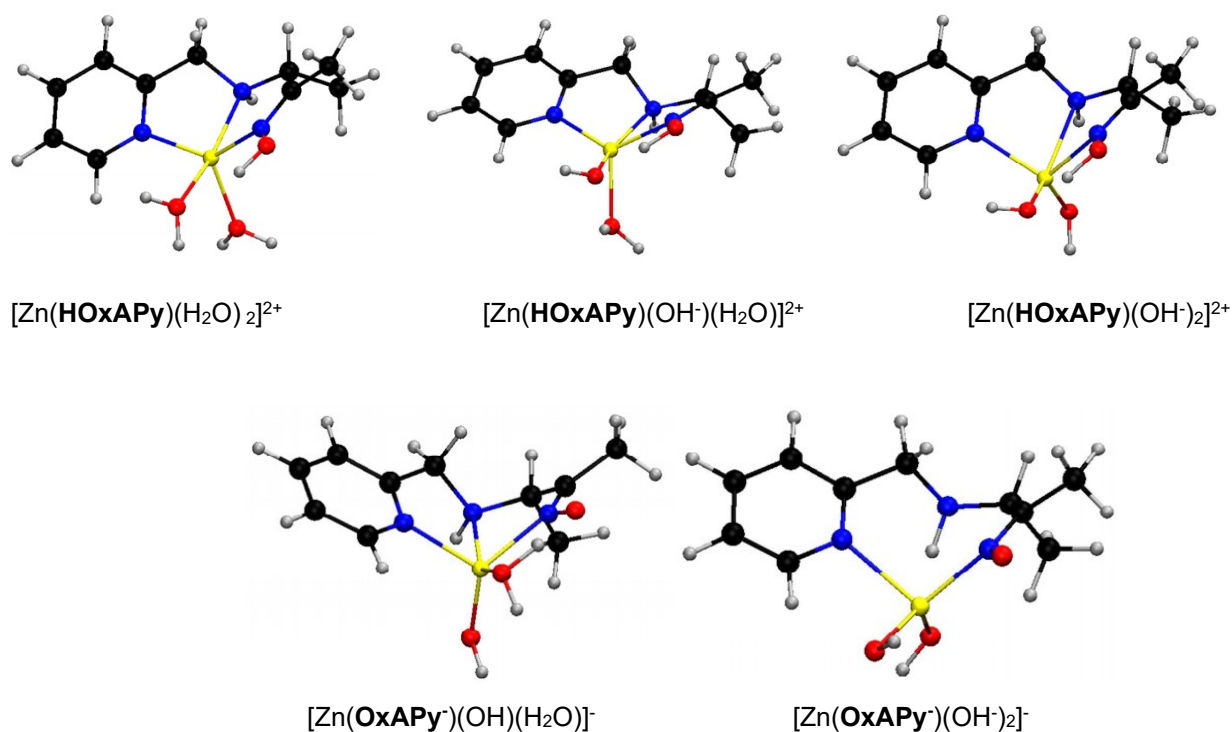


Fig.-6.1.5. Estructuras de los complejos neutros y desprotonados de Zn^{2+} con **HOxAPy** Gaussian 16 y nivel de teoría PBE1PBE/Def2TZVP.

Tabla 6.1.2. Energía de Gibbs absoluta en fase gas (en Hartrees) para cada uno de los complejos optimizados en fase gas y su energía de Gibbs (en kcal/mol) para el proceso de solvatación. La minimización de la energía se realizó con *Gaussian 16* y nivel de teoría PBE1PBE/Def2TZVP empleando correcciones termoquímicas.

Complejo	G°_{gas} / Ha	ΔG°_{Solv} / kcal/mol
$[\text{ZnHL}(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$	-2560.253933	-182.15
$[\text{ZnHL}(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})]^+$	-2559.991132	-60.21
$[\text{ZnL}(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})]$	-2559.583064	-30.75
$[\text{ZnHL}(\text{OH})_2]$	-2559.583041	-26.35
$[\text{ZnL}(\text{OH})_2]^-$	-2559.022711	-75.15

En la Figura 6.1.6 se presenta un diagrama de energía con los valores de $\Delta G^{\circ}_{(ac)}$ para las secuencias de desprotonación de acuerdo con el Esquema 6.1.1, las líneas punteadas representan la secuencia energéticamente más favorable. Vale la pena hacer notar que esta secuencia es congruente con la reactividad esperada para las especies presentes en disolución.

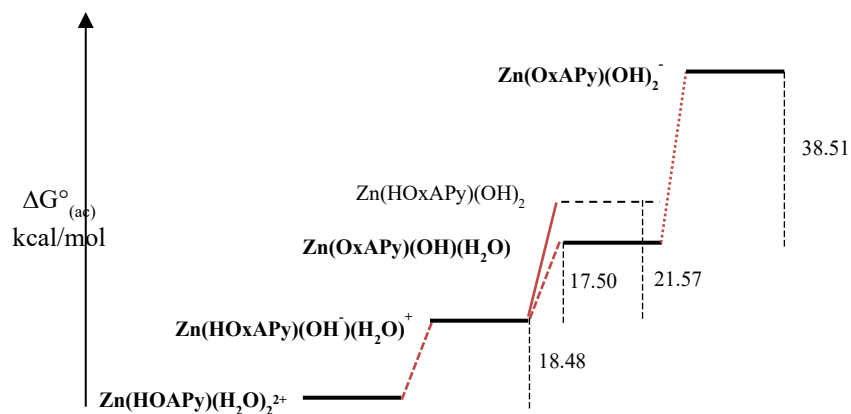
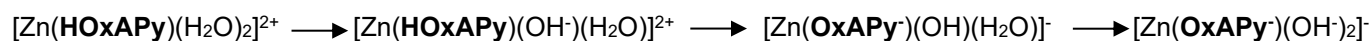


Fig. 6.1.6. Diagrama de energía $\Delta G^{\circ}_{(ac)}$ para las secuencias de desprotonación del complejo $\text{Zn}(\text{HOxAPy})(\text{H}_2\text{O})_2^{2+}$

De esta manera comprobamos que para el complejo $[\text{Zn}(\text{HOxAPy})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ la primera desprotonación ocurre para una molécula de agua coordinada, la segunda desprotonación genera al anión oximato y la tercera desprotonación genera una especie dihidroxo.

Estos resultados de la formación de las especies en disolución nos permiten hacer el siguiente análisis de la reactividad cinética observada.

Dado que la reactividad de estas especies hacia NPA resultó ser mucho mayor de lo que podía esperarse y estaba reportado, se realizaron estudios de reactividad en agua de los complejos de **HOxAPy** con Zn^{2+} y Cd^{2+} ante los sustratos triésteres fosfato paraoxón, paratión y NPDPP (nitrofenil-difenil fosfato) cuya hidrólisis espontánea transcurre de forma mucho más lenta que la de los ésteres fenil carboxílicos y por ello se empleó una concentración 5 veces mayor de ligante y catión metálico, 0.5 mM, manteniendo una concentración 0.05 mM del sustrato y 100 mM del amortiguador, en agua a 25°C.

La Figura 6.1.7(a) muestra los perfiles de reactividad obtenidos para los complejos de Zn^{2+} y Cd^{2+} y la línea continua es el perfil cinético calculado con las constantes de segundo orden de cada especie reactiva y la concentración de cada una de ellas de acuerdo con las ecuaciones 6.1.6 y 6.1.7.

$$k_{obs} = k_{Zn(OxAPy)(OH)(H_2O)}[Zn(OxAPy^{\cdot-})(OH^{\cdot-})(H_2O)] + k_{Zn(OxAPy)(OH)_2}[Zn(OxAPy^{\cdot-})(OH^{\cdot-})_2] \quad \text{Ecuación 6.1.6}$$

$$k_{obs} = k_{Cd(OxAPy)}[Cd(OxAPy^{\cdot-})] \quad \text{Ecuación 6.1.7}$$

De aquí podemos observar que la especiación del complejo con Cd^{2+} es más simple en comparación al sistema con Zn^{2+} . Es decir, con Cd^{2+} se forma un único complejo cinéticamente activo en todo el intervalo de pH estudiado, que es el que genera el nucleófilo metal-oximato $[Cd(OxAPy^{\cdot-})]^+$. En contraste, el sistema con Zn^{2+} genera varias especies cinéticamente activas y los dos complejos desprotonados que correlacionan con las reactividad observada hacia triésteres fosfato son $[Zn(OxAPy^{\cdot-})(OH^{\cdot-})]$ y $[Zn(OxAPy^{\cdot-})(OH^{\cdot-})_2]$. En la Figura 6.1.7(b) puede observarse además la reactividad observada ante paraoxón en coordenadas logarítmicas para ilustrar el efecto catalítico respecto a la reactividad observada con el nucleófilo $OH^{\cdot-}$ y el ligante libre desprotonado $OxAPy^{\cdot-}$ (líneas discontinuas). Todos los datos corresponden a mediciones experimentales también realizadas en este trabajo para el cálculo de las constantes de segundo orden de cada especie nucleofílica que se reportan en la Tabla 6.1.3 junto con los efectos catalíticos $k_{M(OxAPy)}/k_{OxAPy}$ que indican la magnitud con la que el metal contribuye al efecto catalítico ante cada sustrato triéster.

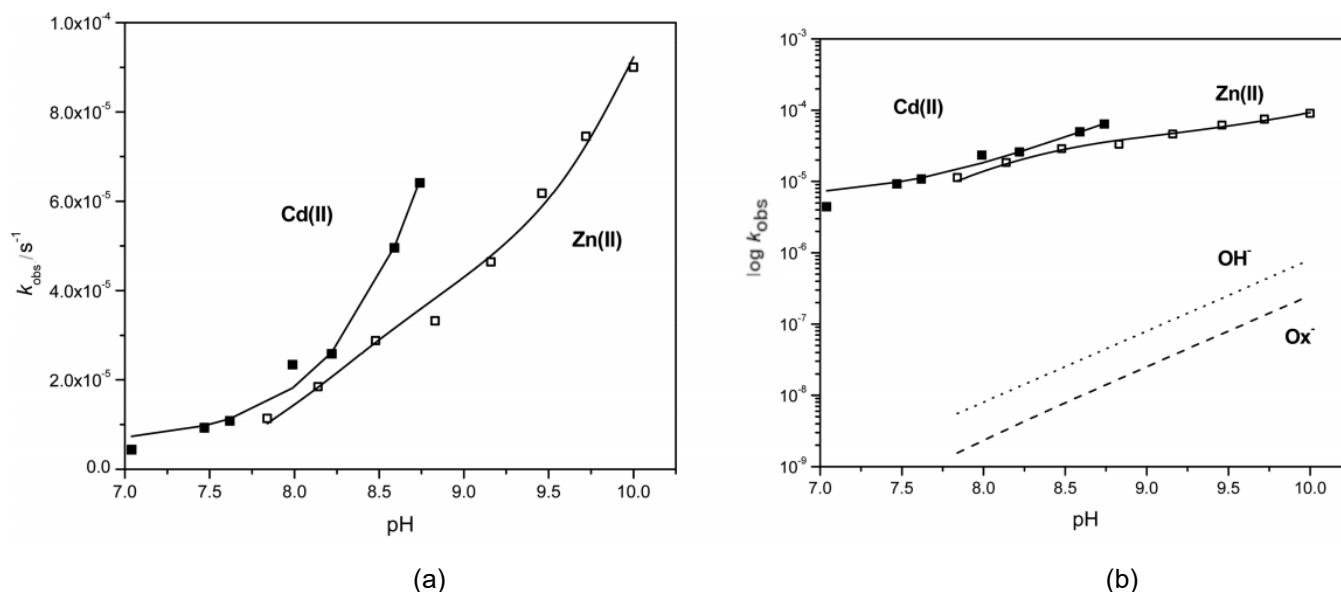


Fig. 6.1.7. Perfiles de reactividad de los complejos de Zn^{2+} y Cd^{2+} en función del pH para la ruptura de paraoxón en agua y 4% de dioxano. (a) k_{obs} / s^{-1} vs pH (puntos discretos) y ajuste calculado con las constantes de segundo orden (líneas continuas) reportadas en la Tabla 6.1.3. (b) Reactividad observada ante paraoxón pero en coordenadas logarítmicas. Las líneas discontinuas representan los valores de $\log k_{obs}$ debidos a la hidrólisis básica (OH^-) y para la ruptura en presencia de **HOxAPy** 0.5 mM.

Tabla 6.1.3. Constantes de segundo orden y efectos catalíticos $k_{M(OxAPy)}/k_{OxAPy}$ para la ruptura de los triésteres fosfato por los complejos de Zn^{2+} y Cd^{2+} con **HOxAPy**. Las mediciones se realizaron en agua con 4% de dioxano, 25°C y medio amortiguado 0.1 M.

	<u>Paraoxón</u>		<u>Paratión</u>		<u>NPDPP</u>	
	$k / M^{-1} s^{-1}$	$k_{M(OxAPy)}/k_{OxAPy}$	$k / M^{-1} s^{-1}$	$k_{M(OxAPy)}/k_{OxAPy}$	$k / M^{-1} s^{-1}$	$k_{M(OxAPy)}/k_{OxAPy}$
k_{OH}	0.008		0.00025		0.22	
k_{OxAPy^-}	0.028		0.0019		0.35	
$k_{Cd(OxAPy)}$	1.4	50	0.95	500	22	63
$k_{Zn(OxAPy)(OH)}$	0.11	4	0.048	25	18	51
$k_{Zn(OxAPy)(OH)_2}$	0.4	14	0.127	67	120	350

El efecto catalítico de los complejos metal-oximato de la oxima HOxAPy con zinc y cadmio es menos espectacular hacia los triésteres fosfato que hacia los ésteres fenil acetato, sin embargo los efectos catalíticos son muy importantes y entre los más altos reportados a la fecha pues incrementan hasta 500 veces la rapidez de hidrólisis de los triésteres fosfato en el caso del

complejo $[\text{Cd}(\text{OxPy})]^+$ hacia paratión. Para este tipo de reacciones se ha planteado que los cationes metálicos no interactúan con los sustratos⁵³ y anteriormente nosotros atribuimos el efecto catalítico observado a que el nucleófilo oximato coordinado está menos solvatado que cuando está libre removiendo el efecto de “desbalance solvatacional” que causa que los aniones oximato no puedan exhibir una reactividad correspondiente a su basicidad cuando el medio de reacción es acuoso,¹⁷ pero dado que hay un efecto mucho mayor con el complejo de cadmio cuando el sustrato tiene azufre, debe haber una interacción directa entre sustrato y el catión metálico de acuerdo con los principios de la teoría de ácidos y bases duros y blandos. Sin embargo, para generalizar estos resultados es necesario hacer un estudio más sistemático con otros sustratos y confirmarlo.

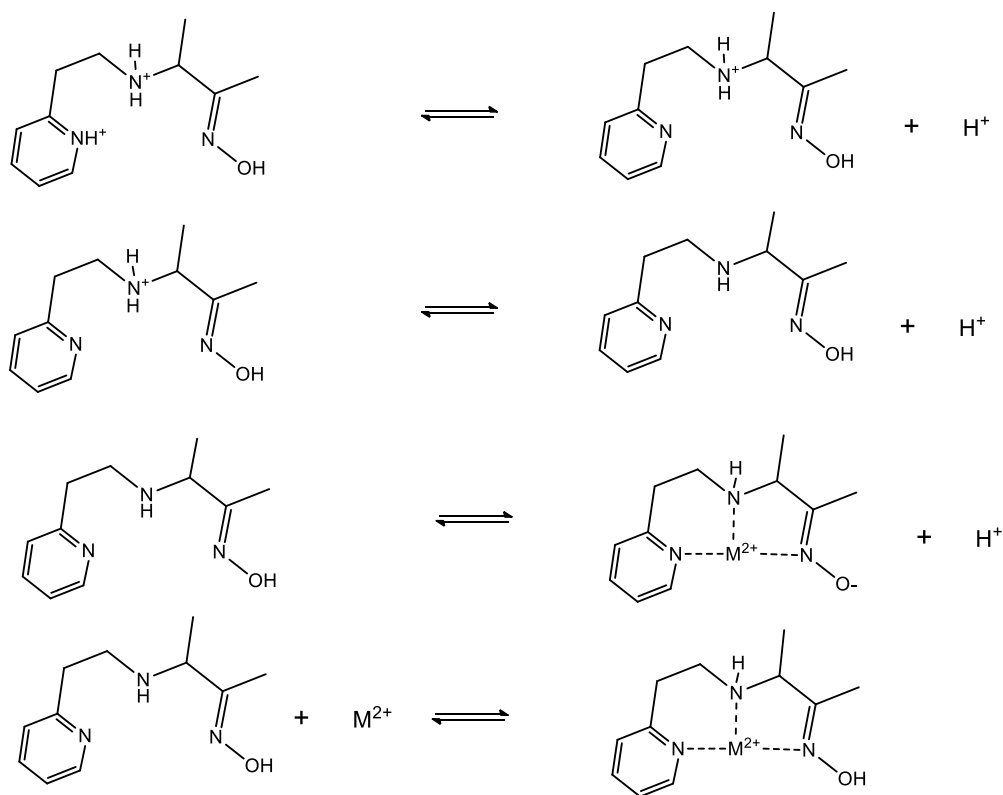
6.2. Especiación en agua de los ligantes L1-L4 y de sus complejos con Zn^{2+} y Cd^{2+} .

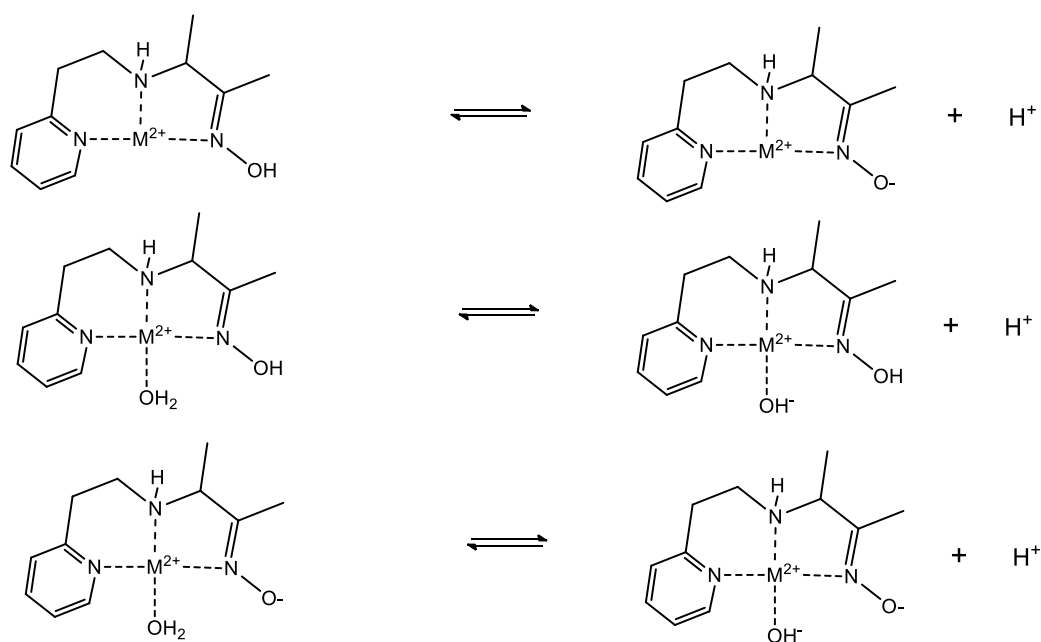
A partir de esta sección se presentan los resultados logrados con los ligantes L1-L4 diseñados a partir del ligante HOxAPy con la finalidad de entender los factores que influyen en la reactividad esterolítica de los complejos metal-oximato, con base en estudios de especiación y cinética, apoyándonos en cálculos computacionales cuando los experimentos no permiten una medición directa. A este punto vale la pena mencionar que además de los cationes Zn^{2+} y Cd^{2+} se probaron varios más (Mn^{2+} , Fe^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , La^{3+}) pero todos los complejos de estos dos cationes presentaron mayor reactividad esterolítica, por lo que se excluyeron los resultados con los otros cationes.

Para determinar las constantes de acidez de los ligantes oxima así como la estabilidad y desprotonaciones de los complejos metálicos se empleó una metodología similar a la discutida con el ligante HOxAPy: se realizaron titulaciones potenciométricas ácido-base de los ligantes en presencia y ausencia de cationes metálicos en un intervalo de concentraciones de 1 mM a 10 mM (en proporción M:L 1:1 y también con un ligero exceso de ligante) e incrementando el pH hasta donde cada sistema lo permitió por la precipitación del hidróxido metálico. Debido a la naturaleza aminodentada de los ligantes **L1-L4** se agregaron 2 o 3 equivalentes de HCl estandarizado con el fin de protonar todos los grupos ionizables y determinar los equilibrios de acidez en el mayor intervalo de pH posible, pues se espera que los valores de $\text{p}K_a$

correspondientes al nitrógeno de la piridina en los ligantes **L1-L3** y al nitrógeno sp^2 del imidazol en **L4** sean cercanos a 3, los grupos amina se espera tengan valores en el intervalo $7.0 < pK_a < 10.5$ y los de grupos oxima deben ser mayores a 11.5. Adicionalmente, también es posible, como en el caso de los complejos de **HOxAPy** con zinc, que se desprotonen moléculas de agua coordinadas a los cationes en los complejos.

Los datos obtenidos de las titulaciones se analizaron en *HyperQuad*⁶⁸ de manera individual y simultánea para varias titulaciones hasta obtener un conjunto de constantes de formación y de acidez del ligante libre y sus complejos metálicos en disolución acuosa, que sea adecuado para todas las condiciones probadas. Los ajustes obtenidos para cada ligante y catión metálico se muestran en el apéndice de este trabajo. Estas constantes se emplearon después para crear los diagramas de distribución de especies y para calcular la concentración molar de cada especie a las condiciones de pH y concentración de ligante y catión metálico empleadas en los estudios cinéticos. De manera general, estos equilibrios se representan en el Esquema 6.2.1 con el ligante **L1** como ejemplo.





Esquema 6.2.1. Conjunto de equilibrios de acidez y formación de complejos del ligante **L1**.

En la Figura 6.2.1 se ilustran de manera representativa un conjunto de titulaciones con NaOH de todos los ligantes **L1-L4** y sus mezclas con Zn^{2+} y Cd^{2+} con cantidades estandarizadas de HCl, en concentraciones 1 mM. En todos los casos podemos observar una disminución en el pK_a del ligante en presencia del catión metálico, efecto que es más pronunciado para zinc. Los equilibrios involucrados, los valores logarítmicos de las constantes de formación y valores de pK_a que resultan del análisis conjunto de las titulaciones de los ligantes libres y sus complejos se resumen en la Tabla 6.2.1 para cada sistema. Cada constante es el resultado de un análisis de varias titulaciones en diferentes concentraciones por lo que posteriormente al analizar los resultados cinéticos serán utilizados para construir los diagramas de especiación y correlacionar la reactividad observada con las especies presentes en disolución.

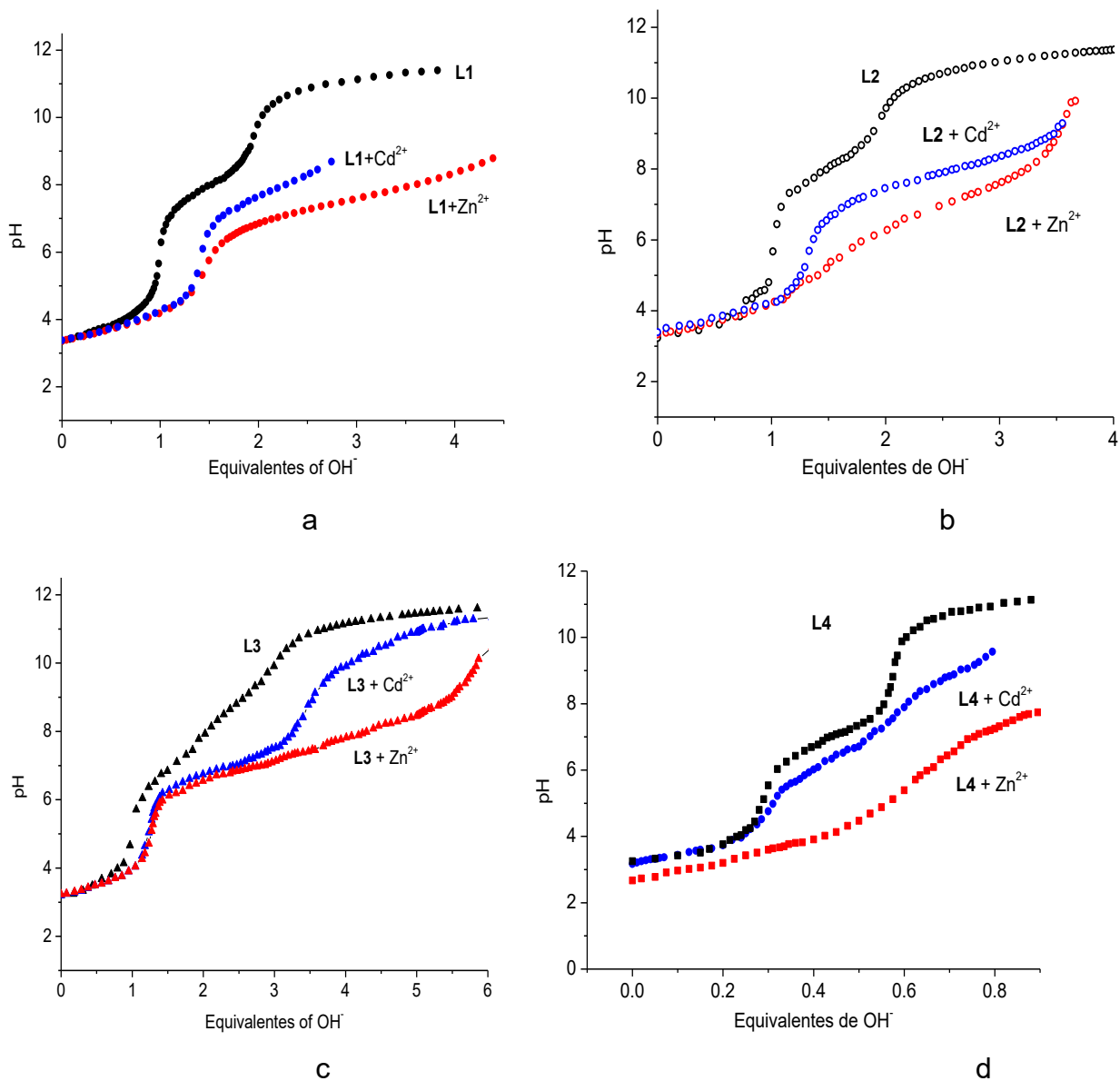


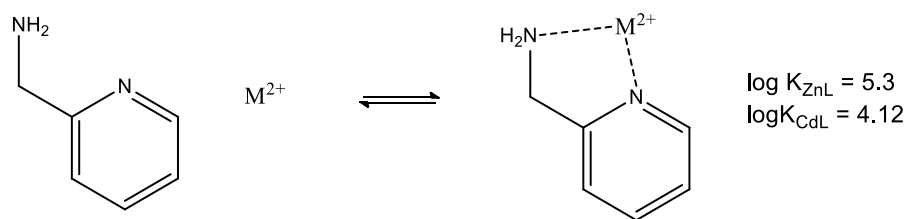
Fig. 6.2.1 Titulaciones ácido-base de **L1-L4** y sus mezclas con Zn^{2+} and Cd^{2+} a 25°C , fuerza iónica 0.1 M NaClO_4 . a) Ligante libre **L1** = 1mM (círculos negros), **L1** = 1.3 mM y Zn^{2+} = 1 mM (círculos rojos), **L1** = 1.3 mM y Cd^{2+} = 1 mM (círculos azules), b) Ligante libre **L2** = 1mM (círculos negros), **L2** = 1.3 mM y Zn^{2+} = 1 mM (círculos rojos), **L2** = 1.3 mM y Cd^{2+} = 1 mM (círculos azules), c) Ligante libre **L3** = 1mM (triángulos negros), **L3** = 1.3 mM y Zn^{2+} = 1 mM (triángulos rojos), **L3** = 1.3 mM y Cd^{2+} = 1 mM (triángulos azules), d) Ligante libre **L4** = 1mM (cuadrados negros), **L4** = 1.3 mM y Zn^{2+} = 1 mM (cuadrados rojos), **L4** = 1.3 mM y Cd^{2+} = 1 mM (cuadrados azules).

Tabla 6.2.1 Equilibrios de acidez y complejación de los ligantes **L1-L4** y de sus complejos con Zn^{2+} y Cd^{2+} en agua y $25^{\circ}C$. Los números entre paréntesis representan la desviación estándar asociada a cada constante.

Reacción		log K or pK _a									
		L1		L2		L3		L4		HOxAPy	
1	$HL \rightleftharpoons L^{-} + H^{+}$	11.73(2)		11.34(4)		12.06(3)		11.65(3)		11.74(9)	
2	$H_2L^{+} \rightleftharpoons HL + H^{+}$	8.00(3)		8.07(3)		9.19(3)		6.98(3)		6.96(5)	
3	$H_3L^{2+} \rightleftharpoons H_2L^{+} + H^{+}$	3.77(3)		3.63(2)		7.07(4)		3.08(4)		2.6(2)	
4	$H_4L^{3+} \rightleftharpoons H_3L^{2+} + H^{+}$					3.15(4)					
		Zn ²⁺	Cd ²⁺	Zn ²⁺	Cd ²⁺	Zn ²⁺	Cd ²⁺	Zn ²⁺	Cd ²⁺	Zn ²⁺	Cd ²⁺
5	$M + HL \rightleftharpoons [M(HL)]$	4.3(1)	3.10(1)	5.46(2)	3.96(5)	6.10(2)	5.60(2)	5.40(5)	3.90(2)	5.04(5)	4.46(3)
6	$[M(HL)] + HL \rightleftharpoons [M(HL)_2]$			2.9(1)				4.40(4)		3.94(4)	
7	$[M(HL)(H_2O)_2] \rightleftharpoons [M(HL)(OH^{-})(H_2O)] + H^{+}$					8.00(3)		7.30(5)		7.38(5)	
8	$[M(HL)(H_2O)_2] \rightleftharpoons [M(L^{-})(H_2O)_2] + H^{+}$	7.90(5)	9.2(1)	7.20(2)	8.08(4)	10.20(3)		8.84(2)		9.37(3)	
9	$[M(HL)(OH^{-})(H_2O)] \rightleftharpoons [M(L^{-})(OH^{-})(H_2O)] + H^{+}$					8.50(3)		7.75(1)		8.2(1)	
10	$[M(L^{-})(H_2O)_2] \rightleftharpoons [M(L^{-})(OH^{-})(H_2O)] + H^{+}$	8.4(1)									
11	$[M(L^{-})(OH^{-})(H_2O)] \rightleftharpoons [M(L^{-})(OH^{-})_2] + H^{+}$							10.0(3)		10.5(3)	
12	$[M(HL)_2] \rightleftharpoons [M(HL)(L^{-})] + H^{+}$							6.70(1)		6.3(1)	

Como puede observarse de la Tabla 6.2.1 (reacción 1) todos los ligantes poseen grupos oxima desprotonables con valores de pK_a típicos para oximas alifáticas, entre 11.3 y 12.1.

Cuando se agregan los iones metálicos Zn^{2+} o Cd^{2+} en concentraciones aproximadamente equimolares a la disolución del ligante, los complejos predominantes son de estequiometría 1:1 $[M(HL)]^{2+}$, cuyas constantes de formación (reacción 5) son del mismo orden de magnitud que las de los complejos con el ligante bidentado 2-picolilamina⁶⁹ (Esquema 6.2.2). Esto puede indicar que en los complejos tridentados protonados la coordinación del nitrógeno del grupo oxima con los metales es relativamente débil como puede atribuirse a su menor basicidad.



Esquema 6.2.2

También se observa una baja estabilidad para las especies del ligante **L1** con el grupo oximato protonado, $[M(HL1)]^{2+}$, lo cual puede atribuirse al aumento en el tamaño del anillo quelante a 6 miembros en el fragmento 2-aminoetil piridina del ligante.^{70,71} Este efecto en la estabilidad no se observa con el ligante **L2**, en el cual el nitrógeno del grupo oxima está involucrado en el incremento del tamaño del anillo quelante a 6 miembros y puede entenderse a partir de lo mencionado arriba sobre la interacción más débil del nitrógeno de la oxima con los metales. Los complejos $[M(HL3)]^{2+}$ son los más estables, lo cual es esperado debido al donador adicional 6-metilamino que se introdujo como modificación al diseñar el ligante tetradentado **L3**. El cambio de piridina a imidazol con el ligante **L4** conlleva un incremento ligero en la estabilidad del complejo $[Zn(HL4)]^{2+}$ lo cual es congruente con el hecho de que el imidazol es un mejor donador sigma si se le compara con la piridina.⁷²

Todos los complejos del tipo $[Cd(HL)]^{2+}$ tienen una menor estabilidad que los análogos $[Zn(HL)]^{2+}$ independientemente del ligante, esto es congruente con el menor carácter electrofílico del Cd^{2+} y en general con la mayor afinidad de Zn^{2+} hacia ligantes amino dentados como se refleja en las estabilidades de los complejos en el Esquema 6.2.2. Los complejos $[M(HL)_2]$ sólo los observamos con los ligantes **L2** y **L4** y con Zn^{2+} , tal como antes los observamos con el ligante **HOxAPy**, sin embargo, no contribuyen significativamente a la especiación en disoluciones altamente diluidas como las empleadas en los estudios cinéticos.

Al analizar los sistemas a valores de pH mayores que 7 encontramos que los sistemas con Cd^{2+} exhiben una especiación más sencilla ya que únicamente forman un ion complejo, $[\text{Cd}(\text{HL})]^{2+}$, y éste se desprotona una sola vez; esta desprotonación fue atribuida al grupo oxima para producir los complejos metal oximato $[\text{Cd}(\text{L})]^+$ (Tabla 6.2.1, reacción 8) de acuerdo a la reactividad observada.

En la Figura 6.2.2 se muestra la correlación entre los valores de $\text{p}K_a$ del grupo oxima en los ligantes libres y los complejos, la correlación es buena ($R^2 = 0.98$) e indica que los cambios estructurales en los ligantes **L1-L4** que afectan la acidez del grupo oxima son similares a los factores que afectan la acidez en los complejos. La presencia de un ligante hidroxilo generado por desprotonación de una molécula de agua en algunos complejos de Zn^{2+} debería afectar el valor de $\text{p}K_a$ del grupo oxima, sin embargo, como se observa en la Figura 6.2.2 el efecto parece no ser muy importante ya que en general la correlación entre $\text{p}K_a$ de la oxima en los ligantes y en los complejos de Zn^{2+} se mantiene de manera similar a los complejos con Cd^{2+} .

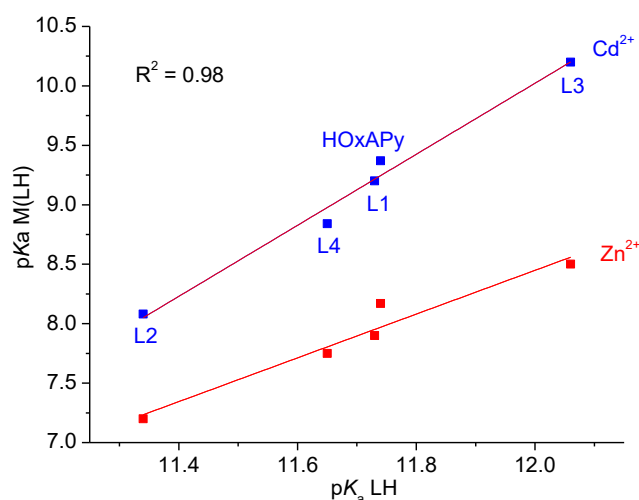
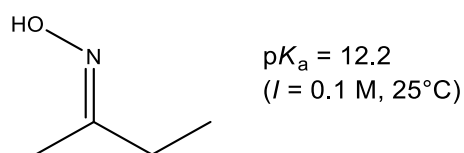


Fig. 6.2.2. $\text{p}K_a \text{ MHL}$ vs $\text{p}K_a \text{ LH}$ para los complejos de Zn^{2+} y Cd^{2+} con los ligantes **L1 - L4**.

La especiación de los sistemas con Zn^{2+} es más complicada ya que implica la desprotonación sucesiva de moléculas de agua coordinadas al metal en los complejos para generar especies mixtas del tipo $[\text{Zn}(\text{HL})(\text{OH}^-)]^+$, $[\text{Zn}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})]^+$ y $[\text{Zn}(\text{L})(\text{OH}^-)]$, sin embargo, a partir de los datos potenciométricos es imposible saber si la desprotonación proviene de un grupo oxima o de una molécula de agua coordinada ya que la potenciometría es una técnica esencialmente estequiométrica que únicamente nos indica cantidad de equivalentes titulados desde una condición inicial bien establecida. Por ello, la asignación de las desprotonaciones tal como se muestran en las secuencias de desprotonación de Tabla 6.2.1 (reacciones 8, 9, 10 y 11 para Zn^{2+}) se realizó con

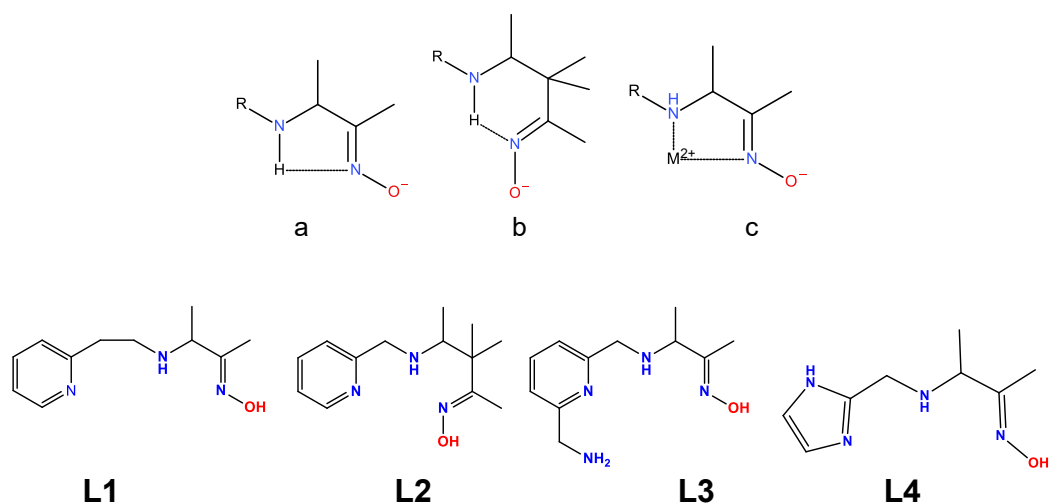
apoyo de los resultados de cinética, aprovechando la gran diferencia en reactividad observada que hay entre un hidroxilo y un oximato coordinados, además de que, las secuencias de desprotonación en estos complejos también está apoyada por los resultados de cálculos computacionales (ver sección anterior).

La basicidad del nucleófilo es un factor muy importante en el análisis de la reactividad, por eso resultó importante encontrar cuáles eran las tendencias en los valores de pK_a de los complejos. En todos los casos se observa una disminución en los valores de pK_a del grupo oxima al coordinarse los ligantes a los cationes metálicos, el efecto es más pronunciado con Zn^{2+} que con Cd^{2+} debido a su mayor acidez de Lewis. A pesar de las diferencias estructurales entre los ligantes **L1-L4**, los grupos oxima de estos ligantes tienen cierta similitud estructural con la oxima alifática metil-etil cetoxima (Esquema 6.2.3), cuyo valor de pK_a es mayor al de los ligantes **L1-L4**.⁷³



Esquema 6.2.3 Metil-etil cetoxima

Las diferencias observadas en la acidez del grupo oxima no se deben a efectos electrónicos puesto que en todos los casos el grupo oxima está unido de manera alifática al resto de la estructura en los ligantes, por lo tanto, es más razonable proponer que la acidificación del grupo oxima en algunos casos responde a efectos de estabilización de la oxima desprotonada por medio de enlace de hidrógeno con el grupo NH como se ilustra en el Esquema 6.2.4a. En el caso de la oxima en el ligante **L2**, la cual tiene el pK_a más bajo de los ligantes, se puede atribuir al efecto gem-dimetil inducido por los dos metilos, dicho efecto se refiere a la estabilización inducida por los metilos en la formación de estructuras cíclicas como se muestra en el Esquema 6.2.4.b.⁷⁴ En lo que respecta a los complejos metálicos la formación de anillos quelatos es análoga (Esquema 6.2.4.c) a lo mencionado y la tendencia en valores de pK_a de los diferentes ligantes se conserva como se ya se discutió en la Figura 6.2.2. En el Esquema 6.2.4 se ilustran los ligantes sintetizados en este trabajo con motivos de claridad.



Esquema 6.2.4.

Las secuencias de desprotonación para los complejos (Tabla 6.2.1, reacciones 7-10) son específicas para cada combinación de ligante y metal. Por ejemplo para el complejo de **L1** con Zn^{2+} la secuencia de desprotonación es opuesta a lo anteriormente reportado con el ligante **HOxAPy**, ya que primero se desprotona la oxima y posteriormente una molécula de agua, $[Zn(HL1)]^{2+} \rightarrow [Zn(L1^-)]^+ \rightarrow [Zn(L1^-)(OH^-)]$. Esto es consecuencia de una disminución en el pK_a del grupo oxima en el ligante **L1** y de que el intervalo de pK_a de moléculas de agua coordinadas a Zn^{2+} en amino complejos suele ser entre 7 y 9.⁷⁵ En el complejo $[Zn(HL2)]^{2+}$ solo se desprotona en el grupo oxima para formar $[Zn(L2)]^+$ sin formación de hidroxocomplejos. En el complejo $[Zn(HL3)]^{2+}$ se desprotona una molécula de agua antes que el grupo oxima, $[Zn(HL3)]^{2+} \rightarrow [Zn(HL3)(OH^-)]^+ \rightarrow [Zn(L3^-)(OH^-)]$, de la misma forma a lo que previamente reportamos para $[Zn(HOxAPy)]^{2+}$ pero no se observa la desprotonación de una segunda molécula de agua para generar un bis-hidroxocomplejo lo cual puede atribuirse a que el donador 6-metilamino en **L3** sustituye la posición de una molécula de agua adicional. Finalmente, en el complejo $[Zn(HL4)]^{2+}$ la sustitución del anillo de piridina por imidazol produce una secuencia de desprotonación análoga a la de $[Zn(HOxAPy)]^{2+}$ incluso formando el complejo bis-hidroxooximato $[Zn(HL4)(OH)_2]^-$, sin embargo los valores de pK_a son aproximadamente 0.5 unidades más bajos que con el ligante **HOxAPy** (Tabla 6.2.1 reacciones 9 y 11). En principio parece no ser intuitivo que el imidazol tenga este efecto, sino que se esperaría que al coordinarse más fuertemente al centro metálico este último disminuyera su acidez de Lewis y su interacción con el grupo oxima sea menor respecto a los ligantes con piridina, produciendo menor grado de ionización del grupo oxima. Sin

embargo, una inspección de las distancias de enlace a partir de las geometrías optimizadas de los complejos protonados $[\text{MHL}]^{2+}$ que se presentan a continuación en la Tabla 6.2.2, nos permite observar algunos aspectos estructurales que son interesantes como la distancia entre el Zn^{2+} y el nitrógeno del grupo oxima $\text{Zn}^{2+} \cdots \text{N}(\text{Ox})$ que resulta ser menor en $[\text{Zn}(\text{HL4})]^{2+}$ que en $[\text{Zn}(\text{HOxAPy})]^{2+}$ indicando una interacción más fuerte del grupo oxima con el metal.

Las distancias de enlace de la Tabla 6.2.2 fueron calculadas a partir de las estructuras optimizadas de los complejos protonados $[\text{Zn}(\text{HL})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ donde se coordinan 2 moléculas de agua para tener un número de coordinación 5 (en el caso del ligante **L3** sólo se coordina 1 molécula de agua). Estudios previos de dinámicas moleculares y optimización nos indicaron que el número de coordinación más estable es 5 para todos los complejos. La optimización de las estructuras se llevó a cabo con el software *TeraChem* y *Gaussian 16* utilizando la teoría de funcionales de la densidad a un nivel de teoría PBE1PBE/Def2TZVP y el modelo de disolvente implícito SMD. Todos los resultados fueron analizados en términos de convergencia y análisis de frecuencias para asegurar que son estructuras de mínima energía.

Tabla 6.2.2 Distancias de enlace calculadas (Å) entre el metal y los nitrógenos donadores en los complejos protonados. Nivel de teoría PBE1PBE/Def2TZVP. Los últimos dos renglones pertenecen a distancias de enlace en la estructura experimental obtenida por difracción de rayos X del complejo $[\text{Cd}(\text{NO}_3)(\text{HOxAPy})_2]^+$.

complejo	M-N(Py ó	M-N(NH)	M-N(Ox)	M-N(NH ₂)
	M-N(lmz)			
$[\text{Zn}(\text{HL1})]^{2+}$	2.107	2.109	2.212	
$[\text{Zn}(\text{HL2})]^{2+}$	2.116	2.158	2.218	
$[\text{Zn}(\text{HL3})]^{2+}$	2.114	2.328	2.113	2.191
$[\text{Zn}(\text{HL4})]^{2+}$	2.055	2.346	2.111	
$[\text{Zn}(\text{HOxAPy})]^{2+}$	2.137	2.189	2.211	
$[\text{Cd}(\text{HL1})]^{2+}$	2.297	2.397	2.335	
$[\text{Cd}(\text{HL2})]^{2+}$	2.308	2.348	2.440	
$[\text{Cd}(\text{HL3})]^{2+}$	2.312	2.516	2.314	2.351
$[\text{Cd}(\text{HL4})]^{2+}$	2.253	2.492	2.353	
$[\text{Cd}(\text{HOxAPy})]^{2+}$	2.340	2.378	2.410	
$[\text{Cd}(\text{NO}_3)(\text{HOxAPy})_2]^+$	2.336(3)	2.412(2)	2.421(2)	
	2.299(2)	2.404(3)	2.45(3)	

En los últimos dos renglones de la Tabla 6.2.2 se agregan los datos de la estructura cristalina del complejo $[\text{Cd}(\text{HOxAPy})_2(\text{NO}_3^-)](\text{NO}_3^-)$ obtenido en metanol. Este tipo de complejos bis-HOxAPy no se observa en disolución con ninguno de los ligantes quizá porque se trabaja a mayor dilución en estudios cinéticos y especiación, sin embargo, es útil para confirmar la forma de coordinación de los ligantes al centro metálico. En la Figura 6.2.3 se muestra la estructura cristalina de este complejo $[\text{Cd}(\text{HOxAPy})_2(\text{NO}_3^-)](\text{NO}_3^-)$, que es una estructura heptacoordinada, lo cual es poco usual dentro de los complejos de Cd^{2+} reportados en la literatura. En el apéndice de este trabajo se muestran los datos cristalográficos obtenidos.

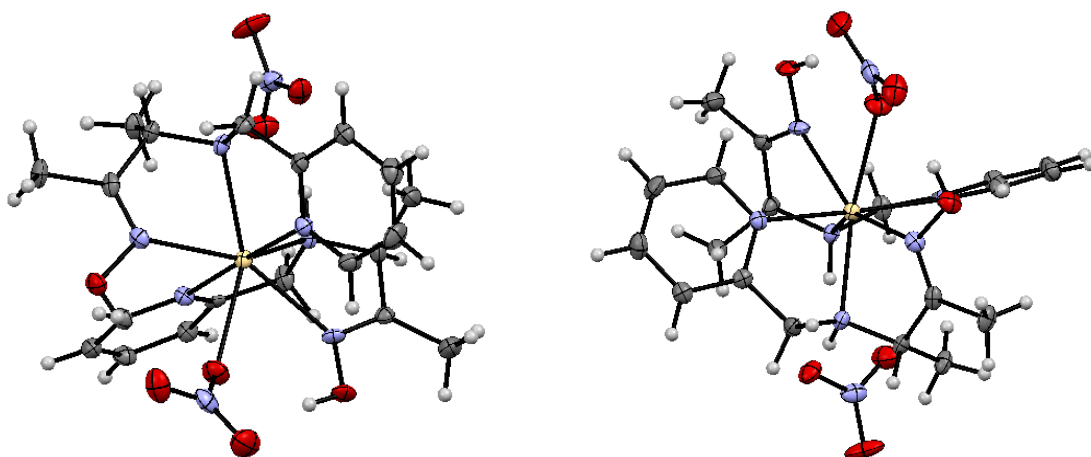


Fig. 6.2.3 Estructura cristalina del complejo heptacoordinado $[\text{Cd}(\text{NO}_3)(\text{HOxAPy})_2]\text{NO}_3$ en vista ORTEP. Elipsoides dibujados al 50 % de probabilidad.

De los datos de la Tabla 6.2.2 podemos ver que, con excepción de las distancias en el complejo $[\text{Zn}(\text{HL3})]^{2+}$, las distancias $\text{Zn-N}(\text{Ox})$ son mayores que las distancias a los otros nitrógenos, lo cual concuerda con la discusión previa acerca de la similitud de las constantes de formación de los complejos protonados con las del ligante bidentado 2-picolilamina (Esquema 6.2.2), indicando que la interacción del metal con el grupo oxima es más débil que con el resto de donadores en los ligantes. Esta tendencia también se observa, aunque con menor regularidad, para los complejos de Cd^{2+} e incluso en la estructura cristalina, indicando que existe concordancia entre las distancias de enlace en la estructura cristalina y las estructuras calculadas. De estas estructuras optimizadas también podemos obtener la distancia que hay entre el catión metálico y las moléculas de agua coordinadas, Tabla 6.2.3, para explicar la tendencia de los complejos de Zn^{2+} a formar hidroxocomplejos.

Tabla 6.2.3. Distancias de enlace calculadas (Å) entre el metal y las moléculas de agua que están en la esfera de coordinación de los metales en los complejos protonados. Nivel de teoría PBE1PBE/Def2TZVP.

complejo	M ²⁺ - OH ₂	
[Zn(HL1)] ²⁺	2.198	2.136
[Zn(HL2)] ²⁺	2.178	2.198
[Zn(HL3)] ²⁺	2.154	
[Zn(HL4)] ²⁺	2.190	2.128
[Zn(HOxAPy)] ²⁺	2.114	2.123
[Cd(HL1)] ²⁺	2.285	2.542
[Cd(HL2)] ²⁺	2.329	2.32
[Cd(HL3)] ²⁺	2.375	
[Cd(HL4)] ²⁺	2.298	2.492
[Cd(HOxAPy)] ²⁺	2.301	2.366

De estos datos resalta que en general, la distancia calculada entre las moléculas de agua y Zn²⁺ es en promedio un 10% menor que con Cd²⁺, lo cual concuerda con la tendencia de Zn²⁺ a ionizar las moléculas de agua y formar complejos hidroxoximatos. En cada caso la secuencia de desprotonación parece estar determinada por las distancias del metal hacia las moléculas de agua y la interacción con el nitrógeno del grupo oxima, por lo que el cálculo de los valores de ΔG° para las secuencias de desprotonación, tal como se discutió en la sección 6.1 para el complejo [Zn(HOxAPy)(H₂O)₂]²⁺, nos puede ayudar a asignar y racionalizar las secuencias de desprotonaciones de la Tabla 6.2.2.

En la Figura 6.2.4 se muestran las estructuras optimizadas de los complejos protonados [Zn(HL)(H₂O)₂]²⁺ que son el punto de partida para los cálculos de las secuencias de desprotonación y también se muestran los diagramas de energía $\Delta G^\circ_{(ac)}$ calculados para las secuencias de desprotonación de cada sistema obtenidas a través del ciclo termodinámico tipo Born-Haber de la Figura 6.1.2. Estas secuencias de desprotonación de la Figura 6.2.4 tienen correspondencia con las secuencias de desprotonación tal como se plantearon corresponden a las planteadas en los equilibrios ácido-base para los equilibrios de cada ligante con zinc de la Tabla 6.2.1, y se proponen como las secuencias de desprotonación para cada complejo.

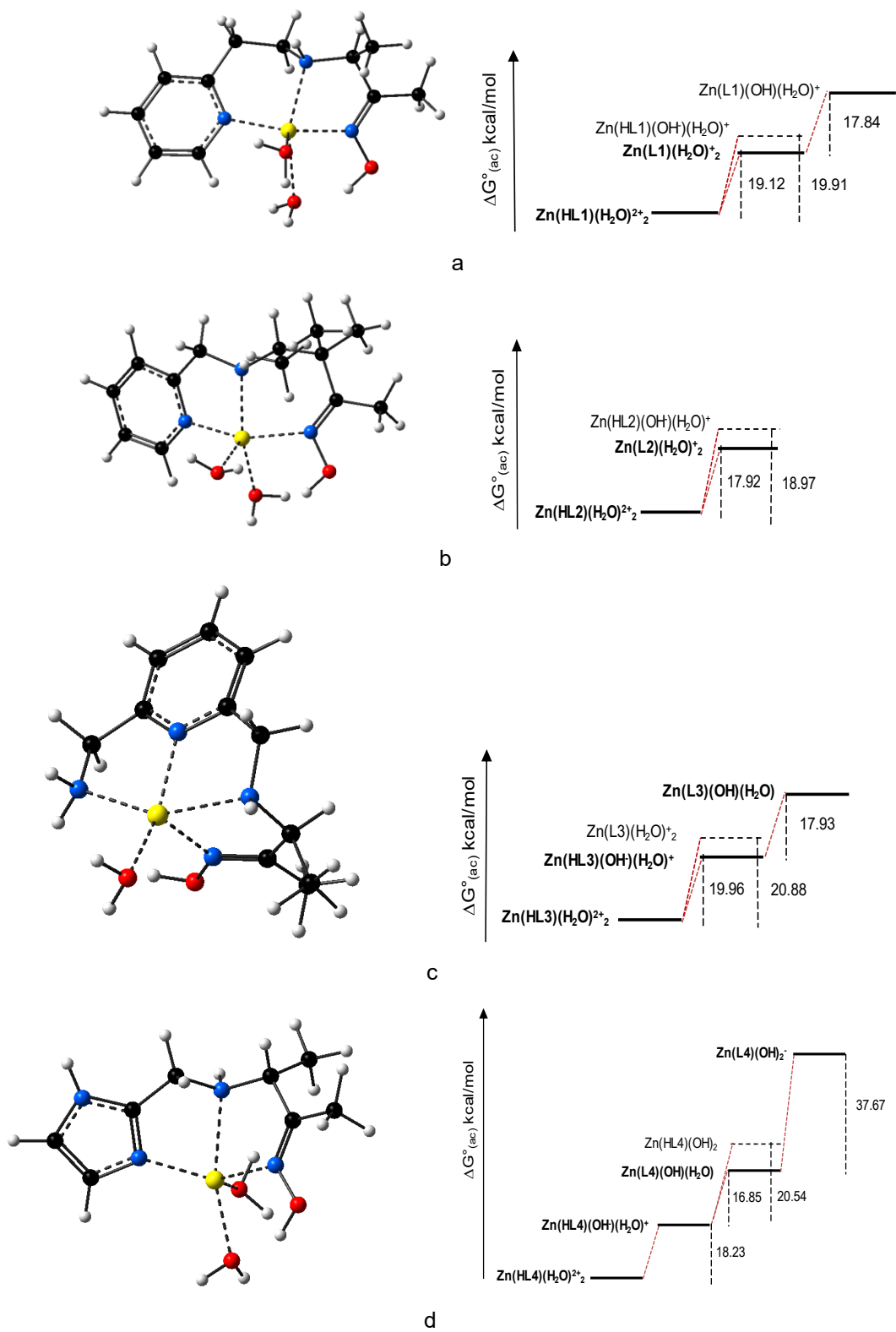
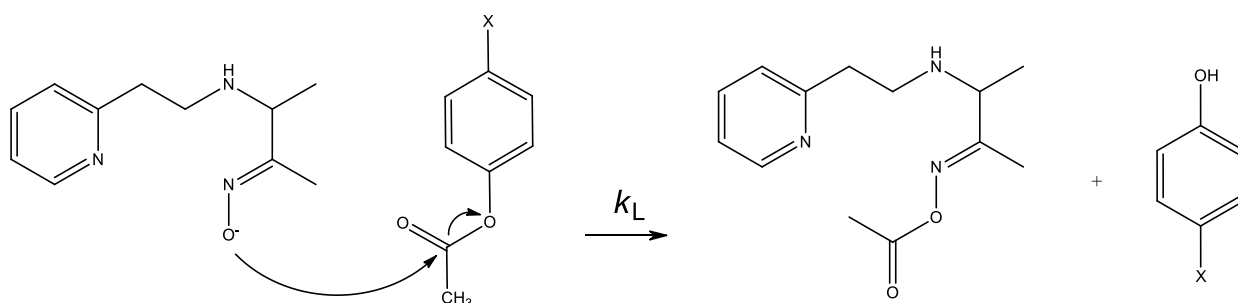


Fig. 6.2.4. Estructuras optimizadas de los complejos protonados, a) [Zn(HL1)(H₂O)₂]²⁺, b) [Zn(HL2)(H₂O)₂]²⁺, c) [Zn(HL3)(H₂O)₂]²⁺, d) [Zn(HL4)(H₂O)₂]²⁺ y los diagramas de $\Delta G^{\circ}_{(ac)}$ para cada caso.

En las siguientes secciones se presentan los estudios cinéticos detallados de la reactividad de estos ligantes y sus complejos con zinc y cadmio hacia los ésteres 4-(sustituídos) fenil acetatos y los triésteres fosfato paraoxón, paratión y NPDPP.

6.3 Reactividad de los oximatos L1⁻ a L4⁻ hacia ésteres fenil acetato.

Se midieron las constantes de segundo orden $k_L / M^{-1}s^{-1}$ para la ruptura de los ésteres por los aniones oximato L1⁻ - L4⁻ (oximólisis) en medio acuoso con 2% de CH₃CN y 25°C. Se realizaron series de experimentos cinéticos en los que se varía la concentración de la oxima a varios valores de pH fijo. El pH de las disoluciones se fijó con el amortiguador biológico adecuado (MOPS, CHES ó CAPS) en concentración 50 mM, a 25 °C. La reacción de ruptura del éster por el nucleófilo oximato OxAPy⁻ (L⁻) en medio acuoso se ilustra en el Esquema 6.3.1.



Esquema 6.3.1 Reacción general de ruptura de fenilésteres por el anión oximato L1 (oximólisis).

La manera más formal de obtener las constantes de segundo orden k ($M^{-1} s^{-1}$) para cada nucleófilo es medir las constantes de pseudo primer orden k_{obs} / s^{-1} de reacción en un intervalo de pH que comprenda aproximadamente el valor de pK_a del nucleófilo ± 1 unidades. Los ligantes L1-L4 tienen valores de pK_a del grupo oxima muy parecidos, entre $pK_a = 11.3$ y 12.2 por lo que el conjunto de experimentos se realiza en condiciones similares en todos los casos. Cada curva cinética de reacción se ajusta a una ecuación integral de primer orden para obtener un conjunto de constantes de rapidez observada, k_{obs} / s^{-1} , cuyo valor incluye la contribución de la hidrólisis básica debida al pH del medio y de la oximólisis debida al anión oximato.

$$k_{obs} = k_L[L^-] + k_{OH}[OH^-] \quad \text{Ecuación 6.3.1}$$

Se realizaron variaciones de la concentración total de cada ligante $[L]_0$, a varios valores de pH. A cada valor de pH la concentración de la forma aniónica de cada ligante está determinada por el equilibrio de acidez (la fracción mol Φ_L) y por su concentración inicial por lo que al variar la concentración total de ligante a pH fijo se incrementa la concentración de su base conjugada, es

decir del nucleófilo desprotonado $[L^-]$. En la Figura 6.3.1(a) se ilustran las curvas cinéticas de reacción para la ruptura del éster 4-tertbutil fenilacetato a pH = 11.0 para las cuales se utilizaron concentraciones de **L1** de 0 a 7 mM. El conjunto de constantes k_{obs} / s^{-1} obtenidas exhibe una dependencia lineal respecto a la concentración de **L1**, esto se ilustra en la Figura 6.3.1(b) con el gráfico de las dependencias lineales y su ajuste por mínimos cuadrados a una línea recta. Cada línea recta corresponde a la variación de concentración de **L1** a valores de pH = 10.7, 11.1, 11.6, 11.9 y 12.2. La linealidad confirma la dependencia de primer orden respecto al nucleófilo oximato, acorde al Esquema 6.3.1.

De cada línea recta en la Figura 6.3.1(b) obtenemos un valor para la ordenada al origen que representa la constante observada k_{obs} / s^{-1} cuando la concentración de oximato es cero, es decir, la contribución de la hidrólisis alcalina mediante el nucleófilo OH^- a ese valor de pH específico. La pendiente de cada línea recta representa el valor de $k_L' / M^{-1} s^{-1}$ a pH fijo, es decir una constante de segundo orden observada o condicional.

$$k_L'[HL]_0 = k_L[L^-] \quad \text{Ecuación 6.3.2}$$

El cálculo de la constante de segundo orden para cada ligante ante cada uno de los sustratos se calcula a partir de cada dependencia k_L' vs pH de acuerdo con la siguiente ecuación 6.3.3 que toma en cuenta el equilibrio de disociación del ligante protonado en su base conjugada oximato:

$$k_L' = \frac{k_L}{(1+10^{(pK_a-pH)})} \quad \text{Ecuación 6.3.3}$$

La constante $k_L / M^{-1} s^{-1}$ no depende del valor de pH y por lo tanto se puede referir como constante nucleofílica del ligante oximato $\underline{k}_L / M^{-1} s^{-1}$. La Figura 6.3.1(c) muestra la dependencia sigmoide k_L' vs pH para el ligante **L1** hacia la ruptura del éster 4-tertbutil fenilacetato y su ajuste a la ecuación 6.3.3.

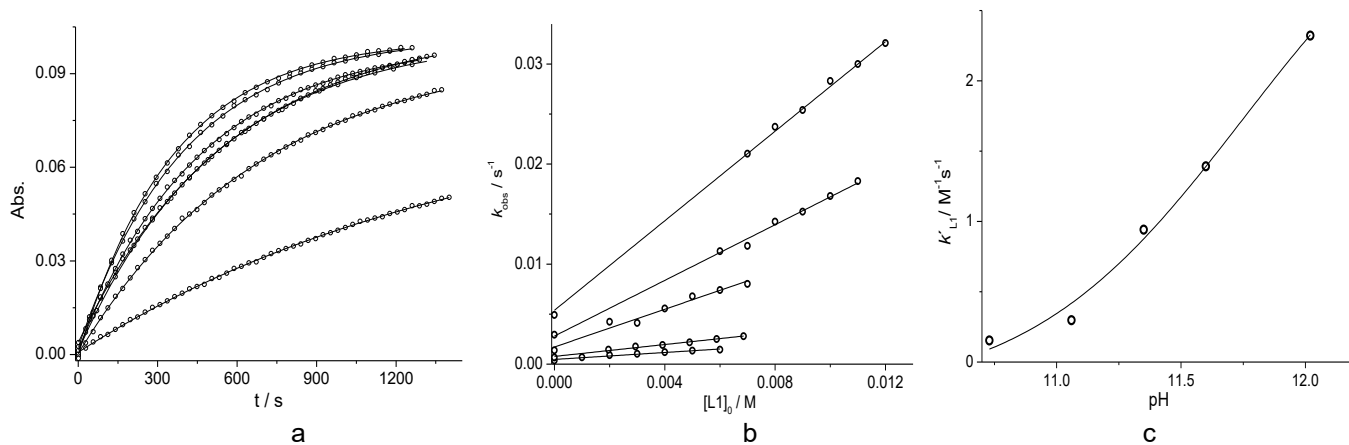


Fig. 6.3.1 Reactividad del ligante **L1** (a) Curvas cinéticas de la ruptura del éster 4-tertbutil-fenilacetato a pH = 11.1 y $0 \text{ mM} \leq [\text{L1}]_0 \leq 7 \text{ mM}$ y su ajuste a la ecuación integral de primer orden (b) dependencias k_{obs} vs $[\text{L1}]_0$ a valores de pH 10.7, 11.1, 11.6, 11.9 y 12.2 y su ajuste lineal para obtener k'_L de la pendiente (c) k'_L vs pH y su ajuste a la ecuación 6.3.3, se obtiene como parámetro $k_L = 3.7 \pm 0.5$ y $\text{p}K_a$ (cinético) = 11.8.

El procedimiento y resultados descritos hasta aquí para el ligante **L1** se muestran también para los ligantes **L2**, **L3** y **L4** en las Figuras 6.3.2 a 6.3.4 también utilizando el éster 4-tertbutil fenilacetato como ejemplo. En el apéndice de este trabajo se reportan los gráficos obtenidos y sus ajustes para cada uno de los ésteres fenil acetato estudiados con el mismo orden aquí expuesto.

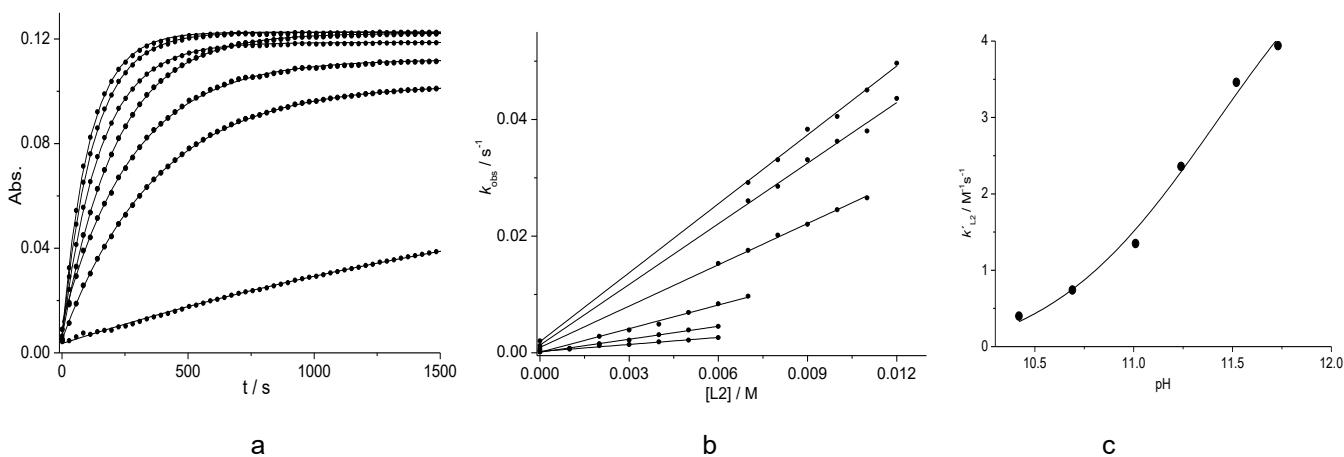


Fig. 6.3.2. Reactividad del ligante **L2** (a) Curvas cinéticas de la ruptura del éster 4-tertbutil-fenilacetato a pH = 11.0 y $0 \text{ mM} \leq [\text{L2}]_0 \leq 7 \text{ mM}$ y su ajuste a la ecuación integral de primer orden (b) dependencias k_{obs} vs $[\text{L2}]_0$ a valores de pH 10.4, 10.7, 11.0, 11.6, 11.9 y 12.2 y su ajuste lineal para obtener k'_L de la pendiente (c) k'_L vs pH y su ajuste a la ecuación 6.3.3, se obtiene como parámetro $k_L = 6.2 \pm 0.8$ y $\text{p}K_a$ (cinético) = 11.4.

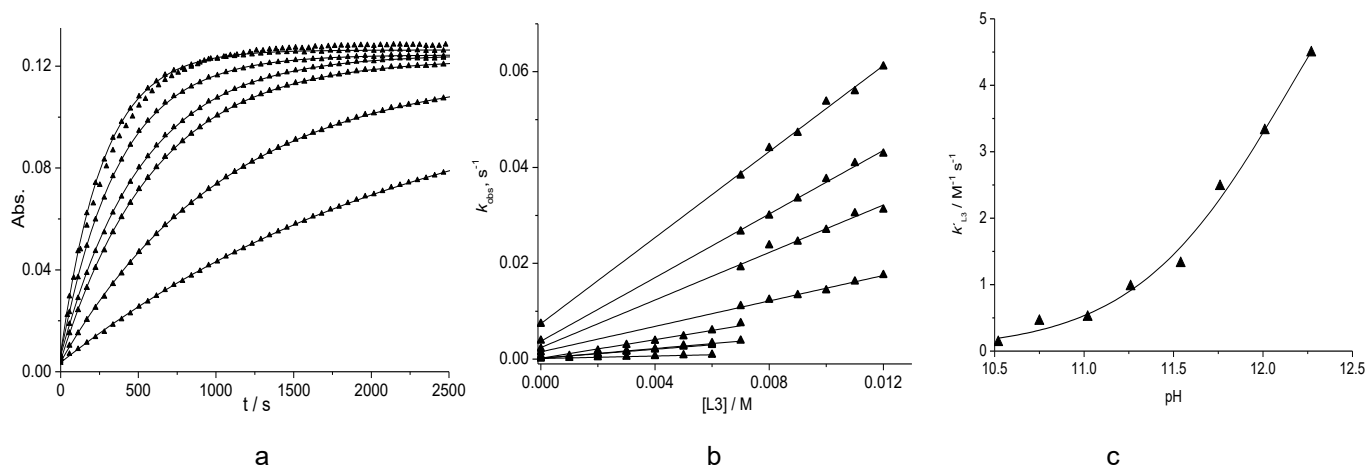


Fig. 6.3.3. Reactividad del ligante **L3**. (a) Curvas cinéticas de la ruptura del éster 4-tertbutil-fenilacetato a pH = 11.1 y $0 \text{ mM} \leq [\text{L3}]_0 \leq 7 \text{ mM}$ y su ajuste a la ecuación integral de primer orden (b) dependencias k_{obs} vs $[\text{L3}]_0$ a valores de pH 10.7, 11.0, 11.3, 11.5, 11.8, 12.0 y 12.3 y su ajuste lineal para obtener k'_L de la pendiente (c) k'_L vs pH y su ajuste a la ecuación 6.3.3, se obtiene como parámetro $k_L = 8 \pm 1$ y $\text{p}K_a$ (cinético) = 12.2.

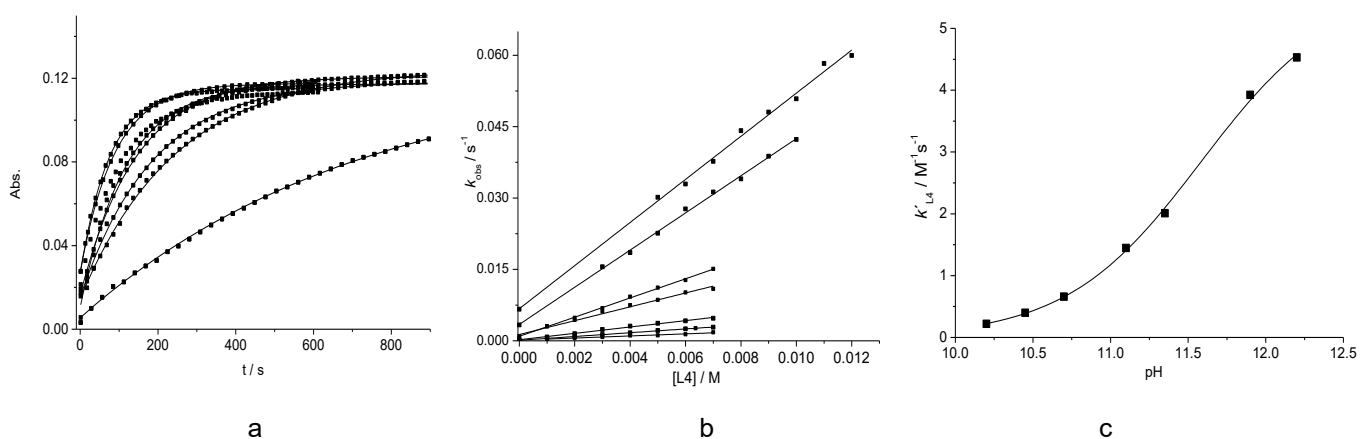


Fig. 6.3.4. Reactividad del ligante **L4** (a) Curvas cinéticas de la ruptura del éster 4-tertbutil-fenilacetato a pH = 11.1 y $0 \text{ mM} \leq [\text{L4}]_0 \leq 7 \text{ mM}$ y su ajuste a la ecuación integral de primer orden (b) dependencias k_{obs} vs $[\text{L4}]_0$ a valores de pH 10.2, 10.4, 10.7, 11.1, 11.4, 11.8 y 12.2 y su ajuste lineal para obtener k'_L de la pendiente (c) k'_L vs pH y su ajuste a la ecuación 6.3.3, se obtiene como parámetro $k_L = 5.7 \pm 0.2$ y $\text{p}K_a$ (cinético) = 11.6.

La Tabla 6.3.1 resume los valores obtenidos de las constantes de nucleofilia de segundo orden ante cada sustrato para cada uno de los aniones oximato **L1-L4**. En general todos los aniones oximato son nucleófilos 5 - 10 veces más fuertes que el anión OH^- a pesar de que el valor de $\text{p}K_a$ de los oximatos es aproximadamente cuatro órdenes de magnitud menor que el $\text{p}K_a$ del par $\text{H}_2\text{O}/\text{OH}^- = 15.7$. Esto indica su carácter como alfa nucleófilos, sin embargo, dada la definición de alfa nucleófilo, la asignación de ese carácter requiere de la comparación con un nucleófilo de $\text{p}K_a$ similar al $\text{p}K_a$ de los oximatos.

Tabla 6.3.1. Constantes de nucleofilia $k_L / M^{-1} s^{-1}$ de cada oximato hacia cada sustrato. Los valores entre paréntesis indican la desviación estándar de cada constante en su última cifra significativa. Se enlistan también los valores de nucleofilia del anión OH^- con fines comparativos.

Especie	4-NO ₂	4-COO ⁻	4-Cl	4-Ph	H	4-Me	4-Iso	4-Tert	4-MeO
OH ⁻	14.1(2)	1.10(1)	1.58(2)	0.96(3)	0.87(2)	0.67(1)	0.87(2)	0.62(4)	0.55(3)
L1⁻	68(7)	15.8(3)	17(3)	14(1)	5(1)	5.1(2)	5.2(2)	3.7(5)	3.6(2)
L2⁻	48(6)	12(2)	13(2)	10.5(9)	7.1(8)	6.8(8)	6.6(8)	6.1(7)	5.9(7)
L3⁻	65(14)	15(1)	20(2)	14(2)	11(2)	9(2)	10(1)	8(1)	7(1)
L4⁻	53(2)	13(1)	15(1)	12(1)	9.0(5)	7.6(3)	6.4(2)	5.7(2)	5.5(1)

Debido a que tenemos un conjunto de datos de nucleofilia hacia varios ésteres que solo difieren en el sustituyente en la posición 4 del anillo aromático, podemos analizar estas constantes en función del pK_a del grupo saliente de cada éster que es su fragmento fenólico.

De los datos de la Tabla 6.3.1 para la ruptura de fenil acetatos obtuvimos gráficos de $\log k_{L1}$ vs pK_a no lineales como se presenta de manera representativa para el oximato **L1⁻** en la Figura 6.3.5. Todos los oximatos de los ligantes **L1-L4** se comportan de manera muy similar hacia la serie de ésteres, exhibiendo un perfil análogo al mostrado para **L1⁻**. Los gráficos correspondientes para los ligantes **L2** a **L4** se incluyen en el apéndice 8.2.b.

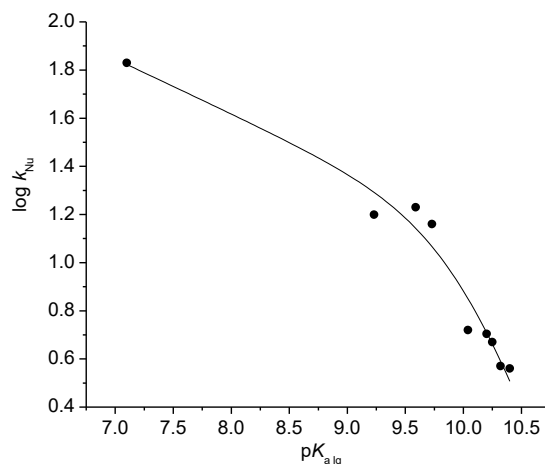
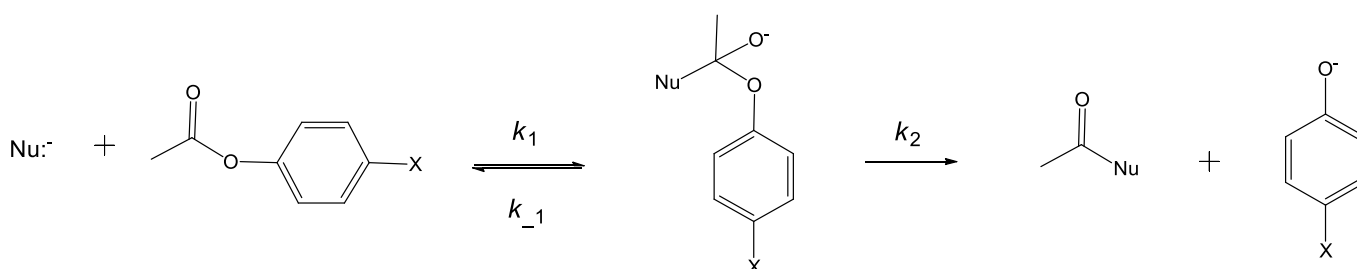


Fig.6.3.5. Gráfico de Brønsted $\log k_{L1}$ vs pK_a para la oximólisis de los ésteres 4-sustituídos fenil acetato por el oximato **L1⁻**. La línea continua es el ajuste a la ecuación 6.3.5 de acuerdo con el Esquema 6.3.2 que se discute a continuación.

En la Figura anterior se observa una curvatura que podría ser definida por dos intervalos de pendiente uno hasta pH 9 y otro hasta pH 10.5 y puede interpretarse como un cambio en la etapa limitante de la reacción lo cual se presenta en el Esquema 6.3.2 de manera general para la reacción de ruptura de un éster fenil acetato mediante el mecanismo de adición-eliminación de un nucleófilo (Nu^-). La formación del intermediario tetraédrico en la etapa de adición está determinada por el valor de las constantes k_1 y k_{-1} y la ruptura del intermediario para producir la ruptura del éster y la expulsión del fenol están determinadas por la constante k_2 .



Esquema 6.3.2. Mecanismo de adición eliminación para la ruptura de fenil acetatos mediante la adición de un nucleófilo y su disección en las constantes cinéticas de cada etapa.

En términos cinéticos, puede demostrarse que, bajo las condiciones de estado estacionario en las que no existe acumulación del intermediario, las constantes de segundo orden o constantes de nucleofilia como las reportadas en la Tabla 6.3.1 pueden expresarse en términos de las constantes k_1 , k_{-1} y k_2 del Esquema 6.3.2 y la forma de la curva depende de los valores relativos de k_1 , k_{-1} y k_2 .

$$k_{\text{Nu}} = k_1 k_2 / (k_{-1} + k_2) = k_1 / \left(\frac{k_{-1}}{k_2} + 1 \right) \quad \text{Ecuación 6.3.4}$$

Por ejemplo, cuando $k_2 \gg k_{-1}$ entonces la constante de segundo orden puede expresarse como $k_{\text{Nu}} = k_1$ ya que el ataque nucleofílico es la etapa limitante de la reacción. Por el contrario, cuando $k_2 \ll k_{-1}$ entonces la constante de segundo orden se expresa como $k_{\text{Nu}} = k_2(k_1/k_{-1})$ y la expulsión del grupo saliente es la etapa limitante.

La disección de las constantes de segundo orden en las constantes k_1 y los cocientes k_{-1}/k_2 es posible si se hace un ajuste no lineal incluyendo estos parámetros en una ecuación basada en un modelo que de cuenta del cambio en el paso determinante de la reacción por medio de las siguientes consideraciones:

- dos pendientes observadas, β_1 para el ataque nucleofílico como etapa limitante de la rapidez y β_2 para la expulsión del grupo saliente como etapa limitante.
- un valor de pK_a° al cual se presenta la inflexión de la curva o cambio de pendiente, y que significa el valor de pK_a del grupo saliente es igual al pK_a del nucleófilo, en este punto hipotético se da el cambio en la etapa limitante de la reacción.
- un valor de $\log k^\circ$ que corresponde al valor de pK_a° en el punto hipotético en el cual $k_{-1} = k_2$ y entonces la rapidez de expulsión del nucleófilo y del grupo saliente son iguales.

Esta ecuación ha sido deducida previamente en la literatura^{76,77} para los casos en que las relaciones de Brønsted están en función del pK_a del nucleófilo y, debido a la analogía que hay entre una relación de Brønsted en función del pK_a del nucleófilo o en función del pK_a del grupo saliente, se puede emplear para analizar cuantitativamente las relaciones no lineales obtenidas en este trabajo.

$$\log k_{Nu}/k^\circ = \beta_2(pK_a - pK_a^\circ) - \log \left[\frac{1+10^{(\beta_2-\beta_1)(pK_a-pK_a^\circ)}}{2} \right] \quad \text{Ecuación 6.3.5}$$

La línea continua en gráfico de Brønsted de la Figura 6.3.5 es el ajuste de los datos a esta ecuación. Del ajuste no lineal de los datos de las constantes de segundo orden en función del pK_a del grupo saliente se obtuvieron los siguientes parámetros: $\beta_1 = -0.23$, $\beta_2 = -1.39$, $pK_a^\circ = 10.03$ y $\log k^\circ = 0.86$. Los valores de β_1 y β_2 están en el intervalo esperado para las dos etapas limitantes de la velocidad de reacción sea el ataque nucleofílico ($-0.2 > \beta_{lg} > -0.4$), o la expulsión del grupo saliente ($-0.9 > \beta_{lg} > -1.3$), sin embargo, el valor de pK_a° (10.03) está anormalmente por debajo del pK_a del oximato de **L1** que es 11.73. Este mismo comportamiento se observó para los cuatro ligantes **L1** a **L4**: todos los valores obtenidos para β_1 están entre -0.23 y -0.25 y los de β_2 alrededor de -1.2. Los valores de pK_a° en todos los casos están entre 10.0 y 10.5.

Si generalizamos estos resultados se puede decir que en todos los casos se observa un cambio en la etapa limitante de la rapidez de reacción cuando el pK_a del grupo saliente es al menos un orden de magnitud menor que el pK_a del nucleófilo oximato en cuestión, pero en estas condiciones no debería observarse un cambio en la etapa limitante de la reacción.

Se realizaron otras correlaciones de energía libre como las relaciones de Hammett o de Yukawa-Tsuno.⁴⁰ Estas correlaciones toman en cuenta las contribuciones inductivas y resonantes de los sustituyentes en la posición 4 del grupo saliente fenólico y podrían indicar si hay una influencia

de estas contribuciones en el efecto observado, sin embargo, éstas no resultan significativas ya que presentan bastante dispersión.

Del análisis realizado con la ecuación 6.3.5 podemos entonces obtener la disección de las constantes de segundo orden de cada nucleófilo en términos de las constantes para cada etapa de acuerdo con las ecuaciones 6.3.6 y 6.3.7

$$\log (k_2/k_{-1}) = (\beta_2 - \beta_1)(pK_a - pK_a^\circ) \quad \text{Ecuación 6.3.6}$$

$$\log k_1 = \log k_L - \log (k_2/k_{-1}) \quad \text{Ecuación 6.3.7}$$

Esto resulta de utilidad pues podemos indagar en el comportamiento de las contribuciones k_1 y el cociente k_2/k_{-1} en la constante de nucleofilia observada k_L y de esta forma obtener información sobre los factores estructurales que afectan cada contribución. La Figura 6.3.6 muestra gráficamente la disección de las constantes para el caso anteriormente mostrado del oximato $L1^-$ de acuerdo con las ecuaciones 6.3.6 y 6.3.7.

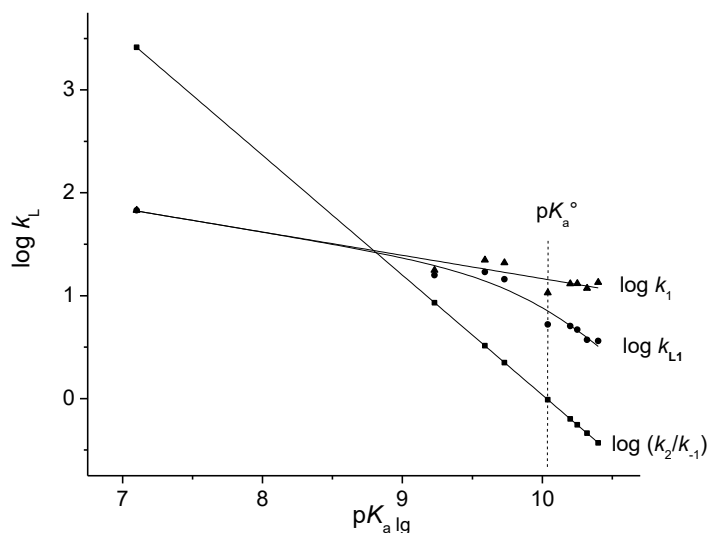


Fig.6.3.6. Disección de las constantes de nucleofilia del ligante $L1^-$ en coordenadas logarítmicas. La línea vertical punteada indica el valor de pK_a° , los triángulos y su ajuste lineal con pendiente de -0.23 son la contribución $\log k_1$ y los cuadrados y su ajuste lineal con pendiente -1.16 representan la contribución de $\log (k_2/k_{-1})$.

La relación de Brønsted ($\log k_{L1}$ vs pK_a) se disecta en dos líneas rectas cada una representando una contribución del mecanismo de adición eliminación del Esquema 6.3.2 previamente mostrado. Esto nos indica que la etapa inicial de la adición del nucleófilo al carbonilo representada por la constante k_1 , es prácticamente igual al valor de la constante de nucleofilia de segundo orden k_{L1} cuando el pK_a de los grupos salientes es dos unidades menos que el valor de pK_a° . En estas condiciones la curva $\log k_1$ y la recta $\log k_{L1}$ prácticamente se juntan y conforme estos valores de pK_a se van acercando al incrementar el pK_a del grupo saliente entonces la contribución (k_2/k_{-1})

que representa el cociente entre la rapidez de expulsión del grupo saliente y del nucleófilo comienza a manifestar un efecto negativo en las constantes de nucleofilia k_{L1} de segundo orden. La pendiente de la contribución del ataque nucleofílico inicial $\log k_1$ es -0.23 y la de la contribución de la disociación del intermediario tetraédrico $\log k_2/k_{-1}$ es -1.16, de modo que estos valores de pendiente están dentro de los valores esperados para el tipo de etapa que representan.

Respecto a la curvatura de los gráficos de Brønsted para los oximatos, es importante establecer si ésta se debe a un cambio en la etapa limitante de la reacción. En principio dicha curvatura debería observarse en un gráfico de Brønsted para un éster en particular y en función del pK_a de los nucleófilos. La Figura 6.3.6 muestra la gráfica del logaritmo de la constante de velocidad en función del pK_a de nucleófilos oximatos para los ésteres 4-nitrofenil acetato y fenil acetato, cuyos valores de pK_a del grupo saliente son 7.14 y 10.04 respectivamente. Los datos hacia 4-nitrofenil acetato fueron tomados de la literatura y han sido ampliamente citados como evidencia de que los oximatos con pK_a mayor a 8 presentan nivelación de la reactividad, mientras que los datos hacia fenil acetato fueron medidos experimentalmente en este trabajo utilizando oximatos comercialmente disponibles o bien preparados para esta comparación. Ambas series de datos han sido ajustadas a la ecuación no lineal 6.3.5 para obtener los parámetros de ajuste pK_a° . Para 4-nitrofenil acetato se obtiene un pK_a° de 7.9 y para fenil acetato se obtiene un pK_a° de 11.3. Es decir, en este análisis también observamos un hipotético cambio en la etapa limitante de la rapidez de reacción cuando los valores de pK_a del nucleófilo son aproximadamente 1 orden de magnitud mayor al pK_a del grupo saliente.

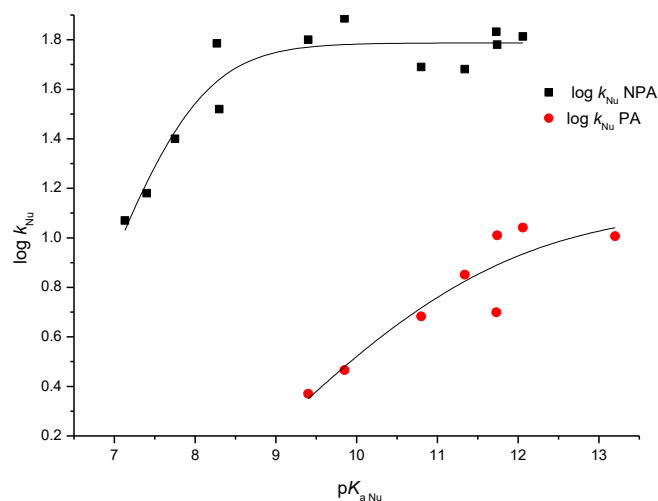


Fig.6.3.6. Gráficos de Brønsted en función del pK_a del nucleófilo ($\log k_{Nu}$ vs $pK_{a\ Nu}$) para la ruptura de los ésteres 4-nitrofenil acetato (serie superior) y fenil acetato (serie inferior) por aniones oximato. La línea continua es el ajuste a la ecuación 6.3.5.

Es muy importante subrayar que la curvatura o no linealidad observada en los gráficos de la Figura 6.3.6 han sido interpretados en la teoría como efectos de los desbalances de solvatación que exhiben los aniones oximato de pK_a mayor a 8 en disolución acuosa y se han teorizado de manera más general desde el principio de la sincronización no perfecta de Bernasconi.¹³ Este principio describe la desincronización entre la desolvatación y la formación del enlace en el estado de transición del ataque nucleofílico, produciendo la curvatura o nivelación de la reactividad tal como se observa en la Figura 6.3.6. También hay varios estudios experimentales de la reactividad nucleofílica del oximato de la 2,3-butanodiona monoxima (BDMO, pK_a 9.4) en medios no acuosos como acetonitrilo y DMSO que demuestran que en estos medios la reactividad de los oximatos no se nivela como en medio acuoso, apoyando la idea de que en agua su reactividad está limitada por efectos de solvatación.⁷⁸ Por su parte, los oximatos **L1-L4** (pK_a entre 11.3 y 12.2) son al menos 2 órdenes de magnitud más básicos que el oximato de la BDMO, por lo que es muy posible que el comportamiento de estos oximatos más básicos respecto al efecto del grupo saliente en los ésteres fenil acetato, sea aún más anómalo que hacia NPA debido a los efectos de solvatación en agua de todas las especies involucradas y/o el desbalance de solvatación.

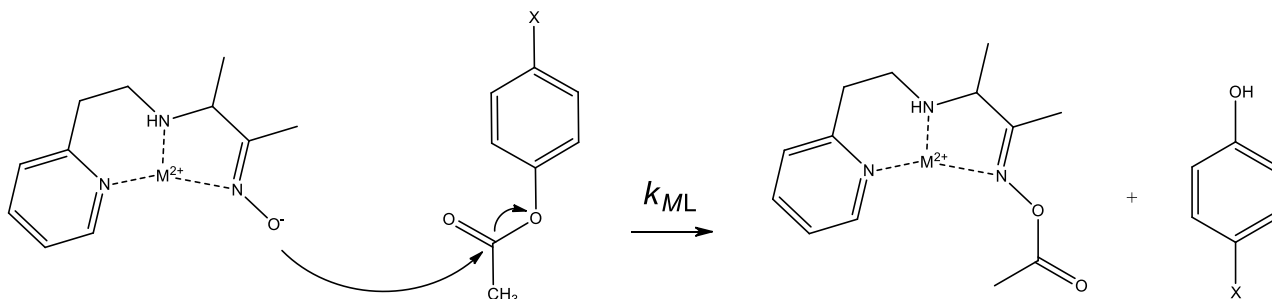
A la fecha este fenómeno persiste como una de las interrogantes de la reactividad de los oximatos en disolución acuosa como lo demuestran también recientes estudios sobre el potencial destoxificante de los oximatos en la reactivación de la acetilcolinesterasa por inhibición debida a compuestos organofosforados.⁷⁹ En dicho estudio se reporta el efecto que tienen algunas sales en la desolvatación de aniones oximato en agua y se concluye que para una mejor comprensión del mecanismo debe tomarse en cuenta el cambio en la estructura del agua en las vecindades del anión. Por ello, tratar de entrar en detalles sobre estos aspectos está fuera del alcance de este trabajo, sin embargo, más adelante se presenta una aproximación por medio de cálculos computacionales.

6.4 Reactividad de los complejos metal-oximato de Zn²⁺ y Cd²⁺ hacia los ésteres fenil acetato.

La característica más notable de las cinéticas en presencia de Zn²⁺ y Cd²⁺ es un notable aumento de la rapidez observada que se ejemplifica de manera representativa a continuación hacia el éster 4-tertbutil fenilacetato mediante los tiempos de vida media obtenidos a pH 7.5 para cada combinación de ligante con Zn²⁺ y comparándolo con la hidrólisis alcalina debida solamente al ion OH⁻.

	OH ⁻	Zn ²⁺ + L2	Zn ²⁺ + L3	Zn ²⁺ + L4	Zn ²⁺ + L5
$t_{1/2}$	65 días	9.7 min	1.7 min	0.9 min	1.4 min

La reacción general para el estudio de la reactividad de los complejos oximato de Zn²⁺ y Cd²⁺ se presenta en el Esquema 6.4.1. Experimentalmente implica realizar cinéticas de reacción en función del pH para la obtención de perfiles de reactividad k_{obs} / s^{-1} vs pH para cada ligante con Zn²⁺ y Cd²⁺ y ante cada éster fenil acetato. La concentración inicial de ligante y metal es 0.1 mM y el sustrato 0.05 mM en un medio acuoso amortiguado 100 mM y celdas termostataadas a 25°C. Todas las cinéticas de reacción obtenidas de esta forma ajustan a la ecuación integral de primer orden por lo que es posible obtener de cada cinética de reacción el valor de k_{obs} / s^{-1} a un valor de pH específico y obtener la serie de perfiles k_{obs} / s^{-1} vs pH.



Esquema 6.4.1. Reacción general de ruptura de fenil ésteres por los complejos metal-oximato de L1. La desacilación del complejo acilado para regenerar el ciclo catalítico está en función del pH, catión metálico y ligante, como se verá más adelante.

Debido a que los incrementos en la rapidez observada k_{obs} / s^{-1} en presencia de las mezclas de los ligantes con Zn²⁺ ó Cd²⁺ respecto a la hidrólisis alcalina o la oximólisis es en general entre 2 a 3 órdenes de magnitud es necesario analizar los perfiles de reactividad en términos de las especies presentes en disolución que producen dicho incremento en la rapidez cuando

agregamos los cationes metálicos. La correlación entre reactividad observada y especies presentes en función del pH nos permite identificar cuáles son las posibles especies catalíticas y con base en ello realizar la asignación de las constantes de nucleofilia de segundo orden. La asignación se realiza mediante un cálculo de regresión lineal de uno o varios parámetros, dependiendo de si se identifican una o más especies que contribuyen a la reactividad observada. La especiación en disolución fue discutida en la sección 6.2 y con las constantes de la Tabla 6.2.1 se construyeron los diagramas de especiación para el análisis de la reactividad en términos de los complejos metal-oximato formados en disolución.

En la Figura 6.4.1 se muestran los perfiles de reactividad observada en coordenadas logarítmicas $\log k_{\text{obs}}$ vs pH para todos los ligantes en presencia de Zn^{2+} (a) y de Cd^{2+} (b) hacia la ruptura de uno de los ésteres carboxílicos empleados, 4-tertbutil fenilacetato.

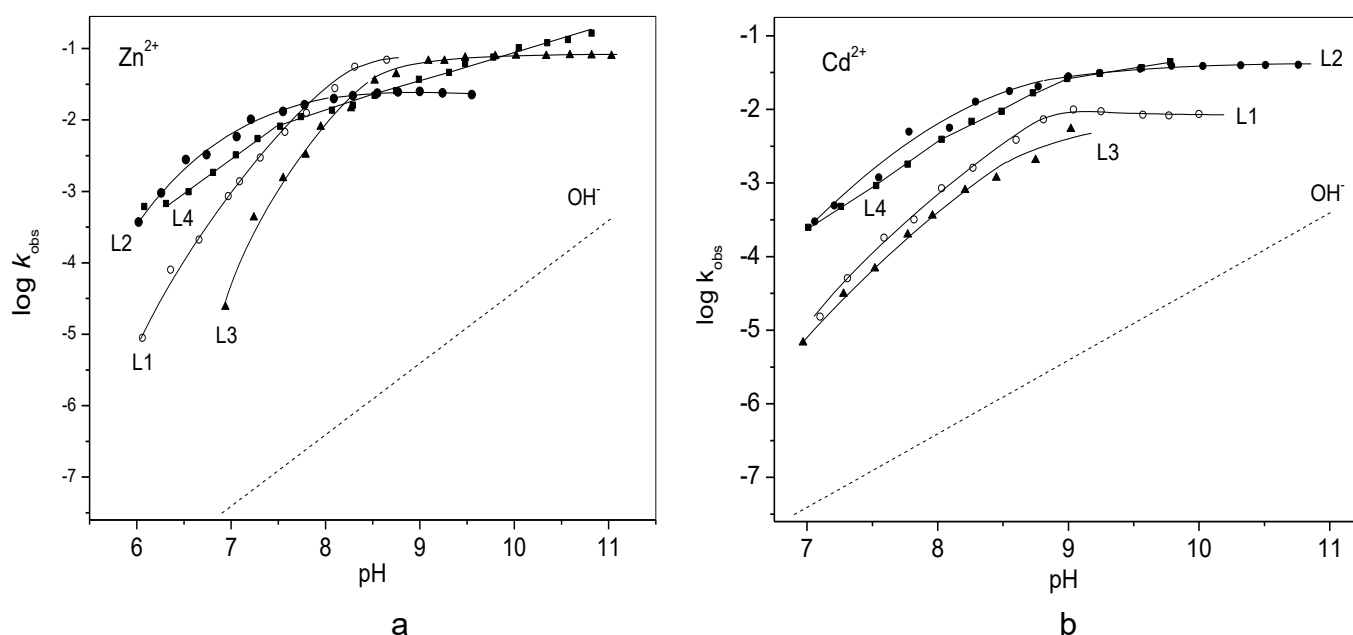


Fig 6.4.1. Perfiles de reactividad observada en coordenadas logarítmicas $\log k_{\text{obs}}$ vs pH para la ruptura de 4-tertbutil fenilacetato (0.05 mM) en presencia de mezclas equimolares de (a) Zn^{2+} ó (b) Cd^{2+} y los ligantes **L1-L4** (0.1 mM) en medio acuoso amortiguado 0.1 M y 25°C. (○) **L1**, (●) **L2**, (▲) **L3**, y (□) **L4**. La línea punteada representa la contribución de la hidrólisis alcalina.

De manera cualitativa, observamos que conforme se incrementa el pH la reactividad observada incrementa en todos los casos hasta que se nivela por encima de los valores de pK_a de los oximatos coordinados (ver Tabla 6.2.1) y que a valores de pH cercanos a la neutralidad, los

sistemas con zinc exhiben mayor actividad que los de cadmio lo cual es congruente con que los complejos oximato de zinc son más ácidos que los de cadmio como se observa en la Figura 6.4.1. Los valores de la reactividad a valores de pH básicos tienden a cierto valor límite que está dentro del mismo orden de magnitud para todos los sistemas, esto en principio indica que las variaciones estructurales propuestas en **L1-L4** producen variación de los equilibrios ácido-base y de complejación más que una variación en la reactividad intrínseca de los complejos. Otro punto importante, es que en general los complejos oximato de Cd^{2+} resultaron ser menos estables y por lo tanto la fracción presente en disolución es menor si se comparan con los complejos de Zn^{2+} , por lo tanto, cabe esperar que la reactividad intrínseca de los complejos de Cd^{2+} sea mayor ya que producen una reactividad observada similar que los sistemas con Zn^{2+} pero con una menor cantidad de complejos oximato formados.

Para el cálculo de las constantes de segundo orden de las especies reactivas, se superpusieron los perfiles de constantes observadas ($k_{\text{obs}} / \text{s}^{-1}$) y las distribuciones de especies en función del pH-de los valores de concentración utilizadas en cinética para cada combinación de ligante, catión metálico y sustrato. La Figura 6.4.2 muestra este procedimiento para los complejos de Zn^{2+} con los ligantes **L1-L4** y 4-tertbutil fenilacetato como sustrato.

En la Figura 6.4.2(a) se observa que el perfil de reactividad de las constantes observadas no correlaciona con una sola especie desprotonada en todo el intervalo de pH. Por ejemplo, desde pH 6 hasta 8 la reactividad correlaciona con el complejo metal-oximato $[\text{Zn}(\text{L1})]^+$, sin embargo a mayores valores de pH la reactividad observada se incrementa en mucho mayor grado que la concentración de la especie $[\text{Zn}(\text{L1})]^+$ al mismo tiempo que la concentración de la especie $[\text{Zn}(\text{L1})(\text{OH})]^+$ comienza a incrementar notablemente su concentración en el sistema desde pH 8 hasta 9. La reactividad observada puede ser entonces modelada como la suma de dos contribuciones de dos complejos nucleofílicos, $[\text{Zn}(\text{L1})]^+$ y $[\text{Zn}(\text{L1})(\text{OH})]^+$ en todo el intervalo de la reactividad observada.

$$k_{\text{obs}} = k_{\text{Zn}(\text{L1})}[\text{Zn}(\text{L1})] + k_{\text{Zn}(\text{L1})(\text{OH})}[\text{Zn}(\text{L1})(\text{OH})] \quad \text{Ecuación 6.4.1}$$

Los valores de las constantes de segundo orden $k_{\text{Zn}(\text{L1})}$ y $k_{\text{Zn}(\text{L1})(\text{OH})}$ se calcularon mediante regresiones lineales de dos parámetros, de acuerdo a la ecuación 6.4.1, utilizando los valores de $k_{\text{obs}} / \text{s}^{-1}$ y las concentraciones de $[\text{Zn}(\text{L1})]^+$ y $[\text{Zn}(\text{L1})(\text{OH})]^+$ a cada valor de pH.

La Figura 6.4.2(b) muestra el caso del sistema con el ligante **L2**, se observa que la reactividad observada correlaciona con la concentración de una sola especie, el complejo metal oximato $[\text{Zn}(\text{L2})]^+$.

De acuerdo con esto las constantes de segundo orden se calculan con una regresión lineal de un solo parámetro como se indica en la ecuación 6.4.2 utilizando los valores de k_{obs} / s^{-1} y $[Zn(L2)]$ a cada valor de pH.

$$k_{obs} = k_{Zn(L2)}[Zn(L2)] \quad \text{Ecuación 6.4.2}$$

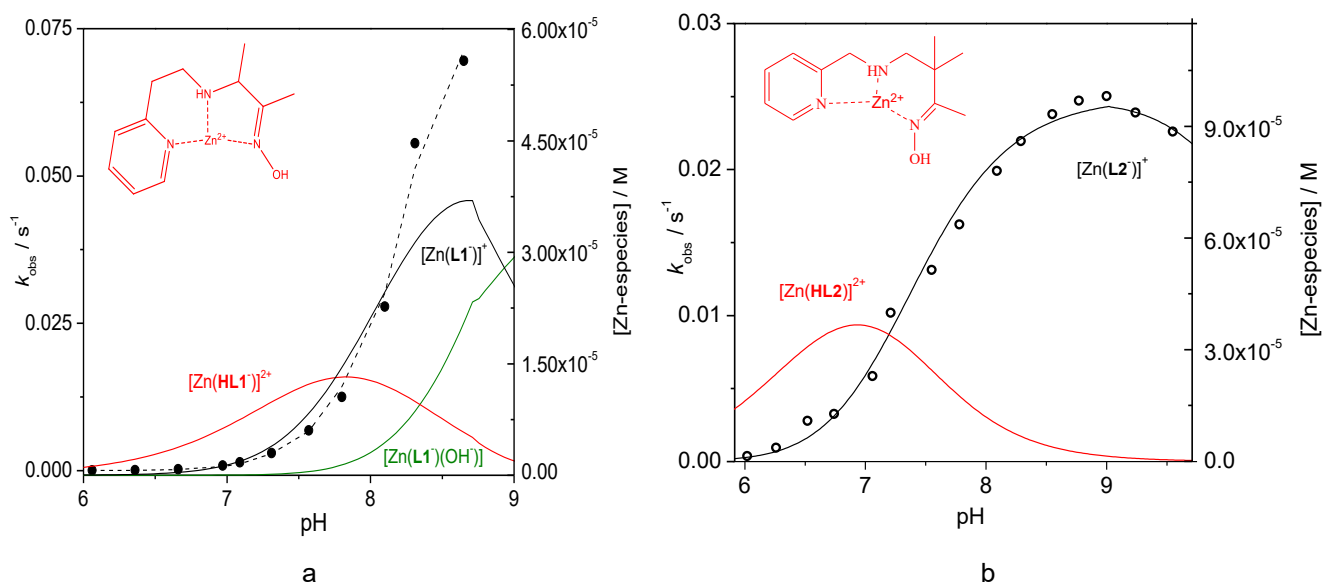
El sistema con **L3** se comporta muy similar al recién descrito como se observa en la Figura 6.4.2(c), la reactividad observada correlaciona con la concentración de una sola especie, el complejo mixto $[Zn(L3)(OH)]$, por lo que el cálculo de la constante de segundo orden se calcula de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$k_{obs} = k_{Zn(L3)(OH)}[Zn(L3)(OH)] \quad \text{Ecuación 6.4.3.}$$

En la Figura 6.4.2(d) se muestra el sistema con **L4**, se observa que la reactividad observada de pH 6 a 10 puede atribuirse principalmente a la especie $[Zn(L4)(OH)]^+$, después de pH 10 la concentración de este complejo comienza a disminuir por la desprotonación de otra molécula de agua coordinada al Zn^{2+} para producir el complejo dihidroxo oximato $[Zn(L2)(OH)_2]$.

Este complejo es estable hasta pH 11 y explica el hecho de que la reactividad observada continúe incrementando hasta esos valores de pH. Su comportamiento en términos de las especies reactivas es análogo al del sistema con el ligante **HOxAPy** que se discutió en la sección 6.1. Así, las constantes de segundo orden se calculan de la siguiente manera:

$$k_{obs} = k_{Zn(L4)(OH)}[Zn(L4)(OH)] + k_{Zn(L4)(OH)_2}[Zn(L4)(OH)_2] \quad \text{Ecuación 6.4.4}$$



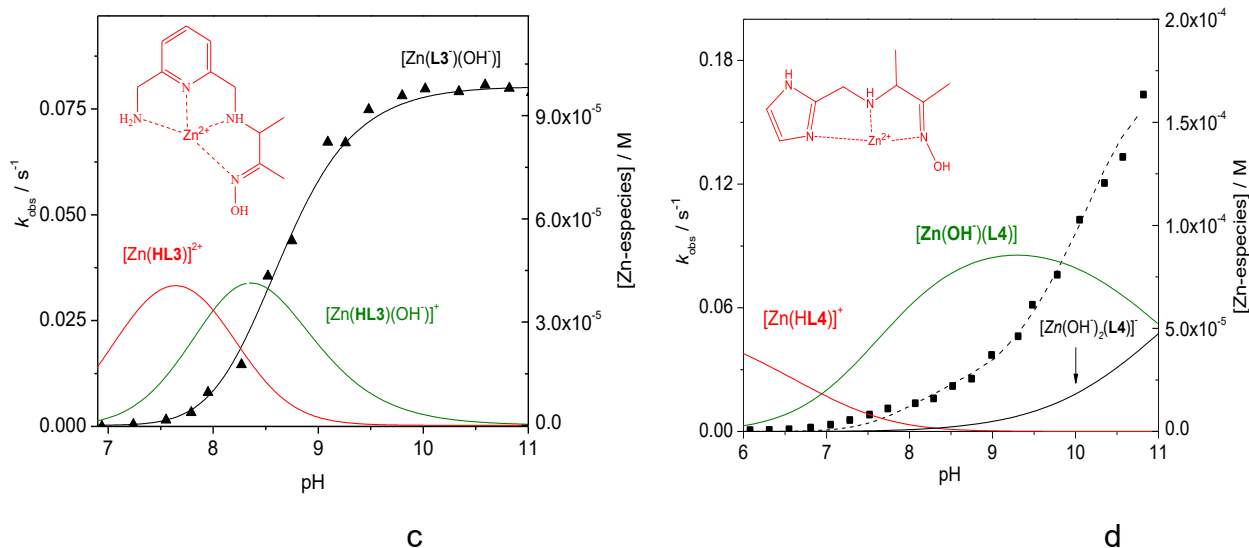


Fig 6.4.2. Perfiles de reactividad k_{obs} / s^{-1} vs pH (eje-Y izquierdo) para los complejos de Zn^{2+} con los ligandos **L1-L4** hacia 4-tBu-FenAc en presencia de mezclas equimolares de ligante y Zn^{2+} y ligante 0.1 mM, medio acuoso amortiguado 0.1 M a 25 °C. En el eje Y-derecho se superpone la distribución de especies de los complejos de Zn^{2+} a las mismas condiciones. Se muestra la estructura de los complejos protonados para mayor claridad.

Los complejos con Cd^{2+} se comportan de manera más simple en el sentido en que sólo se observa una desprotonación y una especie reactiva en todos los casos y que corresponde a los complejos metal-oximato $[Cd(L^-)]^+$ como se observa en la Figura 6.4.3, en donde la reactividad observada sigue la misma tendencia que la desprotonación de los complejos $[Cd(HL)]^{2+}$ para generar $[Cd(L^-)]^+$. Como ya se ha mencionado, con técnicas potenciométricas no se puede distinguir una desprotonación de una molécula de agua que complete la esfera de coordinación del catión metálico para generar $[Cd(HL)(OH)]^+$ o del oximato para generar $[Cd(L^-)(H_2O)]^+$, sin embargo el hecho de que la reactividad observada sea entre 2 y 3 órdenes de magnitud mayor a la reactividad en ausencia de metal y ligante indica que la especie activa se trata de un oximato coordinado y no de un OH^- coordinado al catión metálico cuya reactividad nucleofílica suele ser entre 10 y 100 veces menor a la del OH^- sin coordinar.

Por lo tanto, en el caso de los complejos con Cd^{2+} las constantes de segundo orden se calcularon empleando la siguiente ecuación:

$$k_{obs} = k_{Cd(L)}[Cd(L)] \quad \text{Ecuación 6.4.5}$$

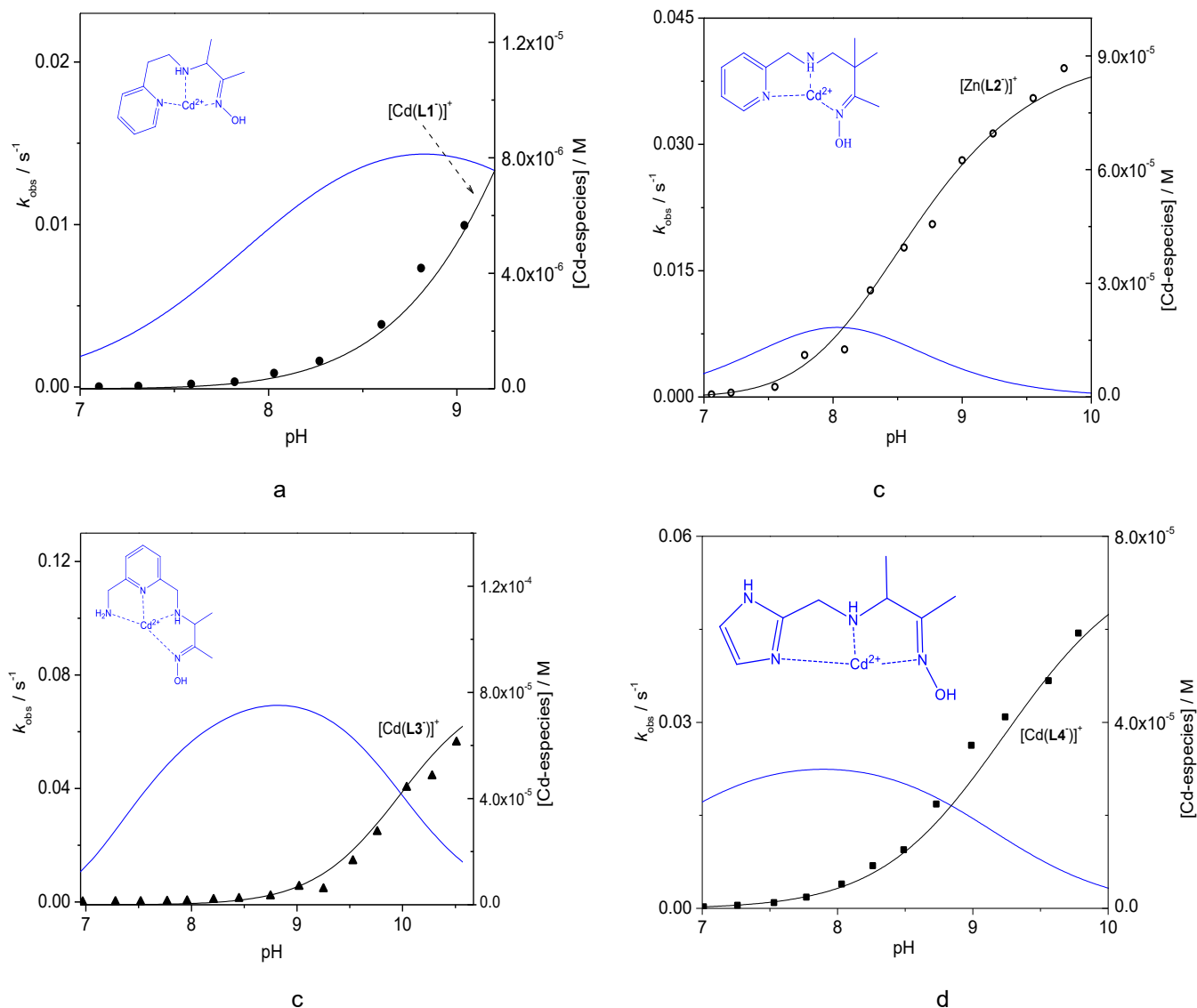


Fig 6.42. Perfiles de reactividad $k_{\text{obs}} / \text{s}^{-1}$ vs pH (eje-Y izquierdo) para los complejos de Cd^{2+} con los ligandos **L1-L4** hacia 4-tertbutil fenilacetato en presencia de mezclas equimolares de ligante y Cd^{2+} y ligante 0.1 mM, medio acuoso amortiguado 0.1 M a 25 °C. En el eje Y-derecho se superpone la distribución de especies de los complejos de Cd^{2+} a las mismas condiciones. Se muestra la estructura de los complejos protonados para mayor claridad.

En el apéndice de este trabajo (Apéndice 8.3) se incluyen los perfiles $k_{\text{obs}} / \text{s}^{-1}$ vs pH superpuestos con la distribución de especies para el resto de los sustratos fenil acetato con los ligandos **L1-L4** en presencia de los cationes metálicos, resaltando que los sistemas con los ligandos **L2** y **L3** ajustan a una ecuación que modela un pK_a aparente, mientras que en el caso de los sistemas con los ligandos **L1** y **L4** se obtienen dos valores de pK_a aparentes.

En la Tabla 6.4.1 se resume el conjunto de constantes de segundo orden calculadas para todos los ligandos y sus complejos con Zn^{2+} y Cd^{2+} antes todos los sustratos fenil acetato.

Tabla 6.4.1. Constantes de segundo orden $k / M^{-1}s^{-1}$ de los complejos metal oximato hacia la ruptura de los ésteres fenil acetato. Con fines de claridad se agregan las constantes de segundo orden de los oximatos sin coordinar y el nucleófilo OH^- . Entre paréntesis se indica la desviación estándar de cada medición en su última cifra significativa.

Especie	4-NO ₂	4-COO ⁻	4-Cl	4-Ph	H	4-Me	4-Iso	4-Tert	4-MeO
OH ⁻	14.1(2)	1.10(1)	1.58(2)	0.96(3)	0.87(2)	0.67(1)	0.87(2)	0.62(4)	0.55(3)
L1⁻	68(7)	15.8(3)	17(3)	14(1)	5(1)	5.1(2)	5.2(2)	3.7(5)	3.6(2)
[Zn(L1 ⁻)] ⁺	4000(1000)	3900(2000)	1500(400)	2200(100)	470(40)	420(20)	600(200)	400(100)	450(30)
[Zn(L1 ⁻)(OH ⁻)]	20000(2000)	17000(300)	7400(600)	8100(100)	1600(30)	1150(20)	1100(200)	1500(100)	1130(10)
[Cd(L1 ⁻)] ⁺	23400(600)	21900(400)	10000(200)	8500(100)	2800(100)	2600(100)	2200(40)	1900(60)	1600(100)
L2⁻	48(6)	12(2)	13(2)	10.5(9)	7.1(8)	6.8(8)	6.6(8)	6.1(7)	5.9(7)
[Zn(L2 ⁻)]	2200(50)	1950(50)	1320(20)	850(10)	520(10)	320(10)	290(5)	250(5)	260(5)
[Cd(L2 ⁻)] ⁺	5200(100)	4800(100)	3000(60)	1930(30)	1030(20)	770(10)	570(10)	450(10)	390(6)
L3⁻	65(14)	15(1)	20(2)	14(2)	11(2)	9(2)	10(1)	8(1)	7(1)
[Zn(L3 ⁻)(OH ⁻)]	7900(100)	5880(30)	3700(50)	2570(20)	1620(15)	1500(20)	980(10)	820(10)	780(10)
[Cd(L3 ⁻)] ⁺	8600(150)	6100(100)	4000(70)	2700(100)	1780(40)	1740(30)	1160(20)	1000(20)	980(15)
L4⁻	53(2)	13(1)	15(1)	12(1)	9.0(5)	7.6(3)	6.4(2)	5.7(2)	5.5(1)
[Zn(L4 ⁻)(OH ⁻)]	10000(1000)	3300(300)	2500(200)	1800(100)	500(10)	280(20)	260(10)	240(20)	186(4)
[Zn(L4 ⁻)(OH ⁻) ₂] ⁻	19000(1000)	15000(1000)	10300(200)	9500(300)	2960(20)	2050(20)	1960(20)	1780(30)	1240(5)
[Cd(L4 ⁻)] ⁺	9500(150)	5600(100)	2750(30)	2040(30)	1300(20)	1260(20)	960(15)	790(20)	790(5)

Con el conjunto de constantes de segundo orden calculadas (k_{Nu}) de la Tabla 6.4.1 se realizó el análisis de la reactividad mediante los gráficos de Brønsted de manera similar a como se presentó para los oximatos libres en la sección 6.3. En la Figura 6.4.4 se presentan estas gráficas de Brønsted en coordenadas $\log k_{Nu}$ vs $pK_{a\lg}$ (grupo saliente) para todos los sistemas estudiados.

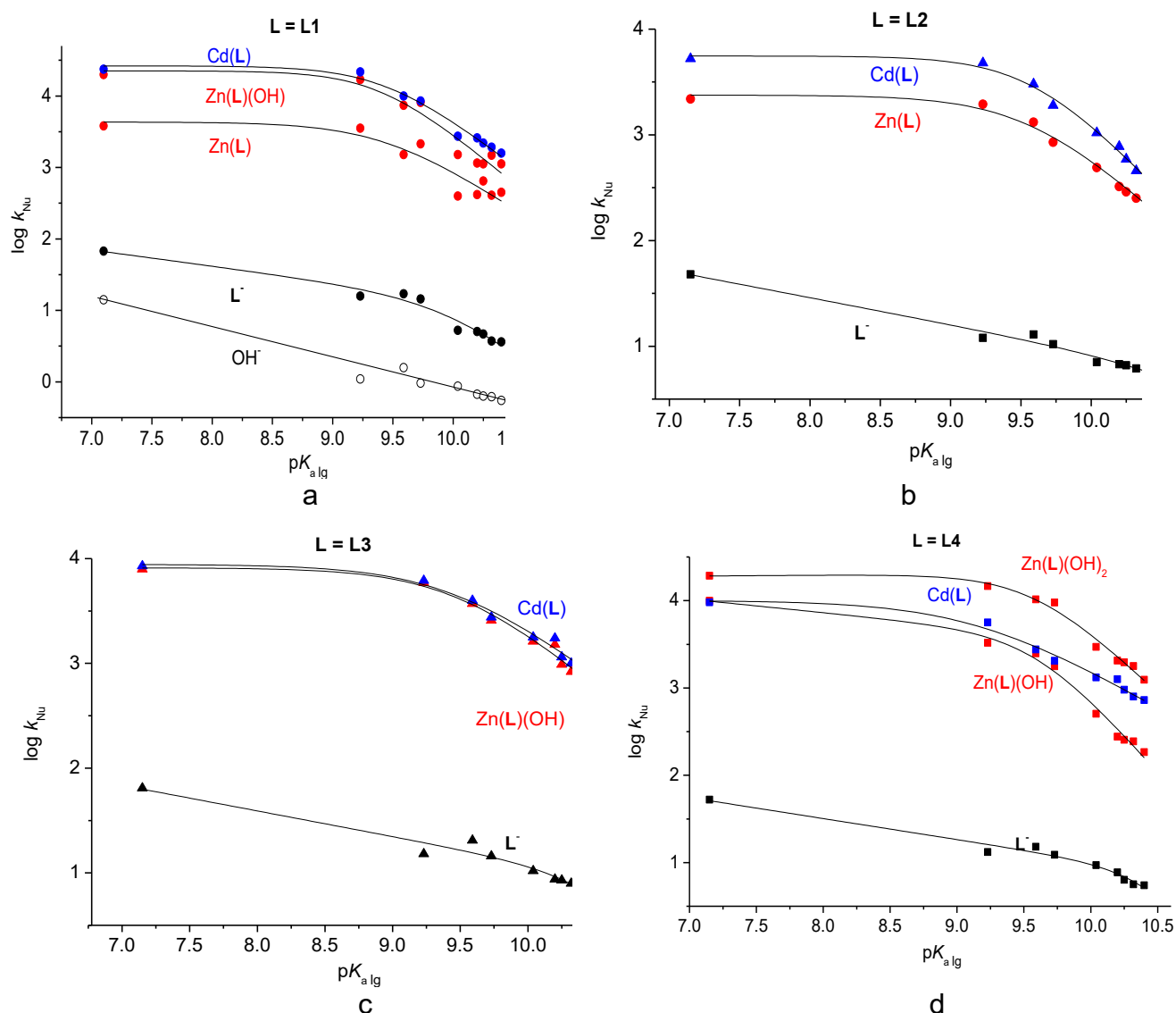


Fig. 6.4.4 Gráficos de Brønsted para la reactividad de complejos de Zn^{2+} y Cd^{2+} en coordenadas $\log k / M^{-1}s^{-1}$ vs $pK_{a\lg}$ (grupo saliente en la ruptura de los ésteres fenil acetato), junto con los valores para los aniones oximato libre. Las líneas continuas son el ajuste no lineal realizado a la ecuación 6.3.5. Los datos para los complejos de Cd^{2+} en azul y en rojo para los complejos de Zn^{2+} respectivamente con los ligandos a) **L1**, b) **L2**, c) **L3** y d) **L4**. Se añaden las coordenadas de los oximatos sin coordinar en cada caso con fines comparativos.

Lo primero que es evidente, es que la coordinación de los nucleófilos oximato a los cationes metálicos Zn^{2+} y Cd^{2+} incrementa su reactividad nucleofílica entre 1 y 2.5 órdenes de magnitud. Esta reactividad se debe a los complejos metal oximato que en el caso de cadmio es sólo una especie, $[CdL]^+$, mientras que en el caso de zinc involucra complejos mixtos zinc-hidroxo-oximato. Como se mencionó anteriormente, la desprotonación de las moléculas de agua coordinadas al Zn^{2+} puede ocurrir antes o después de la desprotonación del grupo oxima, sin embargo, el patrón común para zinc en la Figura 6.4.4 es que estos complejos mixtos que aparecen a valores de pH básicos (**L1** y **L4**) tienen una reactividad entre 5 y 10 veces mayor a la de los complejos en los que sólo se desprotona el grupo oxima (**L2** y **L3**).

No son evidentes las razones por las cuales los grupos hidroxilo coordinados confieren una mayor reactividad a los complejos oximato. En la literatura se ha reportado el efecto positivo de la desprotonación de una molécula de agua sobre la nucleofilia ante ésteres de un grupo alcóxido coordinado en un complejo macrocíclico dinuclear de Zn^{2+} .⁸⁰ Este efecto se ha racionalizado en términos de la disminución de la acidez del catión metálico al desprotonarse una molécula de agua lo que produce un debilitamiento de la interacción con el grupo alcóxido con el correspondiente incremento de su basicidad y nucleofilia.

En nuestro caso podemos pensar en una explicación similar en términos de la basicidad de los oximato coordinados. Para ejemplificar esto, en la Figura 6.4.5 se grafican los valores de nucleofilia de todos los complejos metal oximato estudiados en este trabajo que no contienen la especie hidroxilo coordinada al metal en función de su valor de pK_a . El análisis comprende el sustrato más activado (4-nitrofenilacetato) y el menos activado (4-metoxifenil acetato).

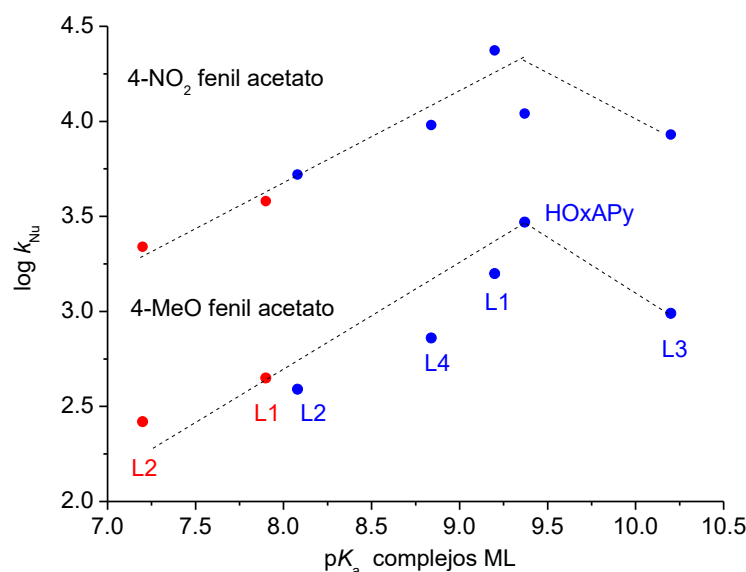


Fig. 6.4.5. Nucleofilia de los complejos metal-oximato con Cd^{2+} y de Zn^{2+} sin especies hidroxilo coordinadas al metal en función de su valor de pK_a . Se presentan los datos para el éster 4-nitrofenil acetato y 4-metoxifenil acetato.

De este gráfico es evidente que a mayor basicidad de los complejos metal oximato su reactividad nucleofílica es mayor, subrayando que la reactividad de todos los complejos se ve afectada por las variaciones estructurales de los ligantes **L1-L4** principalmente por la modificación de la basicidad del grupo oxima en los complejos. Siguiendo la lógica de este argumento podemos pensar que el efecto de las especies hidroxilo en los complejos hidroxioximatos es incrementar la basicidad del anión oximato produciendo que estos complejos sean más reactivos.

El ligante tetracoordinado **L3**, que tiene un grupo donador amina adicional para incrementar la estabilidad de los complejos, aunque produce los complejos metal-oximato más básicos de esta serie, exhiben una disminución de la reactividad lo cual indica la necesidad de un mayor número de posiciones de coordinación para una mayor reactividad nucleofílica, con una tendencia opuesta a la estabilidad de los complejos.

Con los gráficos de Brønsted para los complejos metal-oximato, se hizo también un análisis cuantitativo y se presenta en la Figura 6.4.6, en la que como ejemplo se utilizan los datos de los complejos de Cd^{2+} y de Zn^{2+} con el ligante **L1**; el ajuste no lineal se realizó con la ecuación 6.3.5. La Tabla 6.4.2 resume los parámetros pK_a° , β_1 y β_2 obtenidos de los ajustes de la Figura 6.4.6 para los complejos de **L1**. En este caso vemos que la curvatura para los complejos metal-oximato es mucho más pronunciada que para los oximatos sin coordinar.

Los valores de β_1 son igual a cero dentro de los límites del error en el ajuste, los valores de β_2 están entre -1.1 y -1.4 y los valores de pK_a° son prácticamente iguales para todos los complejos y están alrededor de 9.5. Aunque aquí solo se muestran de manera representativa los datos para los complejos de **L1**, el resto de los complejos con los ligantes **L2** a **L3** se comportan de forma muy similar, los valores de pK_a° están en general entre 9.1 y 9.7, los valores de β_1 tienden a cero en todos los casos y los de β_2 están entre -1 y -1.5.

Tabla 6.4.2 Parámetros de ajuste a la ecuación 6.3.5 de las correlaciones de Brønsted para los complejos de Cd^{2+} y Zn^{2+} con el ligante **L1**.

Especie	pK_a°	β_1	β_2
$[Cd(L1^+)]^+$	9.4	0	-1.3
$[Zn(L1^+)]^+$	9.4	0	-1.1
$[Zn(L1^+)(OH^-)_2]^+$	9.5	0	-1.4

Debido a que los valores de pK_a de los grupos oxima en los complejos es entre 3 y 4 unidades menor que en los ligantes sin coordinar, es de esperarse que se observe un cambio en la etapa limitante de la reacción en la ruptura de los ésteres fenil acetato cuyos grupos salientes tienen pK_a entre 7.14 y 10.4. Por lo tanto, los valores de pK_a° calculados con la ecuación 6.3.5 para los complejos metálicos son bastante razonables.

Con los datos de la Tabla 6.4.2 se realizó el análisis cuantitativo de las contribuciones del ataque nucleofílico (k_1) y de la disociación del intermediario tetraédrico (k_2/k_{-1}) conforme a lo discutido en el Esquema 6.3.2 de la sección. La Figura 6.4.6 muestra representativamente esta disección de las contribuciones para los complejos del ligante **L1**. Este análisis también se realizó para los complejos de los ligantes **L2-L4** y los resultados son completamente análogos por lo que la discusión que se presenta con **L1** es representativa de los otros sistemas.

De la Figura 6.4.6 se puede observar el cociente k_2/k_{-1} disminuye linealmente conforme aumenta el pK_a del grupo saliente, tal como se esperaría, pues dicho cociente indica la tendencia del grupo saliente a ser expulsado respecto a la del nucleófilo. Al incrementar la basicidad del grupo saliente es cada vez más difícil que su expulsión del intermediario tetraédrico sea rápida (comparada con la de los complejos oximato) y por lo tanto en esta etapa comienza a contribuir negativamente al valor de la constante de nucleofilia observada.

Esto se refleja en los valores de β_2 que son menores a -1 como lo indica la curvatura más pronunciada en las correlaciones de los complejos si se compara con la de los oximatos sin coordinar, la rapidez de las reacciones es más sensible al incremento de la basicidad del grupo saliente.

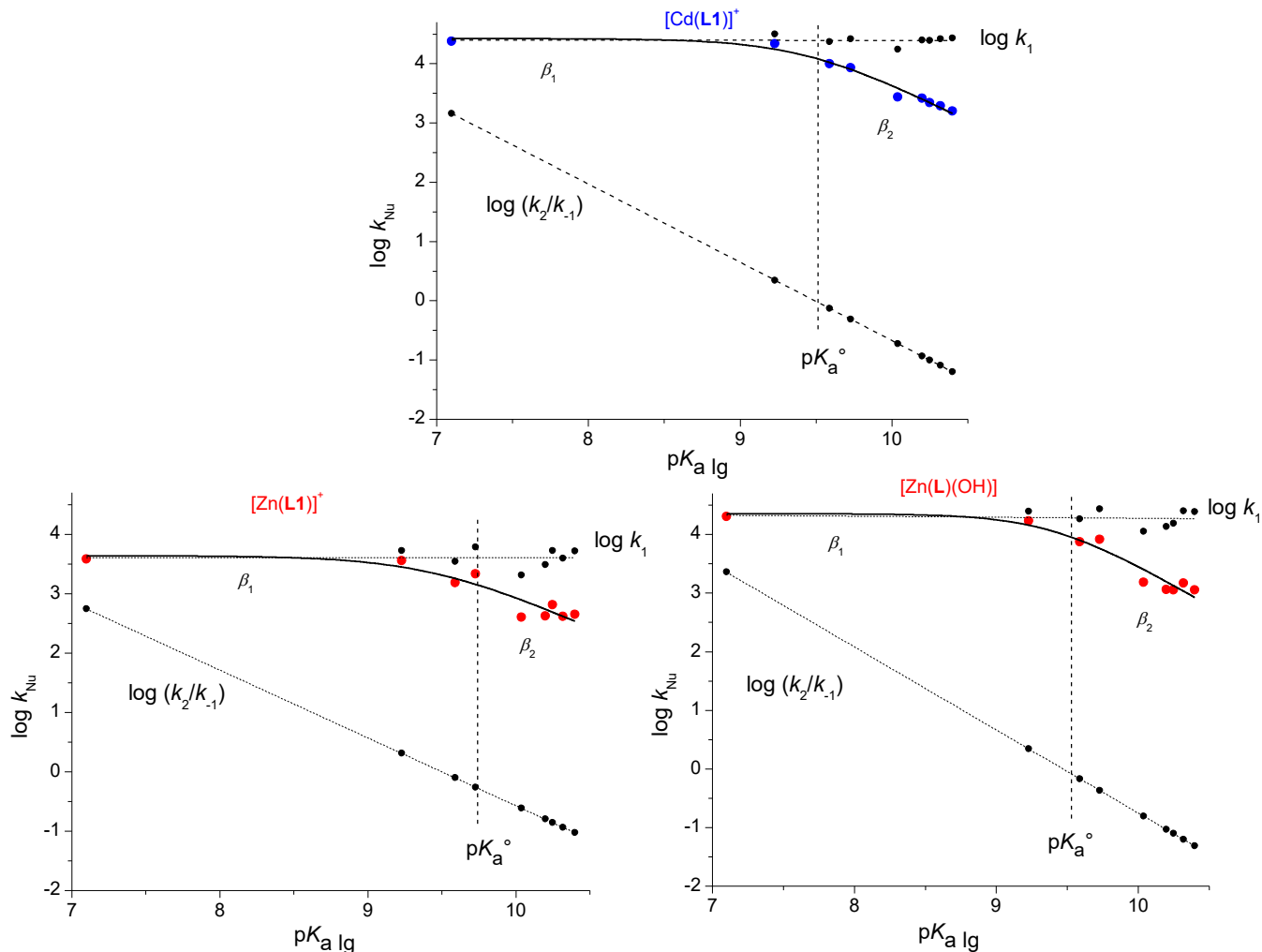


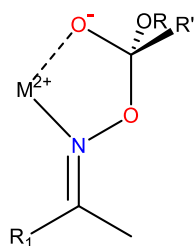
Fig.6.4.6. Disección de las constantes de nucleofilia en las contribuciones k_1 y k_2/k_1 en coordenadas logarítmicas para los complejos con el ligante **L1**; $[\text{Cd}(\text{L1})]^+$, $[\text{Zn}(\text{L1})]^+$ y $[\text{Zn}(\text{L1})(\text{OH})_2]^-$.

Por lo tanto, el efecto catalítico de los complejos metálicos no se debe a un efecto catalítico en la etapa disociativa del intermediario tetraédrico, sino por el contrario, como es evidente de la Figura 6.4.6 la contribución a la velocidad de reacción del ataque nucleofílico para formar el intermediario tetraédrico (k_1 en el Esquema 6.3.2) no exhibe variación con la basicidad del grupo saliente. El límite superior para el valor de las constantes de nucleofilia está dado por una línea recta de pendiente cero cuando el grupo saliente es muy bueno (por ejemplo,

nitrofenol). Conforme la basicidad del grupo saliente se acerca al valor de pK_a° entonces las constantes de nucleofilia comienzan a disminuir en proporción al valor de la contribución k_2/k_{-1} . Lo anterior significa que la contribución de k_1 a la nucleofilia es la etapa en la que encontramos las diferencias fundamentales entre los complejos metal-oximato y los oximatos sin coordinar, pues como se vio anteriormente esta misma contribución para los oximatos libres tiene una pendiente negativa alrededor de $\beta_1 = 0.2$ para todos los oximatos y los valores de k_1 están entre 10 – 100 dependiendo del sustituyente en el sustrato fenil acetato.

En cambio, los valores de k_1 para los complejos metal oximato tienen un valor uniforme para todos los sustratos y están entre 1×10^3 y $1 \times 10^{4.5}$. Lo que esto sugiere es que el efecto catalítico de los complejos en el aumento de la velocidad de reacción de ruptura de los ésteres debe explicarse en función de la etapa del ataque nucleofílico, para ser congruentes con que k_1 no es sensible a la basicidad del grupo saliente.

La explicación de por qué la etapa del ataque nucleofílico no es sensible a la basicidad del grupo saliente es porque existe un efecto estabilizante debido al catión metálico del complejo metal-oximato en el estado de transición que interacciona favorablemente con el oxígeno parcialmente polarizado con carga negativa durante el ataque del complejo metal-oximato al carbonilo. Como se ejemplifica en el estado de transición propuesto en el Esquema 6.4.2, la carga negativa puede ser compensada con el centro metálico, formando un ciclo de 5 miembros que incluye al grupo oximato, el carbono y el oxígeno carbonílico del sustrato éster y el catión metálico.



Esquema. 6.4.2. Propuesta de estado de transición para el ataque nucleofílico de los complejos metal-oximato a los sustratos fenil acetato.

La repulsión entre el oximato y el oxígeno ionizado del sustrato en principio debe causar que los valores de β_1 sean menores a cero tal como se observa para los oximatos **L1-L4** sin coordinar y que presentan valores $\beta_1 = -0.2$. Este comportamiento indica que un incremento en

la basicidad del grupo saliente también incrementa la repulsión mencionada. Sin embargo, con los complejos metálicos se obtienen valores de $\beta_1 = 0$ lo cual indica la repulsión creciente causada por el aumento de la basicidad del grupo saliente es compensada con la carga del catión metálico en el complejo de modo que los valores de k_1 no son sensibles a la basicidad del grupo saliente, además de ser entre 2 y 3 órdenes de magnitud mayores a los valores de k_1 para los oximatos sin coordinar.

Este tipo de interacción metal-sustrato en el estado de transición no ha sido reportado, pero como hemos analizado aquí puede contribuir al efecto general de activación de los oximatos coordinados. Así, en global vemos que el efecto de los cationes metálicos involucra, además de la interacción con el sustrato, la disminución del pK_a del grupo oxima y la desolvatación del anión oximato, produciendo oximatos con mayor reactividad que los oximatos no coordinados. En la literatura, el único sustrato para el cual existe un conjunto de datos sistemáticos es para el éster 4-nitrofenil acetato (NPA). Para comparar los resultados de este trabajo se presenta en la Figura 6.4.7 una comparación de la reactividad en forma de una gráfica de Brønsted hacia la ruptura de NPA para oximatos libres (Ox^-), oximato coordinados $M(Ox^-)$ (incluyendo los estudiados en este trabajo y los previamente reportados en la literatura), alcóxidos y oxianiones activados por coordinación en sistemas biomiméticos, resaltando en círculos anaranjados dentro de la serie para los complejos metales-oximato los complejos $[Zn(L1)]^+$, $[Zn(OxApy^-)(OH^-)]$ y $[Zn(L4^-)(OH^-)]$ que tienen valores de pK_a de 7.90, 7.75 y 8.17 respectivamente, y que además generan un complejo hidroxilo con la siguiente desprotonación de una molécula de agua (círculos verdes) con valores de pK_a de 8.4, 10.5 y 10.0. Esta comparación pone de manifiesto el aparente incremento en la basicidad del grupo oximato por la generación de especies hidroxilo cuando el catión metálico es zinc.

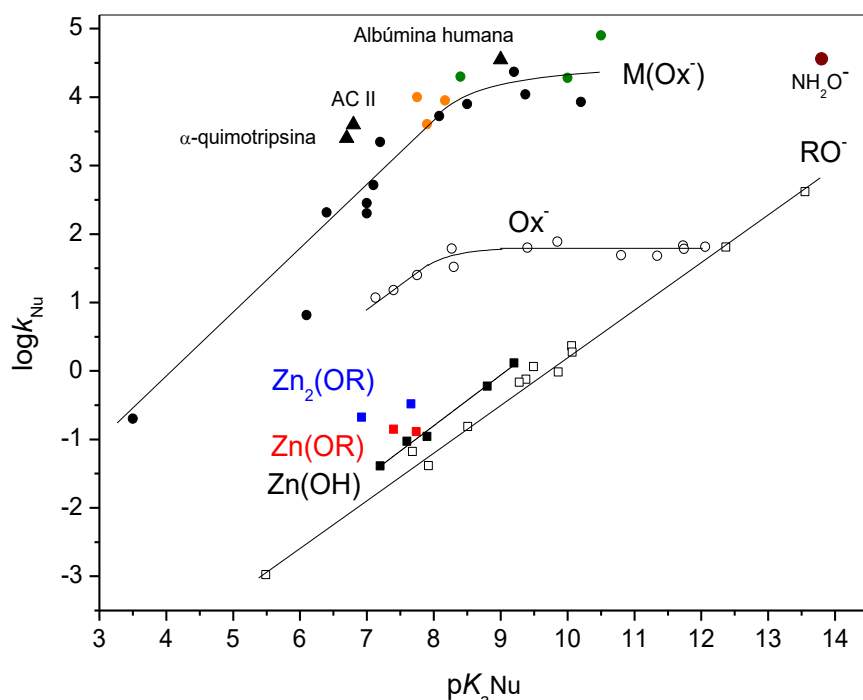


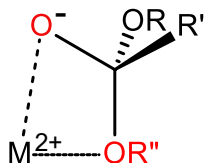
Fig.6.4.7. Gráfico de Brønsted hacia la ruptura de 4-nitrofenil acetato en medio acuoso. $M(Ox^-)$ son los complejos metal oximato de este trabajo y previamente reportados en la literatura. Ox^- son los respectivos oximatos sin coordinar y RO^- son alcóxidos¹¹, AC es la enzima anhidrasa carbónica II, NH_2O^- es el anión de la hidroxilamina⁸¹, $Zn(OR)^{82}$ y $Zn_2(OR)^{83}$ son alcóxidos coordinados y $Zn(OH)$ son hidroxocomplejos de zinc.⁷⁵

En esta gráfica puede verse que la serie de los oximatos coordinados $M(Ox^-)$ tiende hacia un valor límite entre 1×10^4 y 1×10^5 cuando el pK_a de los complejos metal-oximato está entre 9 y 10. Aunque esta tendencia requiere de un mayor número de estudios de este tipo para ser confirmada, es interesante observar el contraste con los oximatos sin coordinar cuya reactividad se nivela en valores de reactividad de 1×10^2 entre los valores de pK_a 8 y 9. Cabe recordar que los complejos del ligante tetradentado **L3** son los más estables y los más básicos de este estudio y presentan una desviación ligeramente negativa en su reactividad respecto a los otros ligantes (Figura 6.4.5), indicando cierto efecto inhibitorio del sustituyente $-NH_2$ en la posición 6 del anillo de piridina.

Otro aspecto interesante al comparar la serie de oximatos libres y coordinados es que el efecto en el incremento de la reactividad por coordinación a cationes metálicos es menor para oximatos menos básicos que para aquellos con valores de pK_a mayores a 8 y que exhiben efectos de solvatación que disminuyen su reactividad. Por lo tanto, es razonable proponer que para los oximatos de menor basicidad el efecto de activación por coordinación a cationes metálicos se da mediante interacciones en el estado de transición, Esquema 6.4.2. En cambio,

para los oximatos de mayor basicidad el incremento de la reactividad probablemente se deba, además de las interacciones favorables en el estado de transición, a los efectos de desolvatación del oximato debidos a la presencia del catión metálico que elimina parcialmente los efectos de nivelación de la reactividad.

Una cuestión importante es la que concierne a la definición del efecto alfa: ¿los complejos metal-oximato conservan el efecto alfa? De la Figura 6.4.7 es evidente que los aniones oximato no coordinados Ox^- que son considerados α -nucleófilos exhiben una desviación positiva de la reactividad respecto a nucleófilos normales RO^- que tienen valores de pK_a comparables. Para evaluar el efecto alfa en los complejos metal oximato necesitaríamos comparar con datos de nucleófilos RO^- coordinados a complejos metálicos, sin embargo estos datos solo son abundantes en el caso de hidroxocomplejos $Zn(OH)$ los cuales también se muestran en la Figura 6.4.7. Los datos para complejos del tipo $M(RO^-)$ son mucho más escasos y se muestran los datos encontrados en la literatura para complejos de Zn^{2+} . La reactividad de $Zn(OR^-)$ y $Zn(OH^-)$ es sólo ligeramente mayor a la reactividad de RO^- lo cual sugiere que el esquema de activación propuesto para el estado de transición en la Figura 6.4.2 para los complejos metal oximato no es tan favorable con complejos del tipo $Zn(OR^-)$ y $Zn(OH^-)$ tal como se muestra en el Esquema 6.4.3.



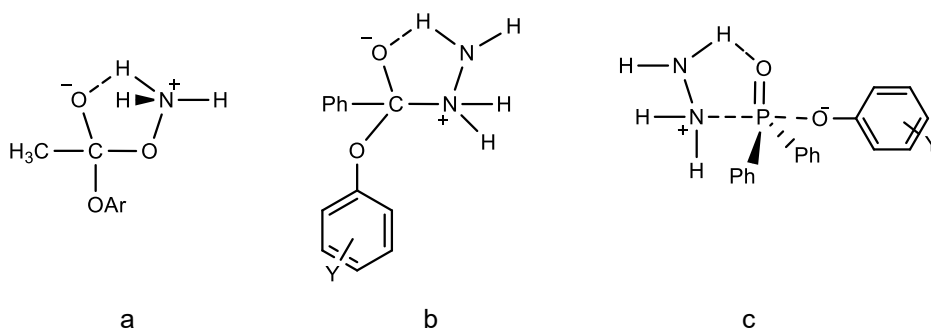
Esquema. 6.4.3. Ciclo de 4 miembros que incluye al metal en el estado de transición para el ataque nucleofílico de la ruptura de ésteres por complejos $Zn(OR^-)$.

En el esquema anterior se observa que la activación por interacción con el metal en el caso de los complejos del tipo $Zn(OR^-)$ implica la formación de un ciclo de 4 miembros que sin duda está más tensionado que un anillo de 5 miembros. En este contexto, la diferencia entre los oximatos y los aniones RO^- puede traducirse de la presencia de un par de electrones no enlazados en posición alfa al nucleófilo a la capacidad de formación de ciclos de 5 miembros, lo cual se debe por supuesto a la presencia del nitrógeno del grupo oxima y su coordinación al metal. El incremento de la reactividad es mayor para los complejos dinucleares $Zn_2(OR^-)$ como

se observa en los datos de la Figura 6.4.7 y puede explicarse por la presencia de un segundo centro metálico cuya función es brindar la asistencia electrofílica involucrando a los dos centros metálicos en la activación, sin necesidad de formar un ciclo de 4 miembros.

De acuerdo con esto se puede decir que los complejos metal-oximato exhiben un efecto alfa considerable en comparación con nucleófilos coordinados OH^- y RO^- y que en este caso dicho efecto parece tener poco que ver con los pares de electrones libres en posición alfa en el aumento de la nucleofilia, contradiciendo las ideas originales en las que este par de electrones eran responsables por el efecto alfa. Por el contrario, este par de electrones sobre el nitrógeno que se coordina al metal contribuye a la estabilización de ciclos de 5 miembros en el estado de transición de la ruptura de ésteres. Esta cualidad es además compartida por otros α -nucleófilos como la hidracina o la hidroxilamina, ya que el efecto alfa exhibido por estos nucleófilos ha sido interpretado mediante la formación de ciclos de 5 miembros en los estados de transición de la ruptura de ésteres carboxílico y fosfato mediante los hidrógenos en el átomo de nitrógeno de estas moléculas, tal como se muestra en el Esquema 6.4.4.⁸⁴

Vale la pena subrayar la magnitud de los efectos logrados con los complejos metal-oximato se comparan con los del alfa nucleófilo NH_2O^- que es la base conjugada de la hidroxilamina, y que se considera en la literatura el alfa nucleófilo más reactivo hacia la ruptura de ésteres. La ventaja de los complejos oximato es que se logran valores de reactividad similares, pero con nucleófilos 1×10^4 a 1×10^5 más ácidos y por lo tanto disponibles a menores valores de pH.



Esquema 6.4.4. a) estados de transición estabilizados por ciclos de 5 miembros mediante puentes de hidrógeno: a) ruptura de fenil acetato por hidroxilamina b) ruptura de fenil benzoatos por hidrazina⁸⁵ y c) ruptura de fosfinatos por hidrazina⁸⁶.

Como un acercamiento estructural a la interacción que involucra al metal en los complejos metal-oximato, se modeló la interacción complejo-sustrato en un hipotético estado de transición para el ataque nucleofílico del complejo $[\text{Zn}(\text{OxAPy}^-)(\text{OH}^-)(\text{H}_2\text{O})]$ al éster fenil acetato (FenAc). La optimización se realizó con el modelo de disolvente (agua) implícito SMD, al nivel de teoría PBE1PBE/def2TZVP utilizando la teoría de los funcionales de la densidad. Al inicio como se observa en la Figura 6.4.8(a) el complejo $[\text{Zn}(\text{OxAPy}^-)(\text{OH}^-)(\text{H}_2\text{O})]$ tiene un número de coordinación 5 por la coordinación al metal del ligante, un OH^- y una molécula de agua. Al modelar la interacción con el sustrato FenAc, el aducto formado muestra que la molécula de agua antes coordinada ha salido del centro metálico debido a la formación de la interacción entre el metal y el oxígeno del carbonilo para formar el ciclo de 5 miembros. La molécula de agua se encuentra orientada a la formación de un puente de hidrógeno del anillo fenólico. Aunque ciertamente es distinto el enfoque de optimización de estructuras del estado basal y de los estados de transición, se sugiere tomar esta estructura modelada como un buen candidato para la búsqueda más formal de los estados de transición que queda fuera del alcance de este trabajo.

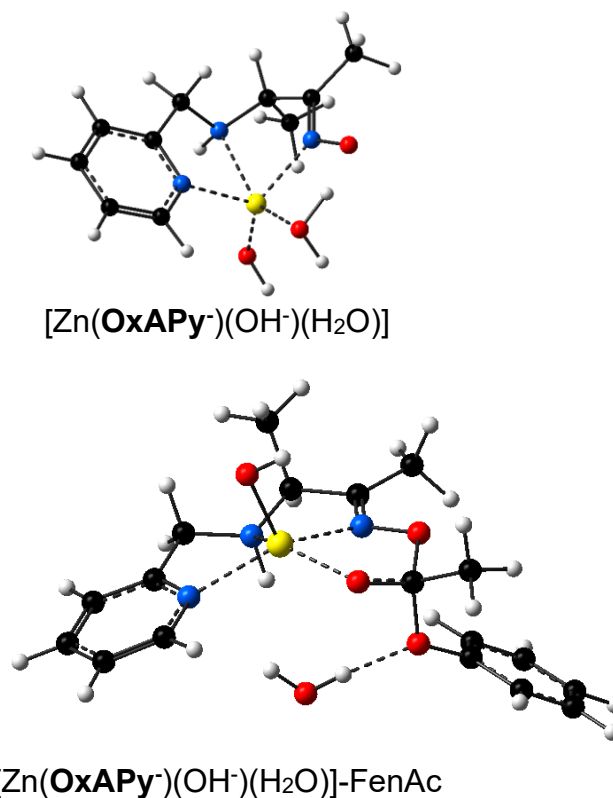
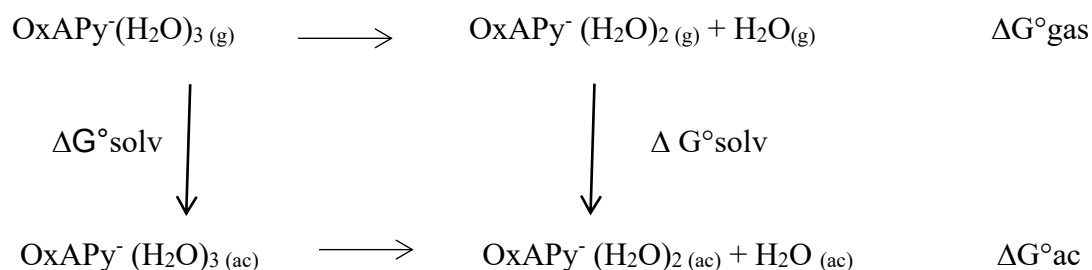


Fig. 6.4.8. Estructuras optimizadas del complejo $[\text{Zn}(\text{OxAPy}^-)(\text{OH}^-)(\text{H}_2\text{O})]$ y el aducto $[\text{Zn}(\text{OxAPy}^-)(\text{OH}^-)(\text{H}_2\text{O})]\text{-FenAc}$ que se propone como modelo del estado de transición del ataque nucleofílico. Cálculos realizados al nivel de teoría PBE1PBE/def2TZVP con el modelo de disolvente implícito SMD en *Gaussian 16*.

6.5 Estimación de los efectos de desolvatación mediante cálculos computacionales

Como se dijo anteriormente, los oximatos básicos con valor de pK_a mayor a 8.5 exhiben el fenómenos de nivelación de reactividad nucleofílica debido a efectos de solvatación en agua conocidos como desbalances solvatacionales que se refieren a la desincronización entre la eliminación de una molécula de agua que solvata al oximato y la formación del enlace entre el oximato y el centro electrofílico en cuestión. Dicho efecto es controversial a la fecha, además de que existen dos enfoques para abordarlo que parecen ser complementarios. Por un lado, se trata de un efecto que se manifiesta en el estado de transición, pero que también puede ser abordado desde el enfoque termodinámico que implica medir cambios en la desolvatación en el estado basal por medio de cambios en el disolvente, por ejemplo. Es lógico esperar que los efectos termodinámicos se reflejen en cierta medida en los estados de transición tomando en cuenta que el argumento principal en la literatura para explicar estos efectos de solvatación es el pK_a de las oximas, ya que oximas más básicas tienden a generar aniones más fuertemente solvatados.

Con base en lo anterior, se modeló el efecto del catión metálico Zn^{2+} en la desolvatación del anión oximato **OxAPy⁻** con un modelo híbrido de solvatación implícita y explícita mediante un ciclo tipo Born-Haber (Esquema 6.5.1). El modelo fue planteado para la eliminación de 1 de 3 moléculas de agua que solvatan al oximato sin coordinar y coordinado a Zn^{2+} .



Esquema 6.5.1. Ciclo tipo Born-Haber para el cálculo de la energía $\Delta G^\circ_{\text{ac}}$ del proceso de desolvatación en agua del oximato **OxAPy⁻** solvatado por 3 moléculas de agua.

El procedimiento se realizó en *Gaussian16*⁶³ y se describe a continuación:

- Se modeló la interacción de 3 moléculas de agua explícitas⁸⁷ con el anión de **OxAPy⁻** en su forma libre y en el complejo $[\text{Zn}(\text{OxAPy})(\text{H}_2\text{O})_2]^+$ a través de la optimización de la

geometría y el cálculo de frecuencias. Se forman 3 puentes de hidrógeno (180°) quedando el oxígeno del oximato en geometría aproximadamente tetraédrica.

- Se realizan las optimizaciones (PBE1PBE1/Def2TZVP) y se obtienen los valores de la energía de Gibbs absoluta de cada especie en fase gas y su energía de Gibbs de solvatación, utilizando el modelo de solvatación implícita SMD (Solvent Model Density).
- A las estructuras que resultan de la optimización se les elimina una de las tres moléculas de agua que interactúan con el oxígeno del oximato y se vuelve a optimizar para realizar los cálculos energéticos en fase gas y de energías de solvatación.

Con los resultados obtenidos se obtienen las energías $\Delta G_{(g)}$ y $\Delta G_{(ac)}$ para el proceso de desolvatación en el oximato libre y coordinado. De acuerdo con el Esquema 6.5.1, la energía de Gibbs del proceso de desolvatación en fase acuosa se puede expresar de una forma análoga a la ecuación 6.1.1 para el cálculo energías libres de desprotonación:

$$\Delta G^{\circ}(ac) = \Delta G(gas) + \Delta\Delta G_{solv} + \Delta G^* \quad \text{Ecuación 6.5}$$

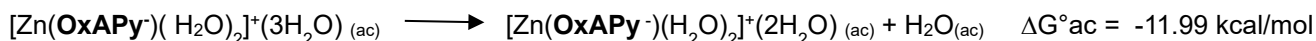
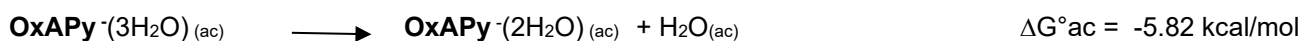
$\Delta G^{\circ}gas$ y $\Delta\Delta G^{\circ}solv$ se calculan computacionalmente y ΔG^* es la corrección por cambio de estado estándar cuyo valor es reportada en literatura $\Delta G^* = 1.89$ kcal/mol.

En la Tabla 6.5.1 se enlistan los valores calculados para cada especie.

Tabla 6.5.1. Energías de Gibbs absolutas de cada especie en fase gas (Ha) y sus valores de $\Delta G^{\circ}solv$ en kcal/mol obtenidas al nivel de teoría PBE1PBE/def2TZVP.

Especie	G° gas /Ha	$\Delta G^{\circ}solv$ kcal/mol
OxAPy ⁻ (3H ₂ O)	-857.386839	-58.82
OxAPy ⁻ (2H ₂ O)	-781.007363	-62.21
[Zn(OxAPy)(H ₂ O) ₂] ⁺ (3H ₂ O)	-2789.113919	-64.22
[Zn(OxAPy)(H ₂ O) ₂] ⁺ (2H ₂ O)	-2712.751093	-63.33
H ₂ O	-76.373449	-8.10

Con los datos de las Tabla 6.5.1 y la ecuación 6.5 se calcularon las siguientes energías para la desolvatación del ligante y de su complejo, lo cual indica que la desolvatación del complejo es un proceso 6.17 kcal más favorecido que en el ligante oximato sin coordinar.

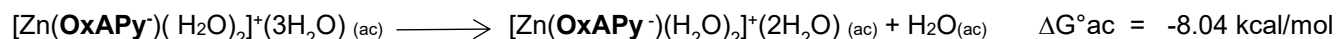
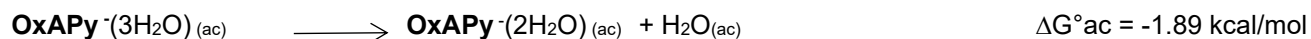


Una forma alternativa para obtener una estimación de las diferencias entre la desolvatación del oximato libre y su complejo es calcular directamente las energías libres absolutas de cada especie en fase acuosa mediante un método de solvatación implícita, como se presenta a continuación. Este método es más directo y requiere de la optimización de las geometrías en fase acuosa y las correcciones termodinámicas a la energía de Gibbs en fase acuosa para cada especie. En la Tabla 6.5.2 se enlistan los valores calculados para cada especie por este método.

Tabla 6.5.2. Energías de Gibbs absolutas de cada especie en fase acuosa, cada estructura fue optimizada con el modelo de disolvente implícito SMD, obtenidas al nivel de teoría PBE1PBE/def2TZVP. 1 Ha = 627.5 kcal/mol

Especie	$G^{\circ}_{ac} / \text{Ha}$
OxAPy ⁻ (3H ₂ O)	-857.495778
OxAPy ⁻ (2H ₂ O)	-781.112145
[Zn(OxAPy)(H ₂ O) ₂] ⁺ (3H ₂ O)	-2789.228699
[Zn(OxAPy)(H ₂ O) ₂] ⁺ (2H ₂ O)	-2712.854871
H ₂ O	-76.386644

Con los datos de la Tabla 6.5.2 se calculan las siguientes energías de desolvatación para el ligante y su complejo:

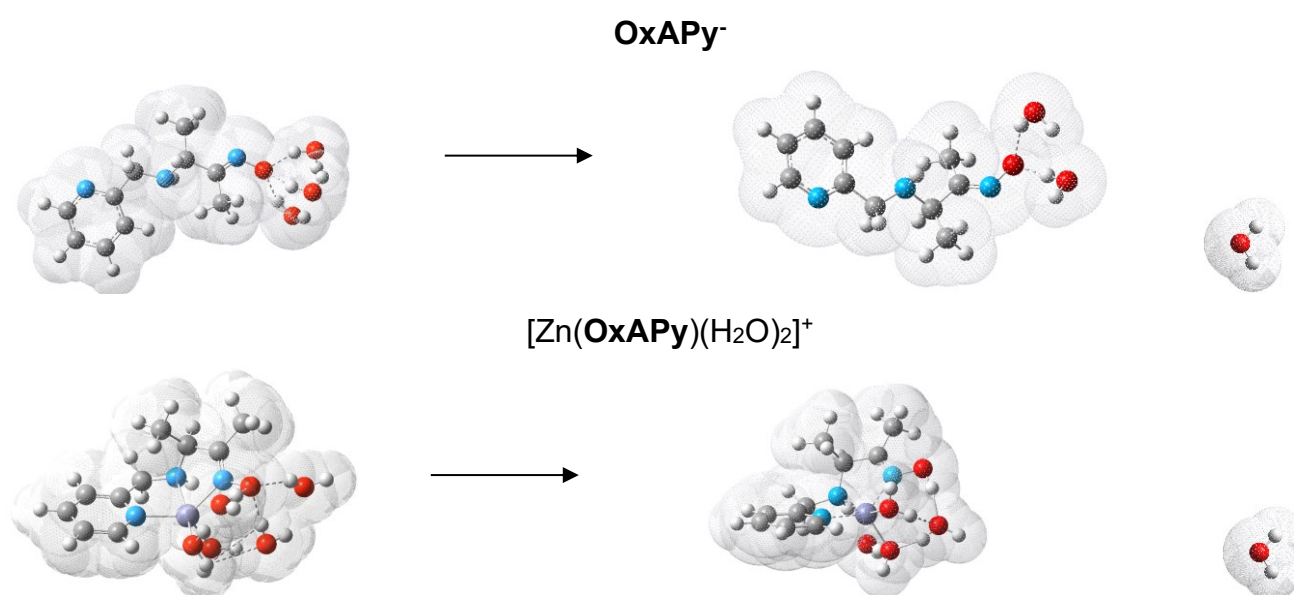


Este método más directo (no requiere el cálculo de todo el ciclo tipo Born-Haber) indica que la desolvatación del complejo es un proceso 6.15 kcal/mol más favorecido que en el caso del ligante libre. Un valor prácticamente igual al obtenido mediante el ciclo Born-Haber, por lo que esta diferencia energética realmente puede representar un acercamiento a los efectos de desolvatación inducidos por el catión metálico en el complejo metal oximato.

Como se sabe de la ecuaciones que relacionan energía de Gibbs con constantes termodinámicas o energía de Gibbs de activación con constantes cinéticas de reacción, una diferencia de 1.4 kcal/mol corresponde aproximadamente a un incremento de un orden de magnitud en las constantes termodinámicas o cinéticas en los casos en que toda la ventaja energética esté involucrada en los procesos determinantes de estabilidad en termodinámica o

de transición en cinética. Por lo tanto, 6 kcal/mol representan aproximadamente 4 órdenes de magnitud de diferencia en el proceso de desolvatación, el catión metálico favorece este proceso en una magnitud muy similar a la que reduce el valor de pK_a de los oximatos libres cuando se coordinan, entre 3 y 4 órdenes de magnitud como ya se ha discutido.

El efecto estimado por el metal en la desolvatación es entonces congruente y al estar calculado en el estado basal, probablemente esté implicado en formas que impliquen el estado basal de los reactivos y también el del estado de transición. Junto con la interacción cíclica metal-sustrato en el estado de transición, la suma de ambos efectos puede dar cuenta de la activación de los oximatos al coordinarse a cationes.



Esquema 6.5.1. Estructuras optimizadas en Gaussian16 (PBE1PBE1/Def2TZVP) para el modelo de desolvatación del ligante **OxAPy⁻** y su complejo con Zn²⁺ mediante el ciclo tipo Born-Haber, se muestran las cavidades de solvatación calculadas mediante el modelo SMD (agua como disolvente implícito).

6.6. Números de recambio (TON)

Los complejos metal-oximato de los ligantes **L1-L4**, al igual que los del ligante **HOxAPy**, operan bajo régimen catalítico la ruptura de los ésteres 4-sustituídos fenilacetato. Esto significa que el complejo acetilado se regenera con la suficiente rapidez para reintegrarse al ciclo catalítico y producir la ruptura de los ésteres en una cantidad superior a la de la cantidad inicial de ligante y metal.

Para determinar lo anterior, se realizaron cinéticas de reacción en exceso de 100 veces de los sustratos (1×10^{-3} M) respecto a las cantidades iniciales de ligante y metal (1×10^{-5} M). La mezcla de ligante y catión metálico produce los complejos *in situ*. El número de recambio o TON por sus siglas en inglés se define como los equivalentes producidos de producto por un mol de catalizador hasta que éste deja de funcionar.⁸⁸ En la Figura 6.6.1 se muestran los resultados para la ruptura de 4-metoxi fenil acetato (1 mM) por 0.01 mM de los ligantes **L1-L4** en presencia de 0.01 mM de Zn^{2+} a valores de pH 7.0, 8.0 y 9.0 en medio acuoso amortiguado 0.1 M y 25°C. En general podemos observar que el número de recambio aumenta con el pH, sin embargo, este aumento es mayor en el caso de los complejos más estables, es decir los que se forman con los ligantes **L3** y **L4**. Los complejos de los ligantes **L1** y **L2**, menos estables a valores de pH básico, no exhiben una gran diferencia en su número de recambio conforme aumenta el pH.

Por su parte, los complejos con **L1** y **L2** dejan de operar catalíticamente aproximadamente 300 segundos después del inicio de la reacción. Esto puede estar relacionado con la disociación de los complejos en el catión metálico y el ligante acetilado, que al perder su carga negativa forma complejos menos estables. A mayores valores de pH esto no se observa ya que la desacetilación por parte del OH^- del medio transcurre lo suficientemente rápido como para que estos complejos no se disocien. Dado que este comportamiento no se observa en potenciometría o en cinéticas de reacción sin exceso de sustrato, lo más razonable es que los complejos metálicos menos estables al acetilarse pierden la estabilidad suficiente para mantenerse dentro del ciclo de acetilación-desacetilación necesario para operar en régimen catalítico ante el exceso de 100 equivalentes de sustrato.

En cambio, los ligantes **L3** y **L4** forman complejos más estables. Sus complejos con Zn^{2+} a pH 9 catalizan respectivamente la ruptura de 97 y 84 equivalentes de sustrato. En el caso del ligante **L3** la estabilidad de sus complejos está vinculada al carácter tetradentado de este

ligante. En el caso de **L4**, al igual que **HOxAPy**, puede formar la especie $[\text{Zn}(\text{L4})(\text{OH})_2]^{-1}$ que le confiere estabilidad a valores de pH básico a este sistema.

Los resultados obtenidos hacia los demás ésteres fenilacetato son totalmente análogos a los aquí mostrados con 4-metoxi fenilacetato, el número de recambio depende fundamentalmente de la estabilidad del complejo acetilado y del valor de pH al cual se llevan a cabo las mediciones.

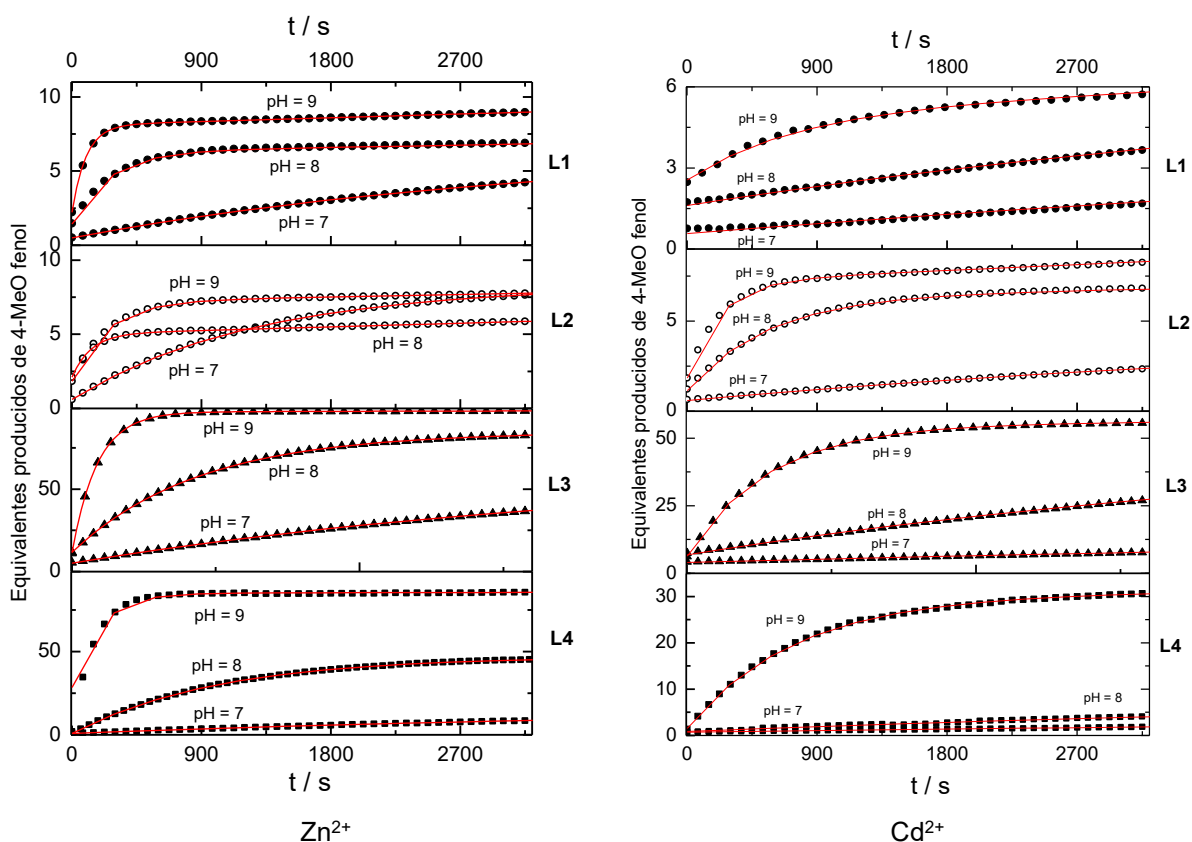
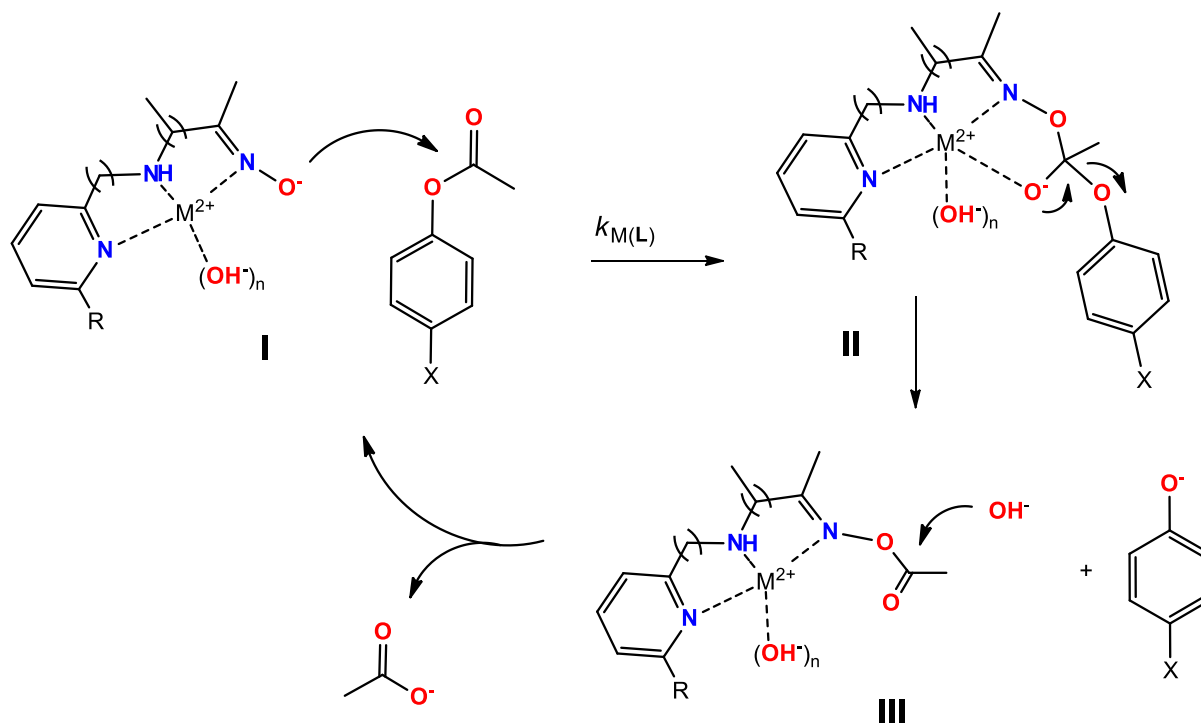


Figura 6.6.1. Equivalentes producidos de 4-MeO fenol producidos en la ruptura de 4-metoxi fenilacetato (1 mM) a valores de pH de 7.0, 8.0 y 9.0 en presencia de mezclas equimolares de **L1-L4** 0.01 mM y Zn^{2+} o Cd^{2+} . Las líneas continuas corresponden al ajuste a la ecuación integral de primer orden y solo se muestra la etapa más rápida hasta 3200 s para mayor claridad.

De acuerdo con lo presentado en esta sección de resultados hacia la ruptura de ésteres fenil acetato, es posible proponer de manera general el mecanismo para los complejos metal-oximato de los ligantes **L1-L4**, Esquema 6.6.1. Las etapas **I** y **II** conciernen con el ataque nucleofílico y los efectos de la desolvatación en el estado basal y/o estado de transición del ataque nucleofílico, así como la interacción metal-sustrato tras la ionización del carbono carbonílico. La etapa **III** representa el proceso de desacetilación mediante el cual se da el

régimen catalítico que produce números de recambio que van de 3 a un total de 100 equivalentes respecto a las cantidades iniciales de ligante y catión metálico.



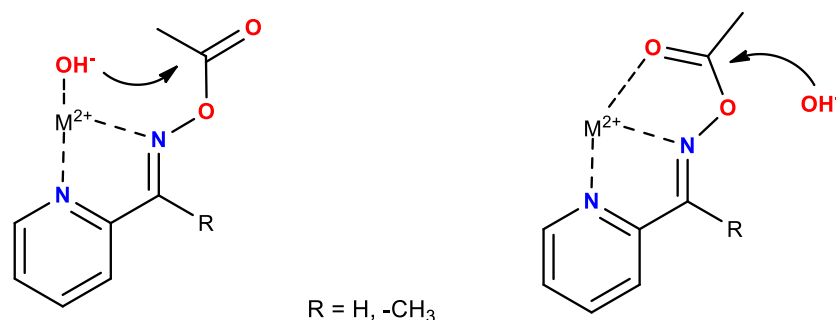
Esquema 6.6.1 Mecanismo de adición-eliminación para la ruptura de los ésteres fenil acetato por los complejos metálicos de **L1-L4**. La rápida desacetilación del complejo acetilado permite que estos operen en un ciclo catalítico con número de recambio que depende de la estabilidad del complejo y del pH. Se omiten las moléculas de agua por claridad y el OH^- coordinados n puede ser 0 o 2 dependiendo del complejo.

En este esquema se ha propuesto para la etapa **III** el ataque de un OH^- externo hacia el complejo acetilado, lo cual en principio explica la dependencia del número de recambio con el pH. Sin embargo, con nuestros datos no es posible distinguir entre esta posibilidad y la del ataque intramolecular por parte de un OH^- coordinado al catión metálico. Esta propuesta ha sido tratada en la literatura para explicar la inusual rapidez de la desacetilación, argumentándose la mayor cercanía del OH^- coordinado hacia el grupo acetilado. En nuestro caso, distinguir entre estas dos posibilidades experimentalmente implica un estudio más extenso y que tiene la dificultad de distinguir cinéticamente por lo menos estos dos mecanismos.

En la literatura se han reportado estudios de los mecanismos catalíticos mediante los cuales el catión M^{2+} cataliza la desacetilación de los complejos con 2-piridin aldixima y 2-piridin

cetoxima cuando el sustrato es NPA, ver el Esquema 6.6.2.⁸⁹ En este esquema para la desacetilación de los complejos, los autores interpretan los efectos catalíticos del metal mediante el ataque intramolecular del OH⁻ coordinado al metal cuando R es -CH₃ debido a un efecto que denominan compresión estérica y que se debe a la presencia repulsiva de este metilo con el hidrógeno en la posición 3 del anillo de piridina. Esta repulsión desfavorable también observada en estructuras experimentales de R-X con complejos de Pt²⁺ tendría como consecuencias favorecer la formación de un anillo de 5 miembros por el ataque intramolecular al carbonilo. Cuando R es H no observan los mismos efectos catalíticos en la desacetilación y se decantan por un mecanismo en el que el carbonilo es activado por su coordinación al centro metálico, favoreciendo el mecanismo del ataque por un OH⁻ externo.⁸⁹

En nuestro caso, los ligantes **L1-L4** no tienen la estructura de los ligantes en el Esquema 6.6.2 ya que el grupo oxima no está unido directamente al anillo aromático, por lo tanto, pensamos que descartar uno u otro mecanismo por el argumentos estéricos no es viable.



Esquema 6.6.2. Esquemas para explicar la desacetilación catalizada por Zn²⁺ en sus complejos con 2-piridinaldoxima (R = H) y 2-piridincetoxima (R = CH₃).

De acuerdo con nuestros resultados experimentales, es claro que la desacetilación es catalizada por la presencia del catión metálico y aunque un estudio cinético detallado de estos mecanismos ya queda fuera de la extensión de este trabajo, se realizaron cálculos computacionales para modelar las estructuras que implicarían la catálisis del metal por ataque intramolecular de un OH⁻ o un OH⁻ externo en el complejo de **HOxAPy** con Cd²⁺.

En la Figura 6.6.2 se muestran las estructuras calculadas. La distancia entre el OH⁻ coordinado y el carbonilo se calcula de 3.18 Å, similar a la calculada en otros estudios como óptima para el ataque de un OH⁻ a un carbonilo de fenilacetato antes de alcanzar el estado de transición.⁹⁰ Sin embargo, el ángulo de ataque del OH⁻ al carbonilo es de 88°, considerablemente menor

respecto de los 110° establecidos por Bürgi- Dunitz y otros como el ángulo de ataque óptimo a carbonilos.⁹¹

En la Figura 6.6.2 (a) la estructura representa la *vía* de desacetilación por el ataque de un OH^- intramolecular, y la Figura 6.6.2 (b) representa la *vía* de desacetilación por el ataque de un OH^- externo al carbonilo activado por interacción directa con el Cd^{2+} . Esta última estructura en principio señala la viabilidad de la interacción del carbonilo con el metal aun cuando no se han obviado las moléculas de agua coordinadas al Cd^{2+} por lo que representa un papel catalítico del metal análogo al propuesto en la etapa del ataque nucleofílico a los ésteres fenil acetato (II en Esquema 6.6.1).

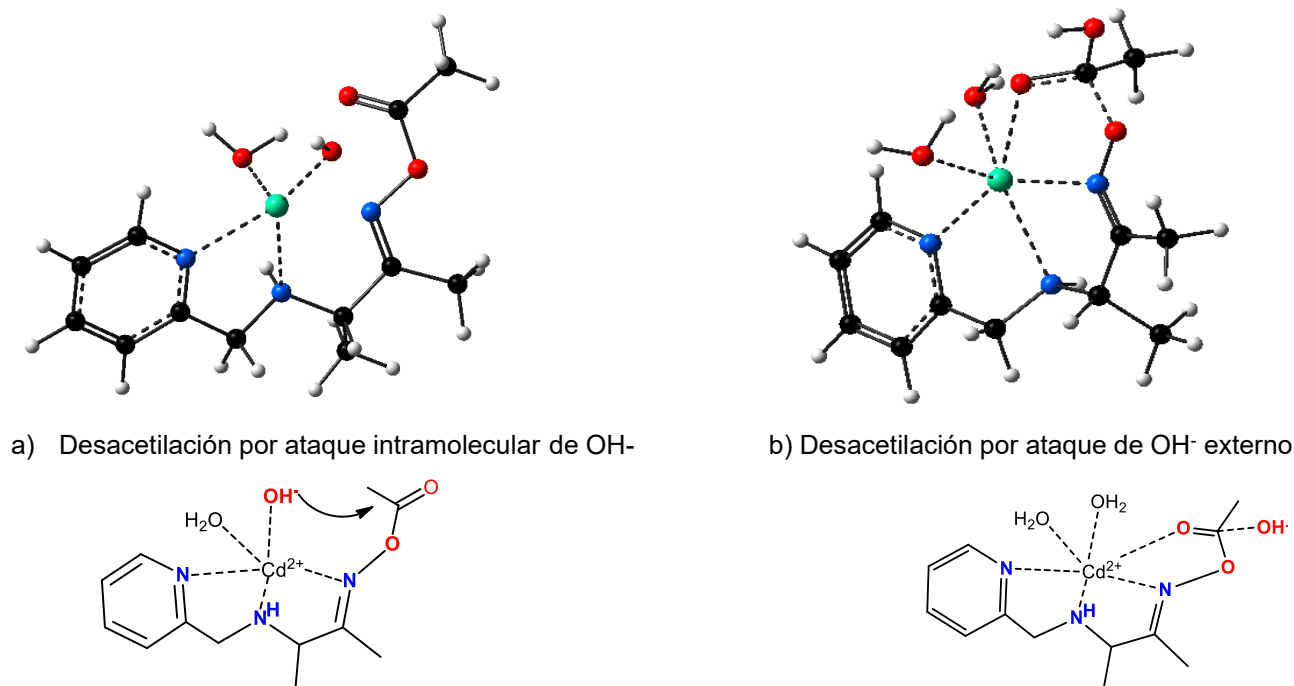


Figura. 6.6.2. Geometrías optimizadas en *Gaussian 16* que representan las dos vías de desacetilación. Nivel de teoría PBE1PBE/Def2TZVP y SMD para solvatación implícita en agua.

Por lo tanto, aunque en rigor no tenemos información suficiente para proponer una ruta y descartar la otra, se propone que el papel del catión metálico desempeñado a través de todo el ciclo catalítico puede ser similar, es decir estabilizar el ataque nucleofílico por interacción electrofílica con el oxígeno del carbonilo atacado ya que geoméricamente la desacetilación por ataque de OH^- externo parece más viable.

6.7 Cinéticas de ruptura de los ésteres fosfato paraoxón, paratión y NPDPP.

Se midieron las constantes de segundo orden de los ligantes **L1-L4** y sus complejos con Zn^{2+} y Cd^{2+} hacia los triésteres fosfato paraoxón, paratión y NPDPP. Las concentraciones y procedimientos para el cálculo de las constantes son análogos a lo presentado anteriormente hacia los ésteres fenil acetato, pero se utilizan concentraciones iniciales de ligante y catión metálico 0.5 mM con el fin de aumentar la rapidez de las reacciones.

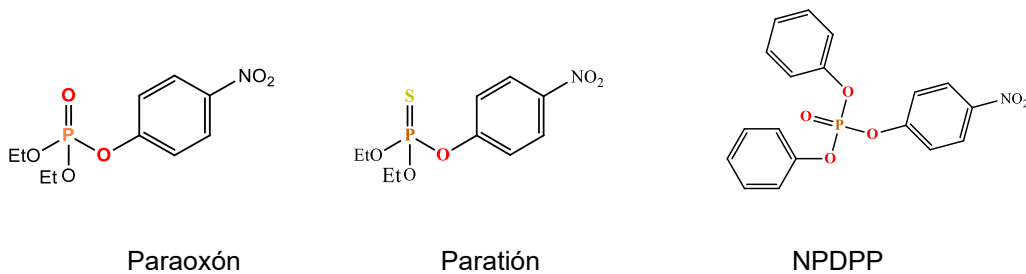
Los triésteres fosfato en general exhiben mayor estabilidad ante la hidrólisis alcalina (OH^-) que los ésteres fenil acetato y también se observa que la reactividad medida de todos los ligantes **L1-L4** y sus complejos también es menor. Las constantes de segundo orden obtenidas se resumen en la Tabla 6.7.1 junto con los cocientes $k_{M(L)}/k_L$ que representan los efectos catalíticos debido al metal en cada complejo.

Tabla 6.7.1. Constantes de segundo orden y efectos catalíticos $k_{M(L)}/k_L$ para la ruptura de los triésteres fosfato por los complejos de **L1-L4** con de Zn^{2+} y Cd^{2+} .

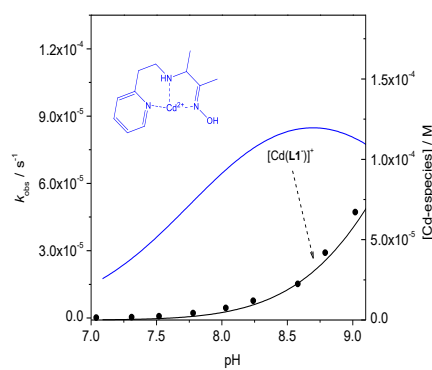
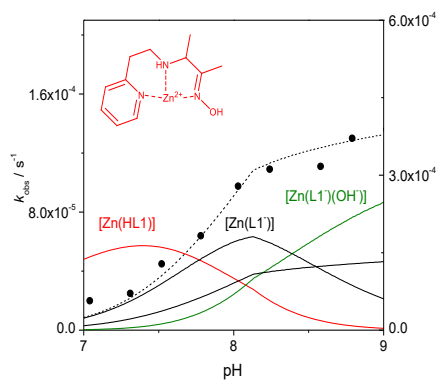
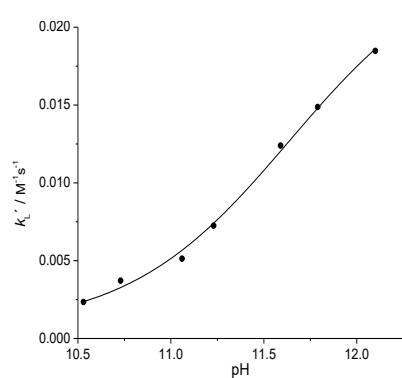
Especie	Paraoxón		Paratión		NPDPP	
	$k / M^{-1} s^{-1}$	k_{ML}/k_L	$k / M^{-1} s^{-1}$	k_{ML}/k_L	$k / M^{-1} s^{-1}$	k_{ML}/k_L
OH^-	0.008		0.000250		0.22	
L1 $^-$	0.025(2)		0.0017(2)		0.31(2)	
$[Cd(L1)]^+$	0.64(1)	26	0.89(1)	524	28(1)	90
$[Zn(L1)]^+$	0.35(3)	14	0.047(2)	28	46(3)	145
$[Zn(L1)(OH)]$	0.45(2)	18	0.062(1)	36	68(2)	220
L2 $^-$	0.026(1)		0.0018(2)		0.33(1)	
$[Cd(L2)]^+$	1.62(3)	62	0.93(1)	517	25(1)	76
$[Zn(L2)]^+$	0.43(1)	17	0.071(1)	39	92(1)	280
L3 $^-$	0.032(2)		0.0023(2)		0.40(2)	
$[Cd(L3)]^+$	1.51(3)	47	1.02(1)	443	26(0.5)	65
$[Zn(L3)(OH)]$	1.44(1)	45	0.253(1)	110	84(1)	210
L4 $^-$	0.022(1)		0.0015(1)		0.28(2)	
$[Cd(L4)]^+$	0.90(1)	40	0.68(2)	450	13.3(1)	48
$[Zn(L4)(OH)]$	0.18(1)	8	0.072(2)	48	37(1)	130
$[Zn(L4)(OH)_2]^-$	0.58(1)	26	0.19(1)	127	205(5)	740

Nota: Las mediciones para NPDPP se realizaron en agua con 4% de dioxano, con paraoxón y paratión se realizaron en medio acuoso y 2% de acetonitrilo, medio amortiguado 0.1 M y 25°C.

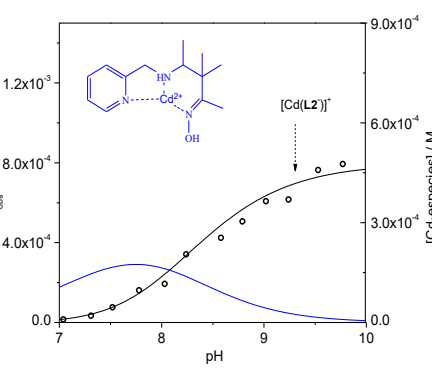
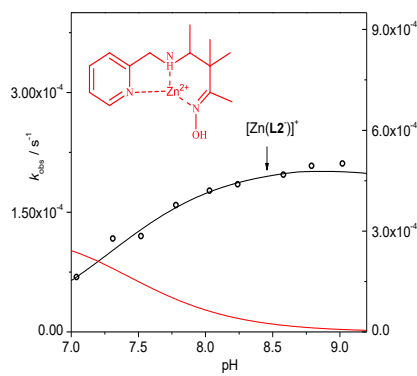
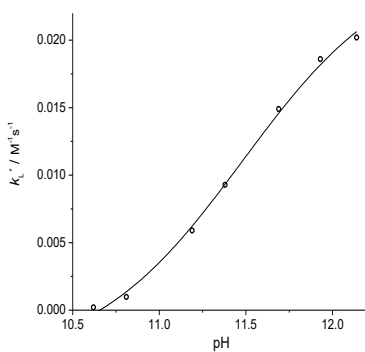
La Figura 6.7.1 muestra los perfiles de reactividad k_{obs} / s^{-1} vs pH hacia la ruptura de paraoxón, superpuestos con las distribuciones de especies para cada ligante y sus complejos con Zn^{2+} y Cd^{2+} . Los resultados hacia paratión y NPDPP se muestran en el Apéndice 8.4 de este trabajo.



Ligante L1



a



b

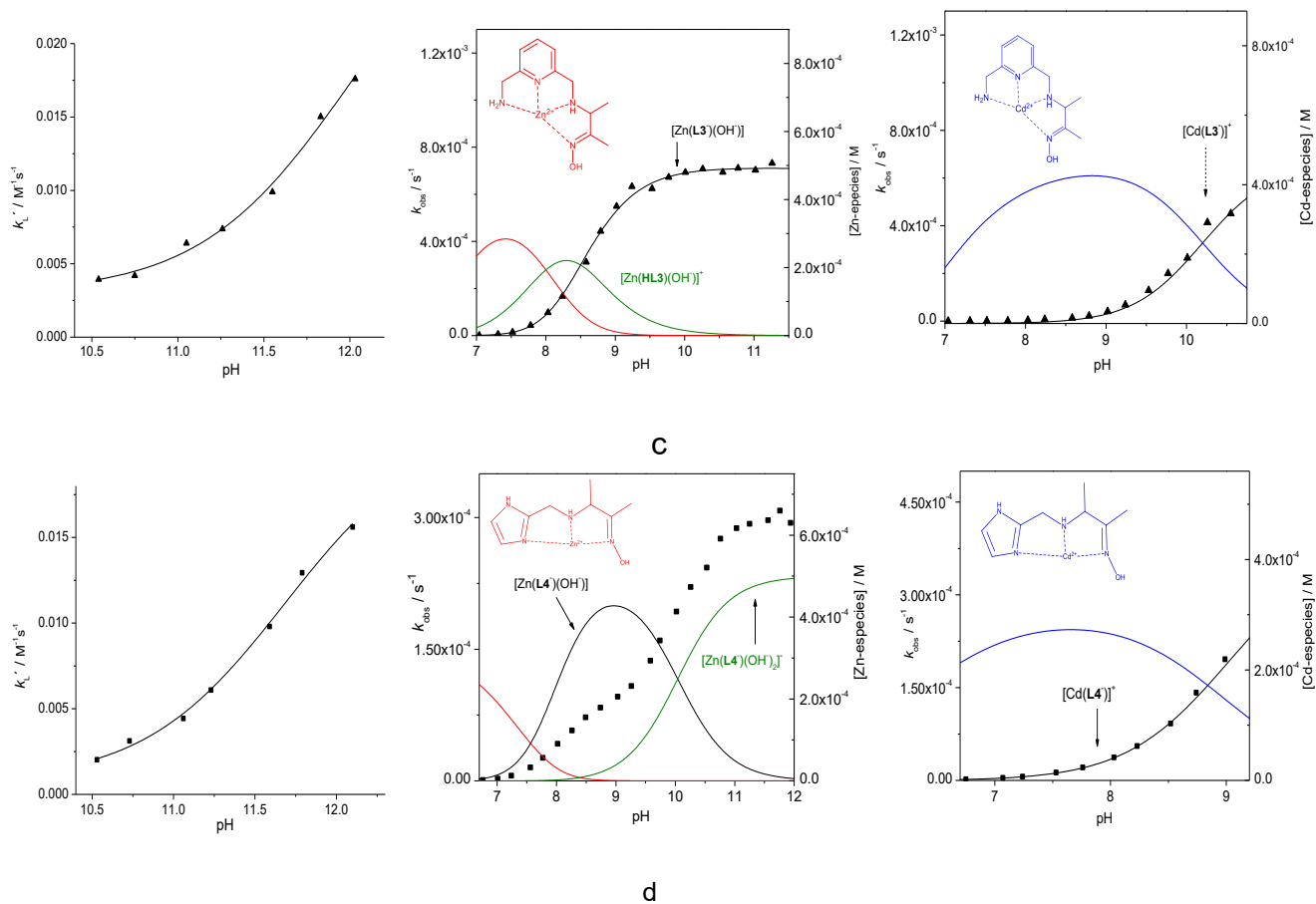


Fig. 6.7.1. Perfiles de reactividad $k_{\text{obs}} / \text{s}^{-1}$ vs pH de los ligantes **L1 - L4** y sus complejos de Zn^{2+} y Cd^{2+} en función del pH para la ruptura de paraoxón en agua, superpuestos con las distribuciones de especies en las mismas condiciones de las cinéticas de reacción. Ligante y catión metálico 0.5 mM, medio acuoso amortiguado 0.1 M, 25°C y 2% de acetonitrilo. (a) **L1** (b) **L2** (c) **L3** (d) **L4**.

Como se observa en la Tabla 6.7.1, los oximatos de los ligantes **L1-L4** exhiben una reactividad ante los triésteres fosfato entre 4 y 8 veces el valor de la reactividad del ion OH^- (hidrólisis alcalina). Las constantes de oximólisis son aproximadamente 70 a 80 veces superiores que las de fenolatos, por lo tanto, los oximatos **L1-L4** pueden ser considerados como alfa nucleófilos antes estos sustratos.⁹² Como se mencionó en los antecedentes, los oximatos también exhiben nivelación de su reactividad en agua, por ejemplo, ante paraoxón se observan valores límites de reactividad $k_{\text{Nu}} = 0.01 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ cuando el pK_a de los oximatos es mayor a 8.0 - 8.5.⁴⁶

Se observa que los oximatos coordinados exhiben entre 10 – 500 veces la reactividad de los oximatos sin coordinar a Zn^{2+} o Cd^{2+} , si bien parte de este efecto lo podemos atribuir a la eliminación parcial de los efectos de los desbalances de solvatación de los oximatos en agua, es evidente de la Tabla 6.7.1 que existen tendencias en los efectos catalíticos que están en función de la combinación específica de metal y sustrato éster.

La comparación de los valores k_{ML}/k_L para paraoxón y paratión indican que hay selectividad en los efectos catalíticos producidos por los complejos de Zn^{2+} y Cd^{2+} . Esta selectividad es otro indicativo de que el principal papel del catión metálico en el complejo es la estabilización del estado de transición del ataque nucleofílico, como se propuso en el Esquema 6.4.2 para la ruptura de los ésteres fenilcarboxílicos.

La tendencia a la selectividad se observa más claramente en la Figura 6.7.2 en donde se grafican los efectos catalíticos hacia paraoxón y paratión k_{ML}/k_L vs pK_a de los complejos metal oximato de Zn^{2+} y Cd^{2+} . Resalta también que la reactividad de los complejos prácticamente no guarda relación alguna con el pK_a de los complejos, lo cual contrasta con lo mostrado en Figura 6.4.5 para los ésteres fenil acetato donde si se observa relación proporcional entre nucleofilia y la basicidad. Esto puede indicar que en el caso de los triésteres fosfato la interacción metal-sustrato cobra un papel más relevante que la basicidad del nucleófilo, lo cual se puede razonar por el menor carácter electrofílico de los ésteres fosfato.

Vale la pena resaltar que los efectos catalíticos de los complejos de Cd^{2+} y Zn^{2+} ante paraoxón son bastante similares, sin embargo, los efectos catalíticos ante paratión son mucho mayores con los complejos de Cd^{2+} , llegando a alrededor de $k_{ML}/k_L = 500$. Los complejos de Zn^{2+} también exhiben un mayor efecto hacia paratión que hacia paraoxón, aunque en mucho menor grado que los de Cd^{2+} .

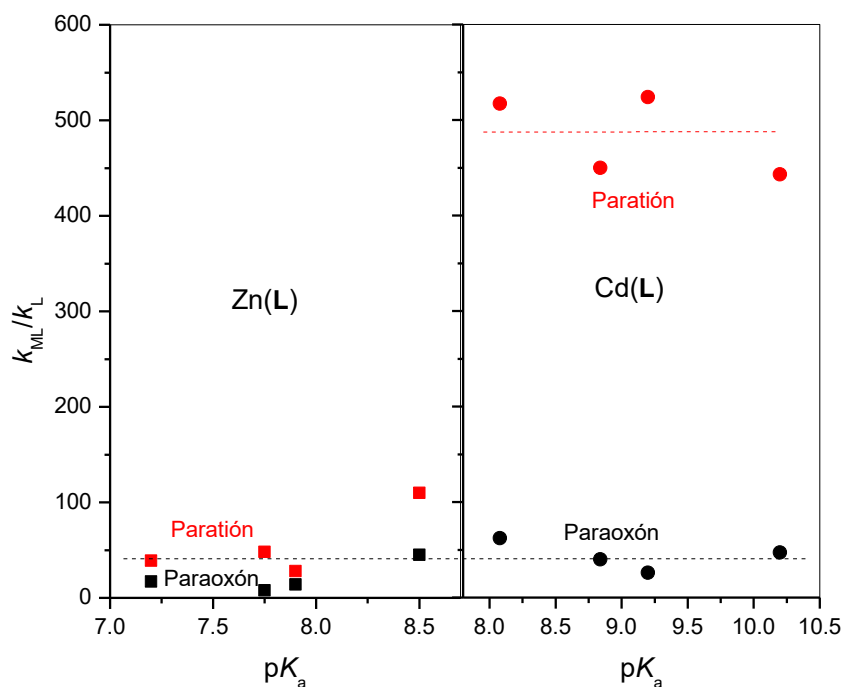
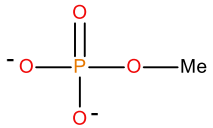
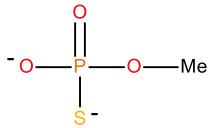
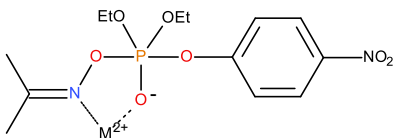
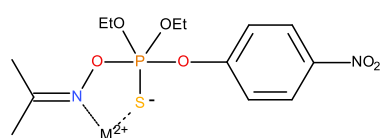


Fig. 6.7.2. Efectos catalíticos k_{ML}/k_L de los complejos de Zn^{2+} y Cd^{2+} con **L1-L4** hacia paraoxón y paratión en función de los valores de pK_a de los complejos.

Las tendencias que se acaban de mencionar correlacionan bien con la estabilidad reportada de los complejos de metil fosfato y metil tiofosfato con Zn^{2+} y Cd^{2+} .⁹³ Por lo tanto estos complejos pueden ser considerados como modelos primarios de los estados de transición^{94,95} para la ruptura de paraoxón y paratión respectivamente.

La Tabla 6.7.2 muestra las constantes de estabilidad para esos complejos, la estructura planteada para los estados de transición del ataque nucleofílico hacia paraoxón y paratión y los efectos catalíticos observados en cada caso. La correlación entre estos datos indica que los paralelismos entre los datos de cinética y los de estabilidad de los complejos con metil fosfato y metil tiofosfato sugieren también que los estados de transición cíclicos son un modelo que explica el papel del catión metálico en los complejos metal-oximato hacia la ruptura catalítica de estos sustratos.

Tabla 6.7.2. Constantes de estabilidad de metil fosfato con Zn^{2+} y Cd^{2+} reportadas en la literatura⁹³ y los efectos catalíticos observados en este trabajo hacia los sustratos de interés ambiental paraoxón y paratión.

			
Zn^{2+}	logK =	2.22	2.34
Cd^{2+}	logK =	2.52	4.50
			
Zn^{2+}	$k_{ML}/k_L =$	8 - 45	28 - 127
Cd^{2+}	$k_{ML}/k_L =$	26 - 62	440 - 520

El triéster modelo NPDPP es en general más sensible a la hidrólisis alcalina debido a la presencia de los anillos aromáticos que activan el grupo fosfato. Los efectos catalíticos ante este sustrato empleando los complejos metal-oximato de este trabajo son mayores con los complejos de Zn^{2+} estando entre 130-700 veces. Sin embargo, a diferencia de los ésteres fenil acetato, los complejos metal-oximato no operan en régimen catalítico la ruptura de los triésteres fosfato ya que los números de recambio siempre son igual a la unidad indicando una reacción estequiométrica. Esto en principio es de esperarse ya que la ruptura catalítica de paraoxón por oximatos no suele ser catalítica y las oximas fosforiladas pueden degradarse por otros mecanismos que no corresponden a la vía de la desfosforilación de la oxima.⁹⁶

En cuanto a los valores de las constantes de segundo orden para los complejos zinc-oximato aquí obtenidas, cabe señalar que alcanzan valores bastante interesantes y que los hace estar entre los catalizadores potencialmente más eficientes para la destoxicación hacia paraoxón, aun cuando sólo operan de manera estequiométrica. De hecho, el complejo con el menor valor de pK_a es $[Zn(L2)]^+$ y exhibe una constante observada de segundo orden a un valor de pH 8 y a 25°C igual a $0.37 M^{-1}s^{-1}$, este valor es aproximadamente 2 órdenes de magnitud superior al del agente comercial destoxicante *Decon-139*⁹⁷ que a pH 10.5 y 37°C tiene una constante observada de segundo orden igual a $0.0037 M^{-1}s^{-1}$.

En los reportes en la literatura para la ruptura de paraoxón por medio de diversos agentes nucleofílicos se ha reportado que el agente más reactivo a pH 8.0 logra disminuir el tiempo de vida media de paraoxón a 120 s, y se forma en una mezcla equimolar 0.02 M de iodozobenzoato y surfactante catiónico.⁹⁸ El complejo $[Zn(L2)]^+$ en condiciones similares podría disminuir el tiempo de vida media del paraoxón a 95 s.

Por lo tanto, los complejos metal-oximato aquí estudiados pueden ser considerados para ulteriores estudios sobre su reactividad como agentes destoxicantes y descontaminantes de paraoxón y paratión, tomando en cuenta que los ligantes **L1-L4** son relativamente económicos y accesibles de sintetizar

7 CONCLUSIONES

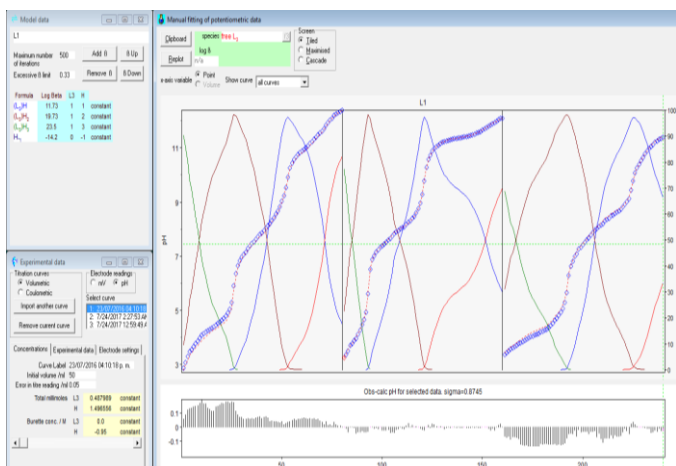
- Los ligantes polidentados **L1- L4** que incluyen al grupo oxima en la posición terminal exhiben una alta reactividad esterolítica hacia los ésteres fenilacetato, superando la reactividad límite en agua de los oximatos no coordinados por aproximadamente 2 o 3 órdenes de magnitud. Los estudios cinéticos en conjunto con la especiación realizada en disolución acuosa nos permitieron asignar las constantes de nucleofilia de segundo orden $k / M^{-1}s^{-1}$ de cada especie nucleofílica hacia cada sustrato y analizar los resultados mediante gráficos de Brønsted.
- Las variaciones estructurales obtenidas con cada ligante, como el incremento de los ciclos formados al coordinar a Zn^{2+} o Cd^{2+} , el aumento de átomos donadores o la sustitución del anillo de piridina por imidazol modifican la estabilidad y acidez de los complejos en mayor grado que los efectos producidos sobre la reactividad nucleofílica absoluta de los complejos.
- Los complejos metal-oximato operan en régimen catalítico la ruptura de los ésteres fenilacetato, llegando a catalizar la ruptura de 100 equivalentes de sustrato a pH 9. En el caso de los complejos más estables se obtiene una mejora de este comportamiento catalítico incluso a menores valores de pH.
- El análisis en términos de las coordenadas de Brønsted para los complejos metálicos en función del $pK_{a\lg}$ del grupo saliente muestra que estos no son lineales y que exhiben un cambio pronunciado de pendiente (β_{lg}) alrededor de pK_a del grupo saliente entre 9.1 y 9.7, que son valores relativamente cercanos al pK_a de las oximas coordinadas en los complejos. Esto fue interpretado como un cambio en la etapa limitante de la rapidez de reacción del ataque nucleofílico a la expulsión del grupo saliente para los ésteres con grupos salientes más básicos.
- El análisis cuantitativo de los gráficos de Brønsted nos permite diseccionar el valor de las constantes de segundo orden en las contribuciones del ataque nucleofílico (k_1) y de disociación de intermediario tetraédrico o expulsión del grupo saliente (k_2/k_{-1}). Esto nos muestra que la etapa del ataque nucleofílico (k_1) es independiente del grupo saliente, lo cual puede ser racionalizado mediante una interacción favorable con el catión metálico en el complejo, que estabiliza la carga parcial negativa que se desarrolla en el carbonilo de los ésteres en el estado de transición mediante un ciclo de 5 miembros.

- La ruptura de los ésteres fosfato NPDPP, paraoxón y paratión también ocurre con mayor rapidez en presencia de los complejos metal-oximato que en presencia sólo de los oximatos sin coordinar. Por ejemplo, la ruptura de paratión por los complejos de Cd^{2+} con **L1-L4** ocurre con efectos catalíticos $k_{\text{CdL}}/k_{\text{L}}$ de hasta 500 veces, lo cual fortalece la hipótesis de la interacción favorable con el metal en el estado de transición del ataque nucleofílico.
- La mayor reactividad de los complejos metal-oximato respecto a los ligantes oximato no coordinados puede catalogarse como efecto alfa, y se atribuye a la eliminación de los desbalances de solvatación en los oximatos como resultado de la coordinación al catión metálico y la interacción electrofílica con el metal en el estado de transición.
- El efecto alfa mostrado por los complejos metálicos tiene cierto paralelismo con el efecto alfa mostrado por hidroxilamina e hidracina, cuyas estructuras pueden estabilizar los estados de transición de la ruptura de ésteres por la formación de estados de transición cíclicos mediante formación de puentes de hidrógeno.
- Finalmente, es importante subrayar que las variaciones estructurales con **L1-L4** no producen efectos electrónicos diferentes en la catálisis a los que ya se producían con HOxAPy. Por lo tanto, a manera de perspectivas, resulta razonable pensar que las variaciones estructurales en los grupos aromáticos (piridina, imidazol) si produzcan efectos electrónicos que puedan incrementar aún más los efectos catalíticos de los complejos en el estado de transición. Por ejemplo, un sustituyente electroattractor en la en el anillo de piridina podría incrementar la asistencia electrofílica en el estado de transición únicamente debida al emtal, lo cual podría ser reelevante en el caso de la ruptura de ésteres fosfato en los cuales la carga negativa es mayor, por ejemplo, en los diésteres fosfato.

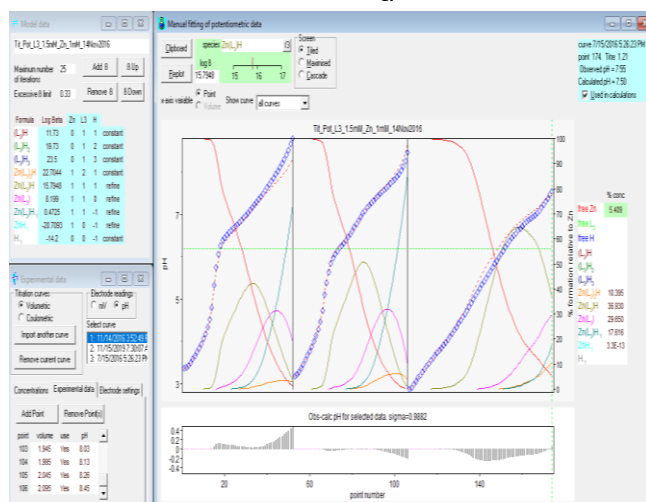
8 APÉNDICES

8.1 Equilibrios en disolución

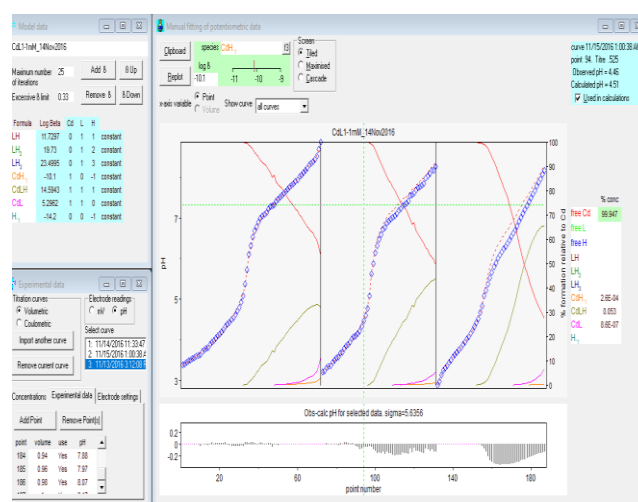
Ajustes de las titulaciones potenciométricas en Hyperquad.



a

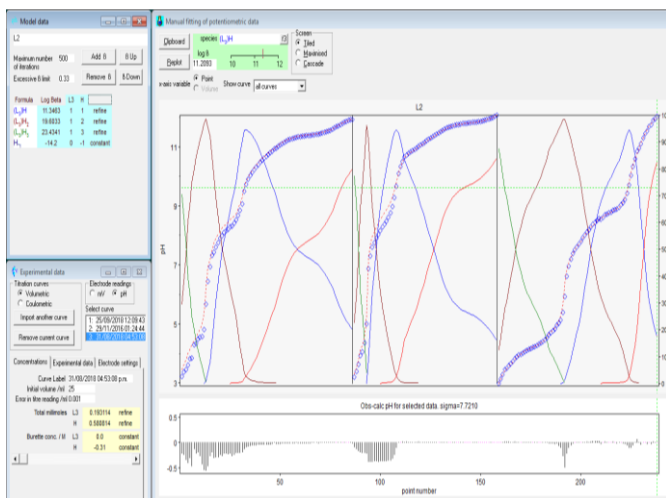


b

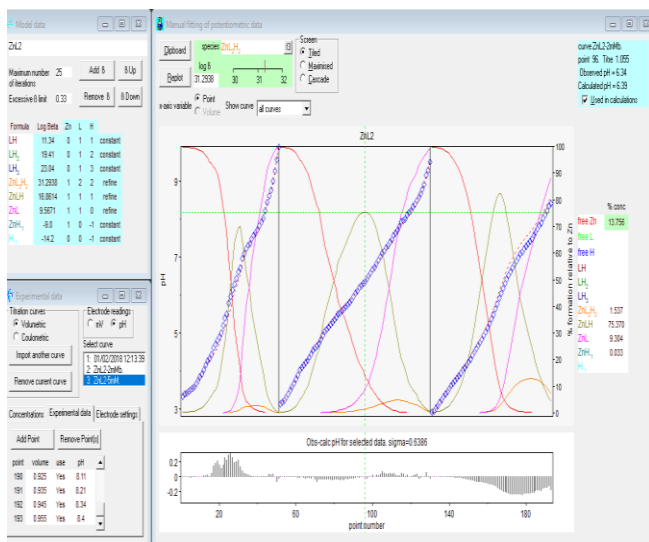


c

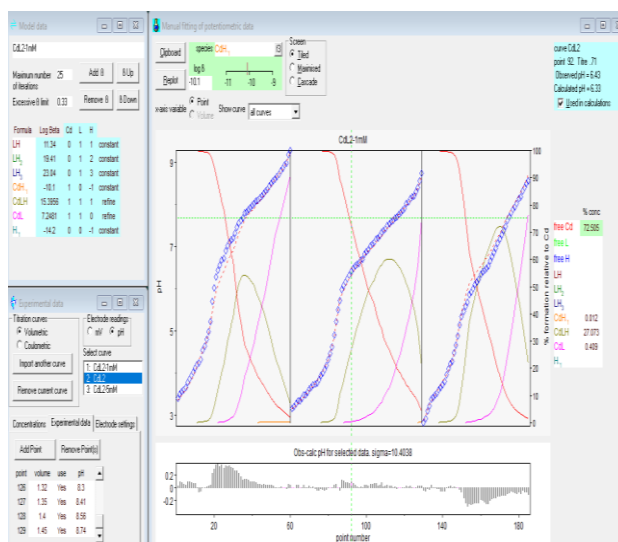
Figura 8.1.1 Ajuste de las titulaciones ácido-base de **L1** y sus mezclas con Zn^{2+} y Cd^{2+} a 25°C, fuerza iónica 0.1 M $NaClO_4$. a) titulaciones de **L1** 1 mM, 2 mM y 10 mM. b) titulaciones de mezclas de **L1** con Zn^{2+} 1mM, 2 mM y 10 mM. c) titulaciones de mezclas de **L1** con Zn^{2+} 1mM, 2 mM y 10 mM.



a

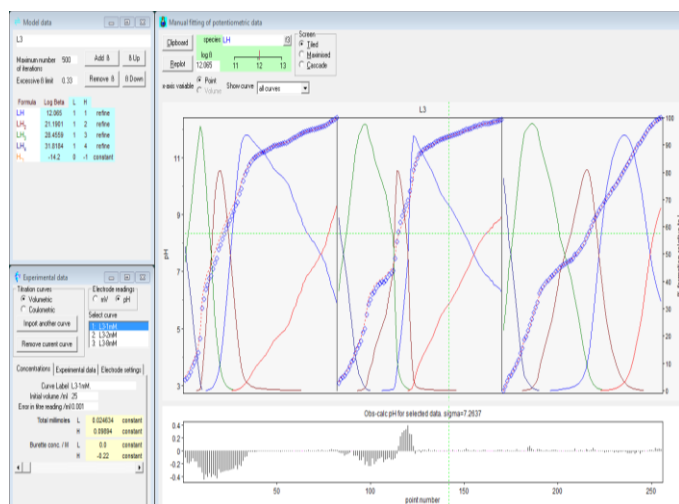


b

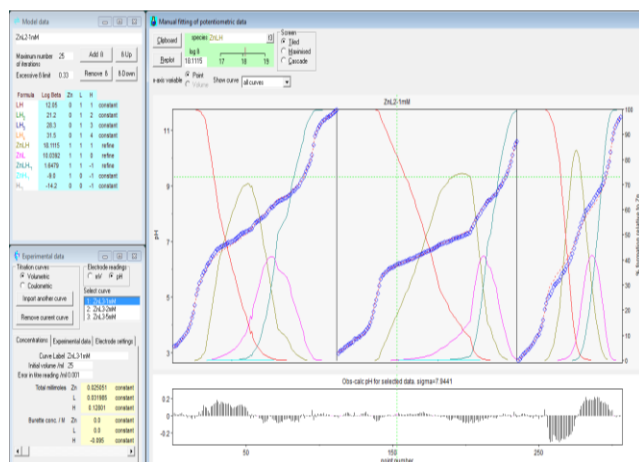


c

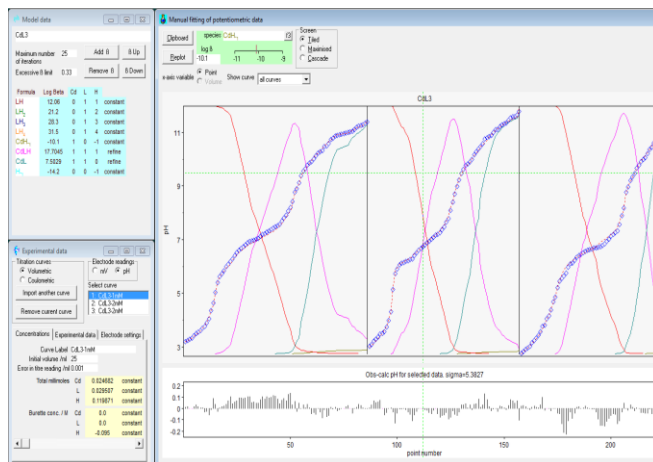
Figura 8.1.2 Ajuste de las titulaciones ácido-base de **L2** y sus mezclas con Zn^{2+} y Cd^{2+} a 25°C, fuerza iónica 0.1 M $NaClO_4$. a) titulaciones de **L2** 1 mM, 2 mM y 10 mM. b) titulaciones de mezclas de **L2** con Zn^{2+} 1mM, 2 mM y 10 mM. c) titulaciones de mezclas de **L2** con Zn^{2+} 1mM, 2 mM y 10 mM.



a

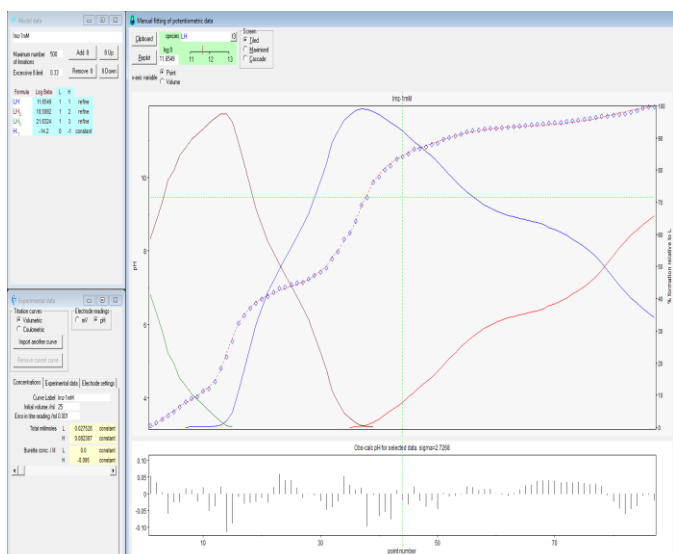


b

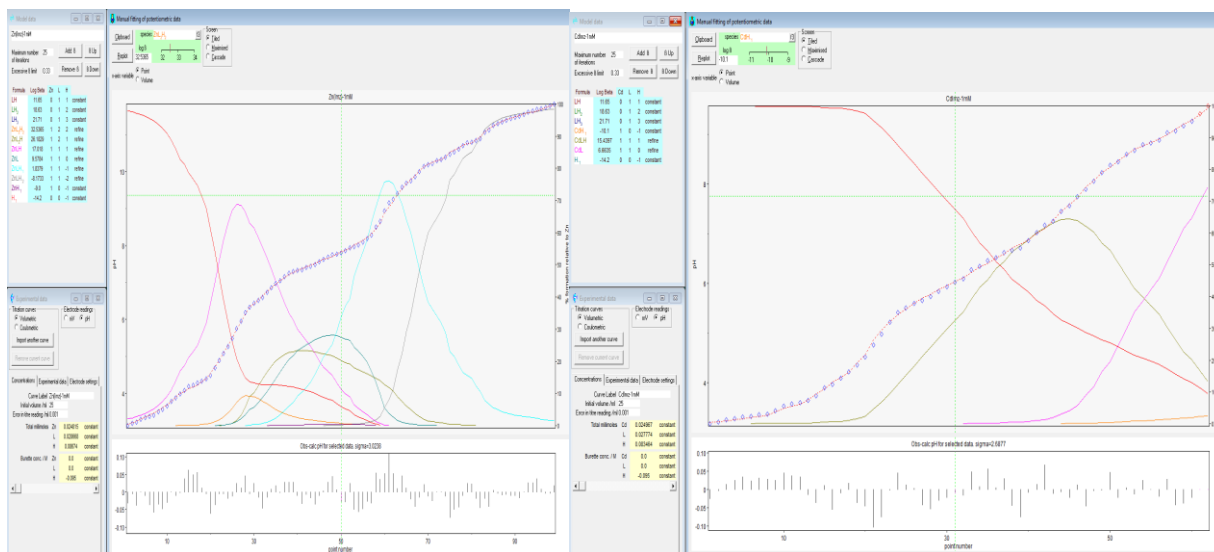


c

Figura 8.1.3. Ajuste de las titulaciones ácido-base de **L3** y sus mezclas con Zn^{2+} y Cd^{2+} a $25^{\circ}C$, fuerza iónica 0.1 M $NaClO_4$. a) titulaciones de **L3** 1 mM, 2 mM y 10 mM. b) titulaciones de mezclas de **L3** con Zn^{2+} 1mM, 2 mM y 10 mM. c) titulaciones de mezclas de **L3** con Zn^{2+} 1mM, 2 mM y 10 mM.



a



b

c

Figura 8.1.4. Ajuste de las titulaciones ácido-base de **L4** y sus mezclas con Zn^{2+} y Cd^{2+} a $25^{\circ}C$, fuerza iónica $0.1\ M\ NaClO_4$. a) titulaciones de **L4** $1\ mM$. b) titulaciones de la mezcla de **L4** con Zn^{2+} $1\ mM$. c) titulaciones de la mezcla de **L4** con Zn^{2+} $1\ mM$.

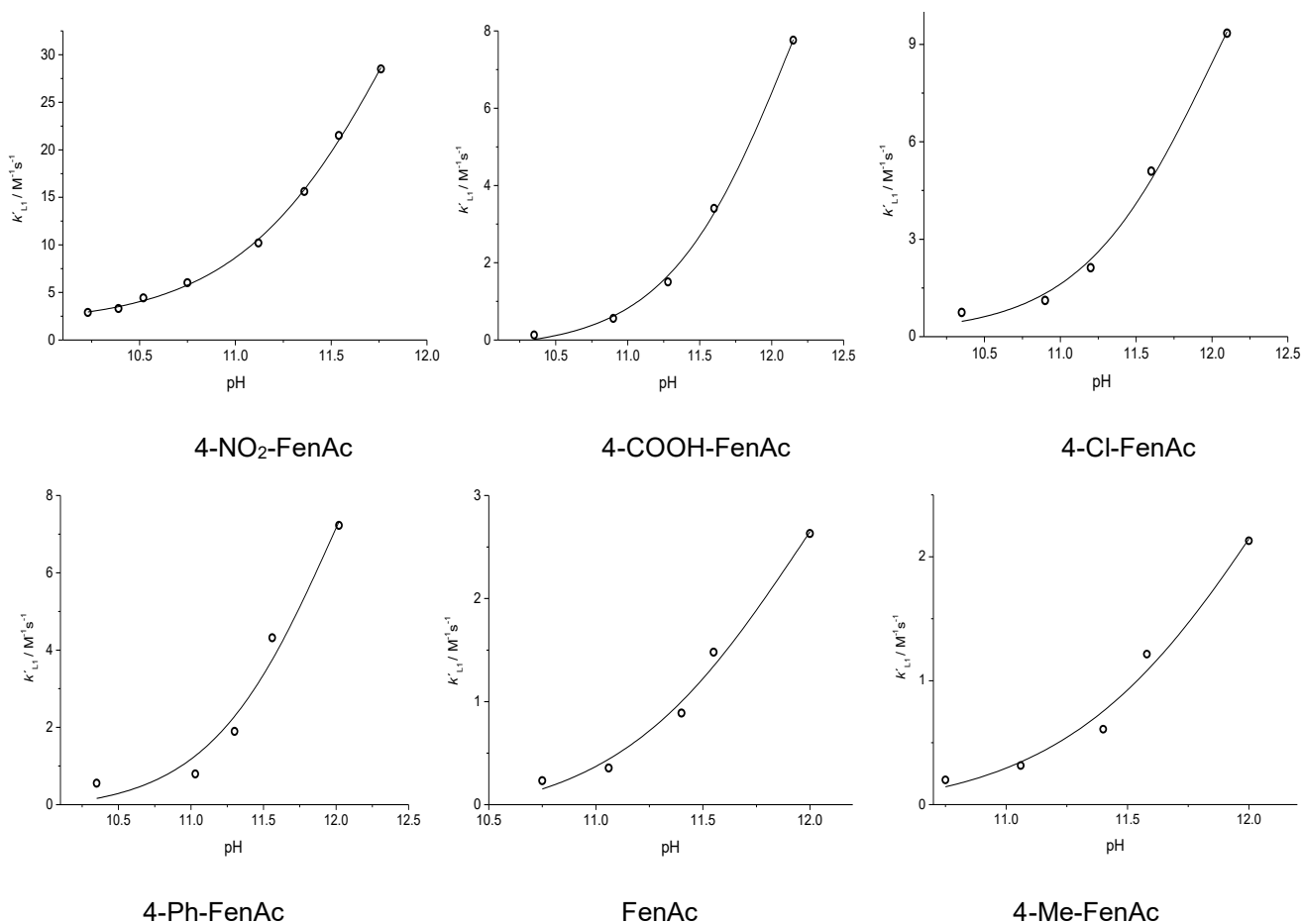
8.2 Cinéticas de reacción de los ésteres fenilacetato

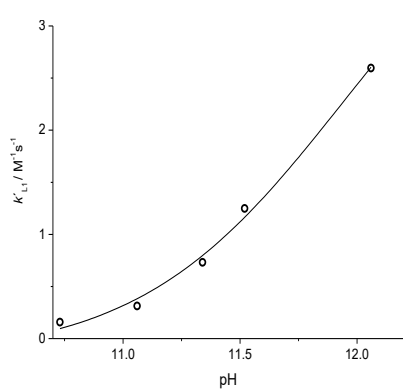
Reactividad de los ligantes oximato sin coordinar.

A) Cálculo de las constantes de oximólisis para cada ligante hacia cada uno de los sustratos fenil acetato.

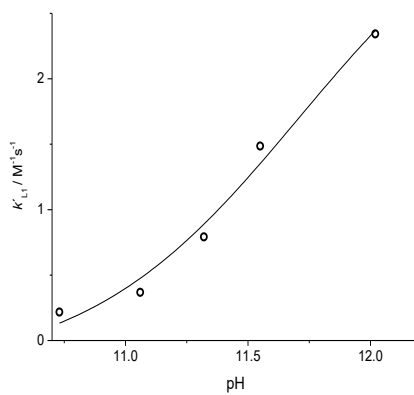
La dependencia de las constantes $k_{L'} / M^{-1}s^{-1}$ obtenidas a cada valor de pH se ajustan a la ecuación 6.3.3 para dar los valores reportados en la Tabla 6.3.1 presentada en la sección de Resultados.

Ligante L1





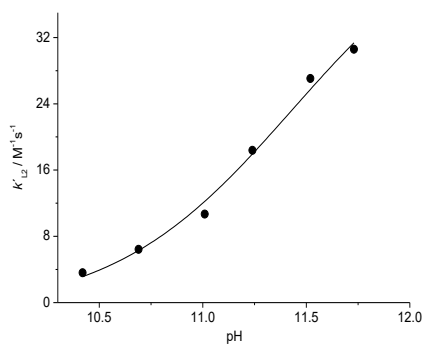
4-(i-Pr)-FenAc



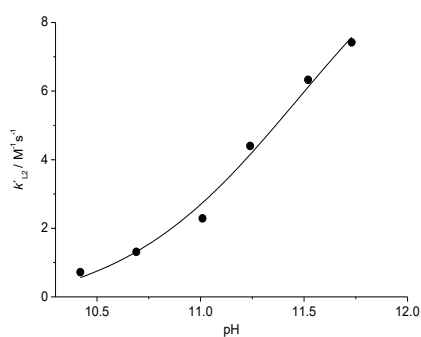
4-MeO-FenAc

Figura 8.2.1 Gráficos $k_{L1}' / M^{-1} s^{-1}$ vs pH del ligante L1 hacia cada uno de los sustratos fenilacetato y su ajuste a la ecuación 6.3.1.

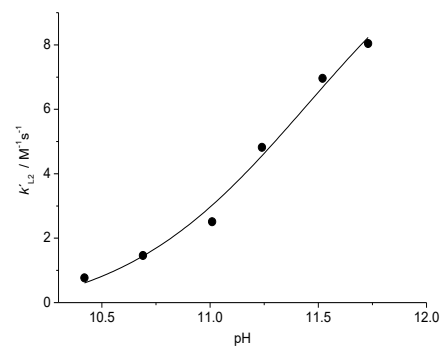
Ligante L2



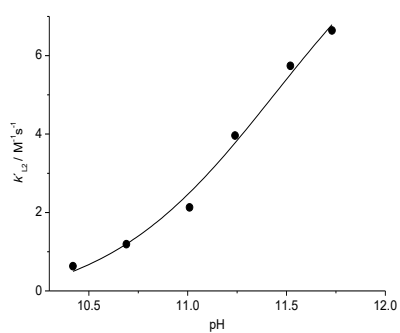
4-NO₂-FenAc



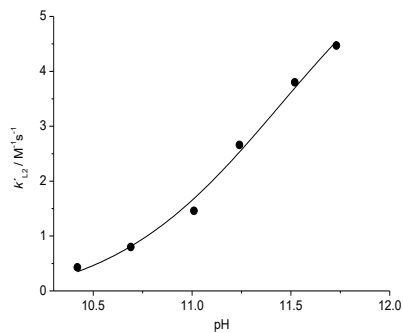
4-COOH-FenAc



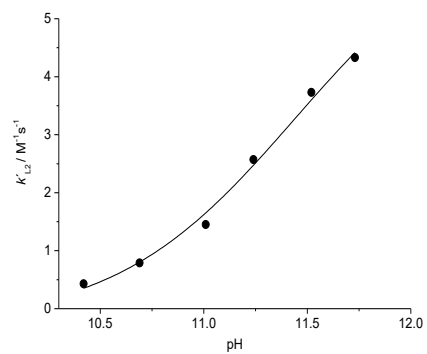
4-Cl-FenAc



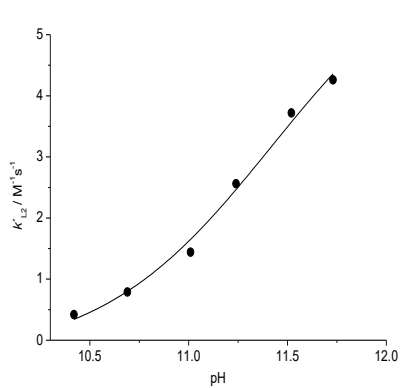
4-Ph-FenAc



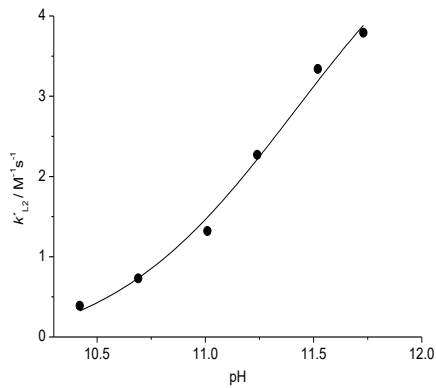
FenAc



4-Me-FenAc



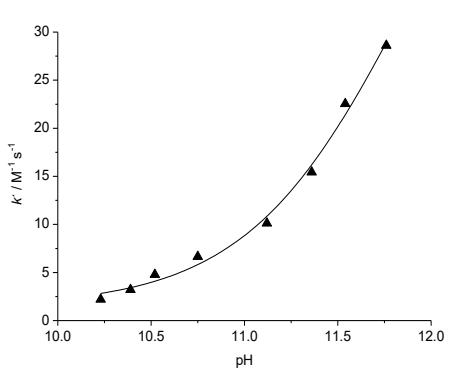
4-(i-Pr)-FenAc



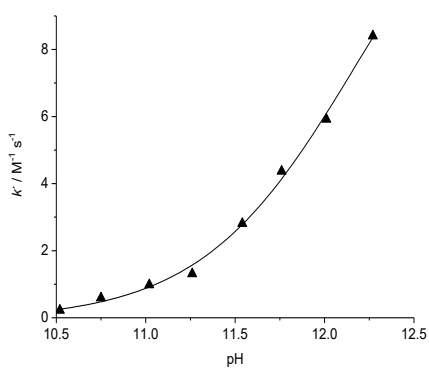
4-MeO-FenAc

Figura 8.2.2. Gráficos $k_{L'} / M^{-1} s^{-1}$ vs pH del ligante L2 hacia cada uno de los sustratos fenilacetato y su ajuste a la ecuación 6.3.1.

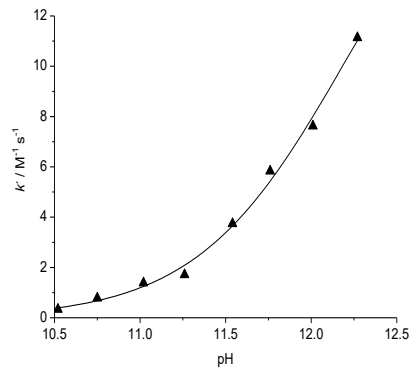
Ligante L3



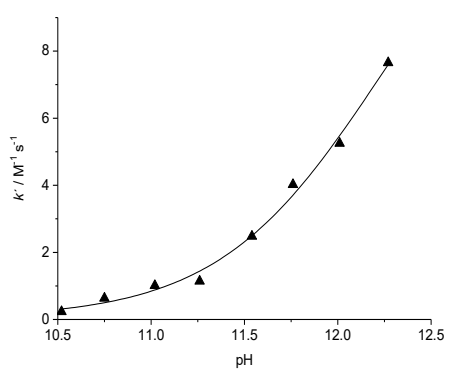
4-NO₂-FenAc



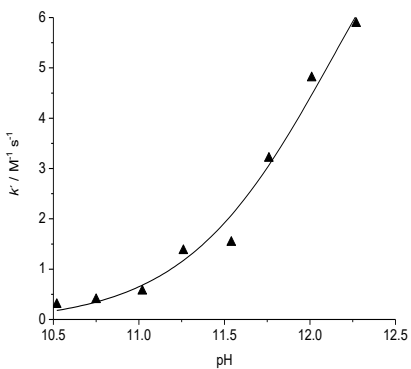
4-COOH-FenAc



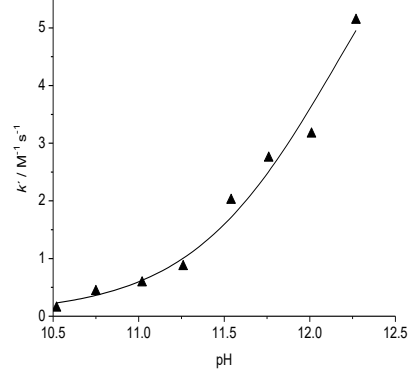
4-Cl-FenAc



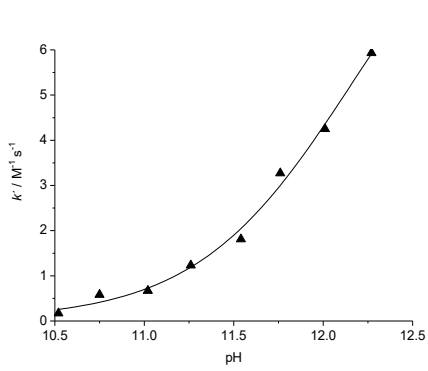
4-Ph-FenAc



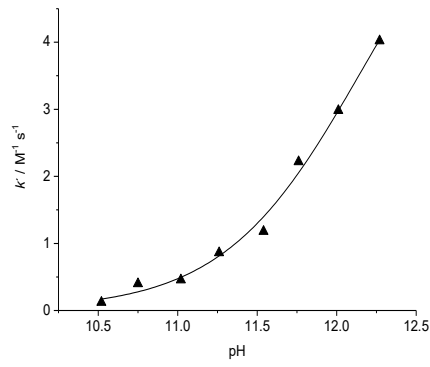
FenAc



4-Me-FenAc



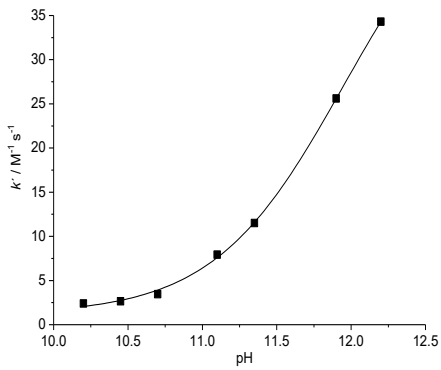
4-(i-Pr)-FenAc



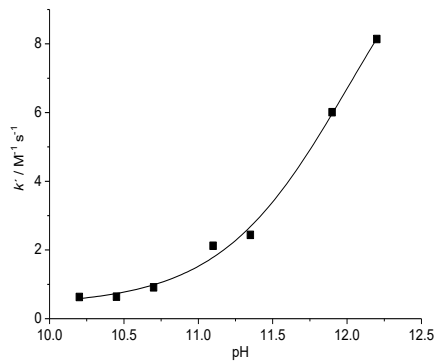
4-MeO-FenAc

Figura 8.2.3. Gráficos $k_L' / M^{-1}s^{-1}$ vs pH del ligante **L3** hacia cada uno de los sustratos fenilacetato y su ajuste a la ecuación 6.3.1

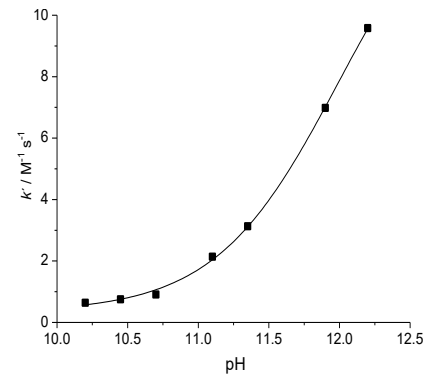
Ligante L4



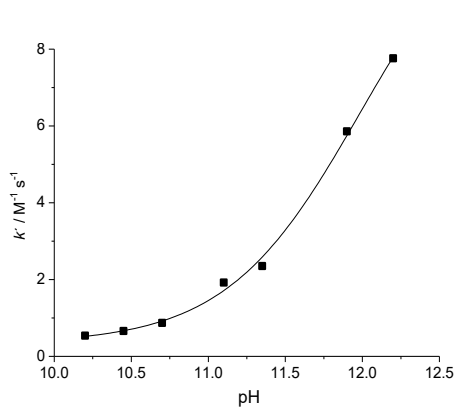
4-NO₂-FenAc



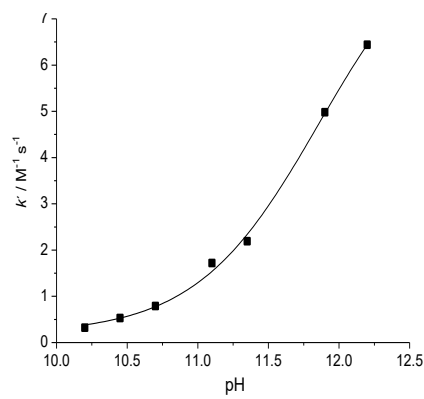
4-COOH-FenAc



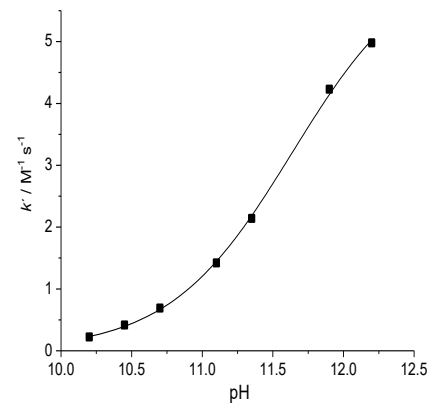
4-Cl-FenAc



4-Ph-FenAc



FenAc



4-Me-FenAc

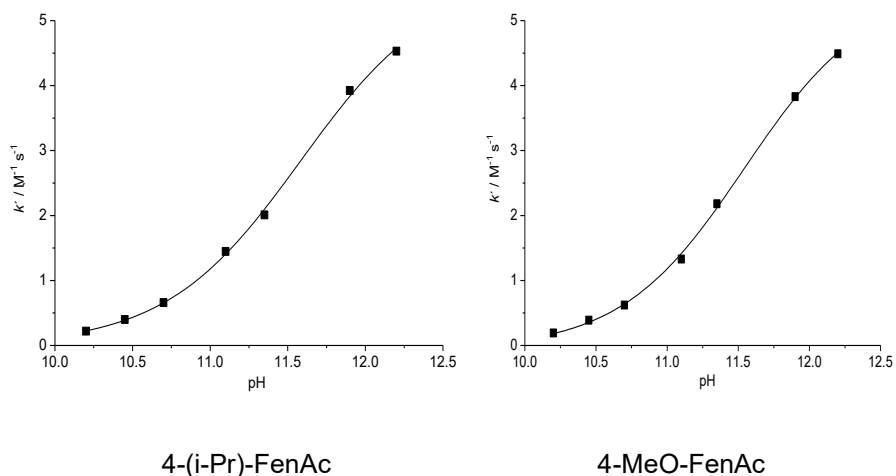


Figura 8.2.4. Gráficos $k_L' / M^{-1}s^{-1}$ vs pH del ligante **L4** hacia cada uno de los sustratos fenilacetato y su ajuste a la ecuación 6.3.1

B) Gráficos de Brønsted $\log k_L$ vs pH grupo saliente de los ligantes **L2-L4**.

El ajuste a la ecuación 6.3.5 de estos gráficos permite la obtención de los parámetros cinéticos pK_a° , β_1 y β_2 .

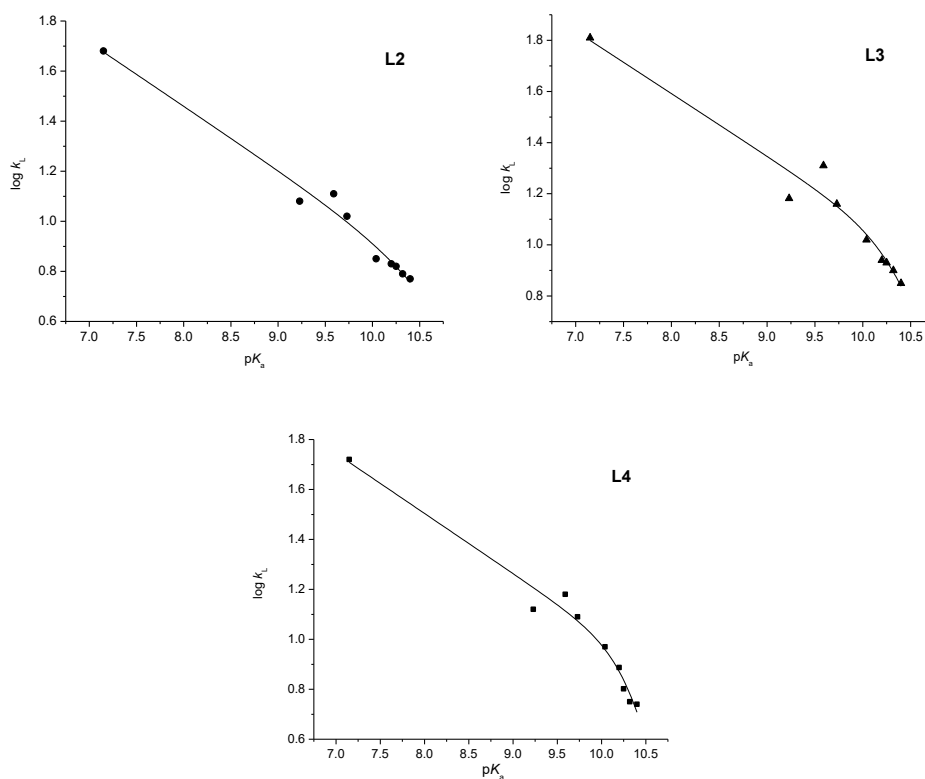
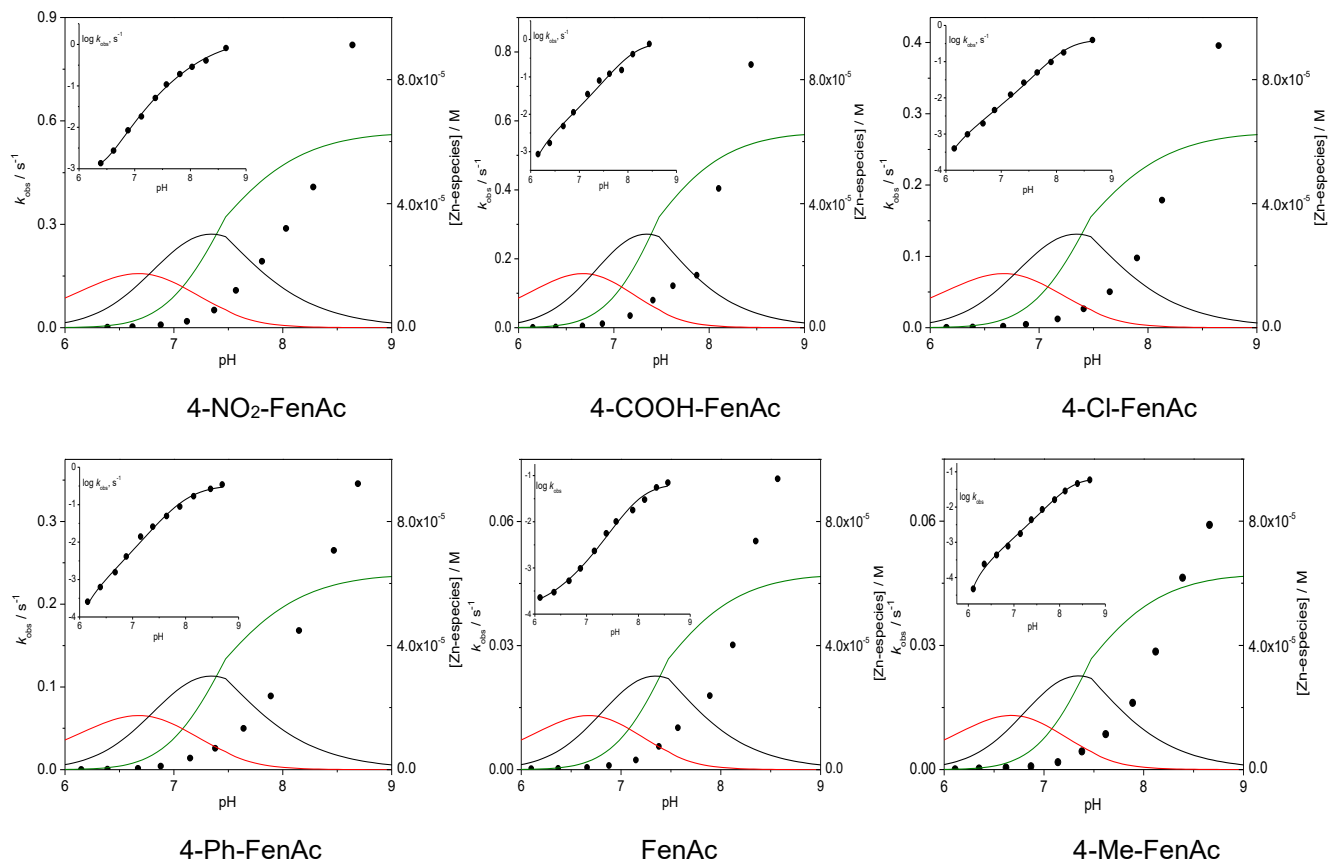


Figura 8.2.5. Gráficos de Brønsted $\log k_L$ vs pH grupo saliente de los ligantes **L2-L4**, y su ajuste a la ecuación 6.3.5.

8.3 Reactividad de los complejos metal-oximato hacia los ésteres fenil carboxílicos

Perfiles de reactividad k_{obs} / s^{-1} en función del pH de las cinéticas de ruptura de los ésteres fenil acetato en presencia de los complejos metálicos. A cada perfil se superpone la distribución de especies calculada en las condiciones de las cinéticas de reacción con los datos de la Tabla 6.2.1 mostrada en la sección de Resultados.

Ligante L1 + Zn^{2+}



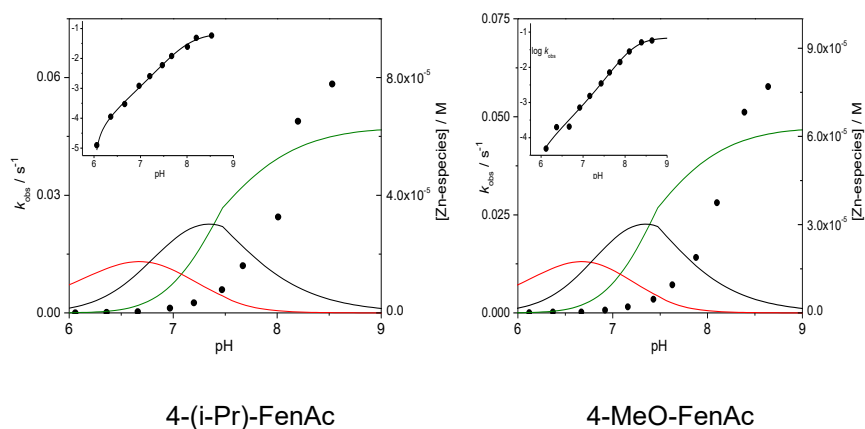
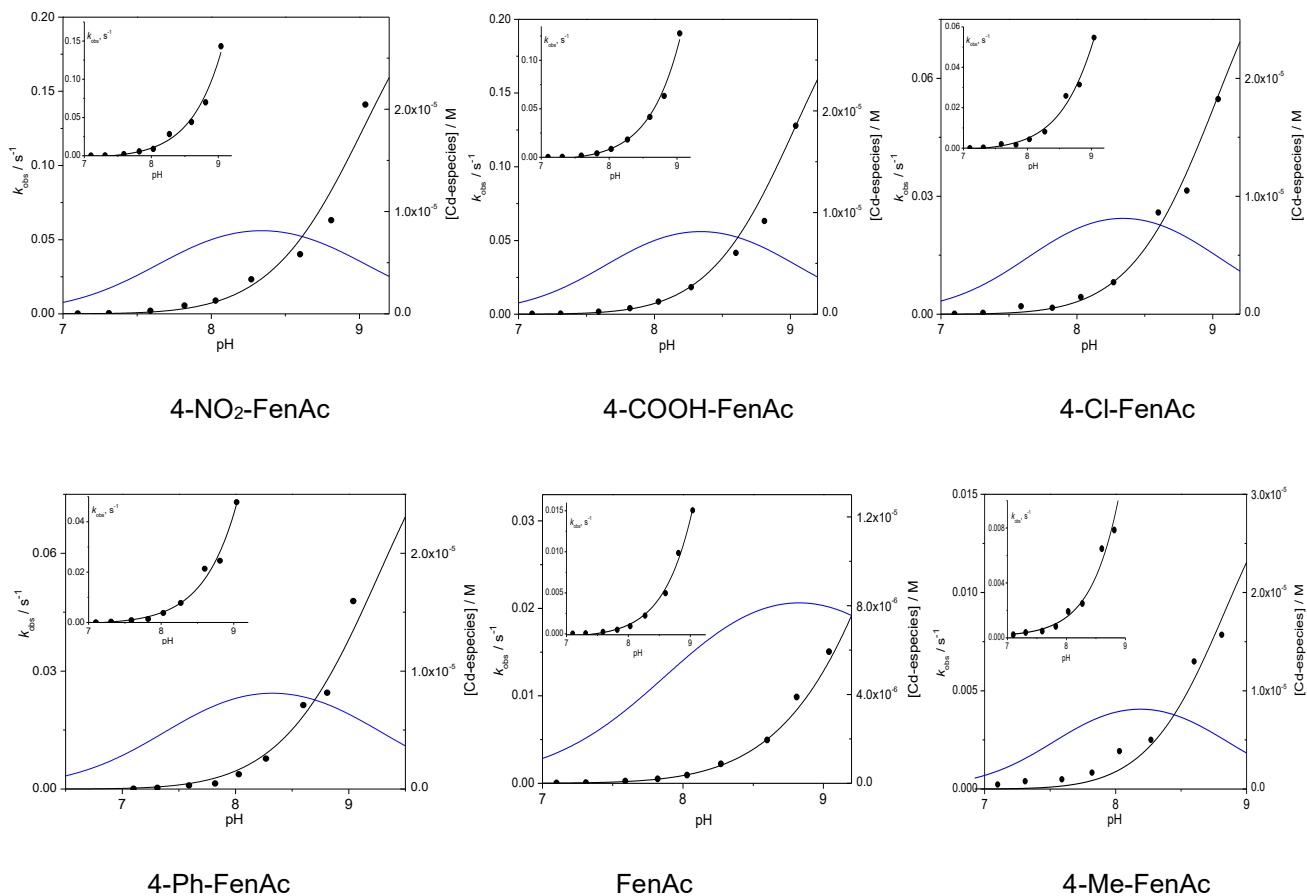


Figura 8.3.1. Perfiles de rapidez de reacción en función de pH ($k_{\text{obs}} / \text{s}^{-1}$ vs pH) de la ruptura de los ésteres fenil acetato en presencia de mezclas equimolares 0.1 mM de **L1** y Zn^{2+} en agua y 25°C . En el eje Y derecho están superpuestas las curvas de las distribuciones de especies a las mismas condiciones. $[\text{Zn}(\text{HL1})]^{2+}$ (curva roja), oximato $[\text{Zn}(\text{L1})]^+$ (curva negra) y $[\text{Zn}(\text{L1})(\text{OH})]$ (curva verde). En la esquina superior izquierda de cada gráfico se añade el ajuste de los datos $\log k_{\text{obs}}$ vs pH a una ecuación que se deriva para dos especies reactivas generadas en desprotonaciones sucesivas.

Ligante **L1** + Cd^{2+}



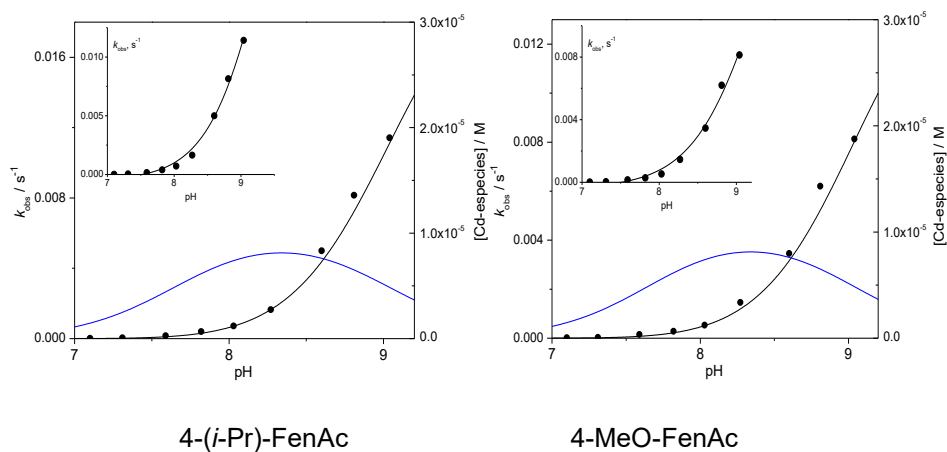
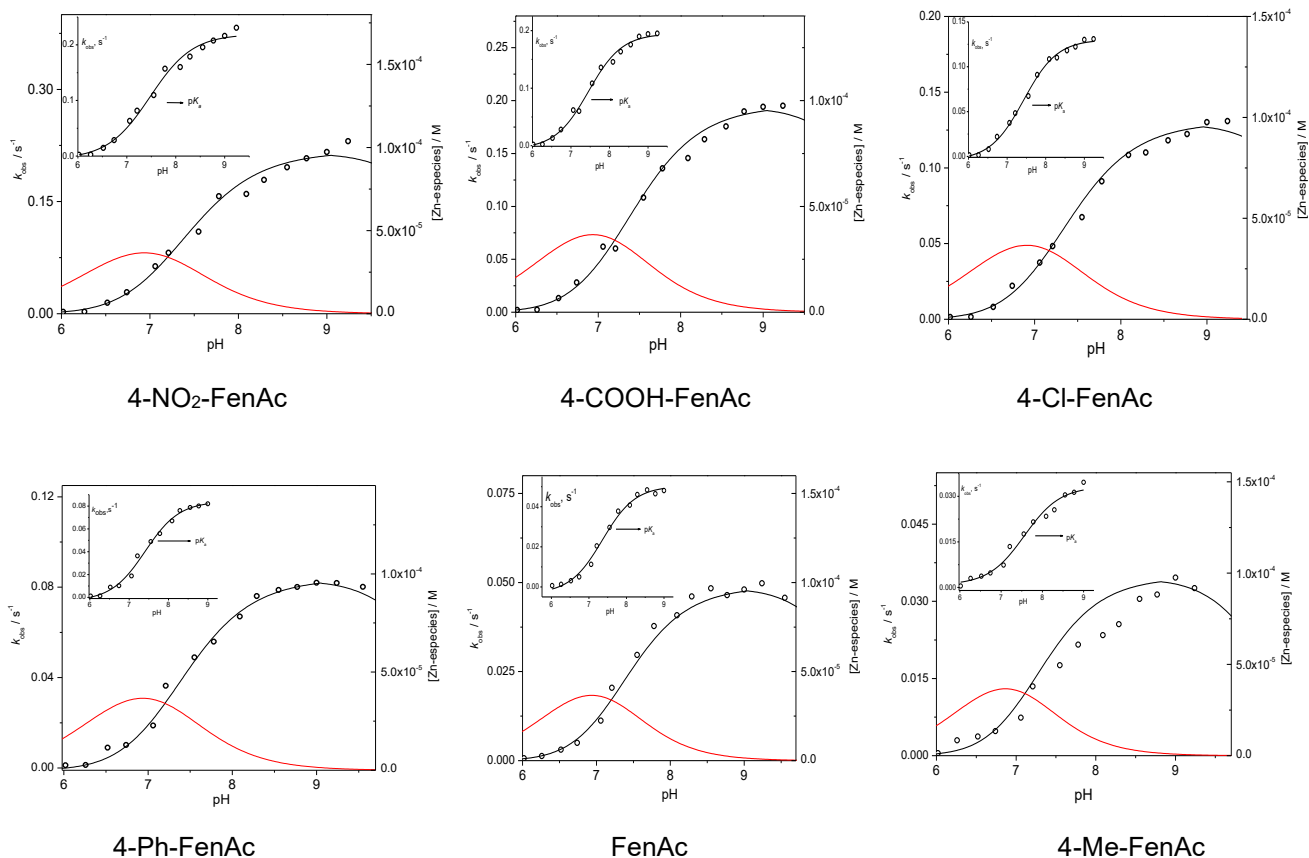


Figura 8.3.2. Perfiles de rapidez de reacción en función de pH ($k_{\text{obs}} / \text{s}^{-1}$ vs pH) de la ruptura de los ésteres fenilacetato en presencia de mezclas equimolares 0.1 mM de **L1** y Cd^{2+} en agua y 25°C . En el eje Y derecho están superpuestas las curvas de las distribuciones de especies a las mismas condiciones. $[\text{Cd}(\text{HL1})]^{2+}$ (curva azul) y $[\text{Cd}(\text{L1})]^+$ (curva negra). En la esquina superior izquierda de cada gráfico se añade el ajuste de los datos $k_{\text{obs}} / \text{s}^{-1}$ vs pH a una ecuación derivada para una especie reactiva generada por deprotonación.

Ligante **L2** + Zn^{2+}



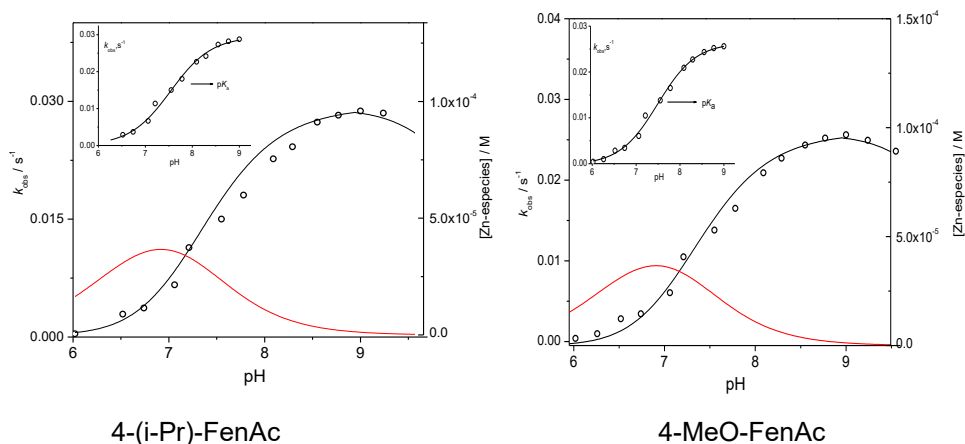
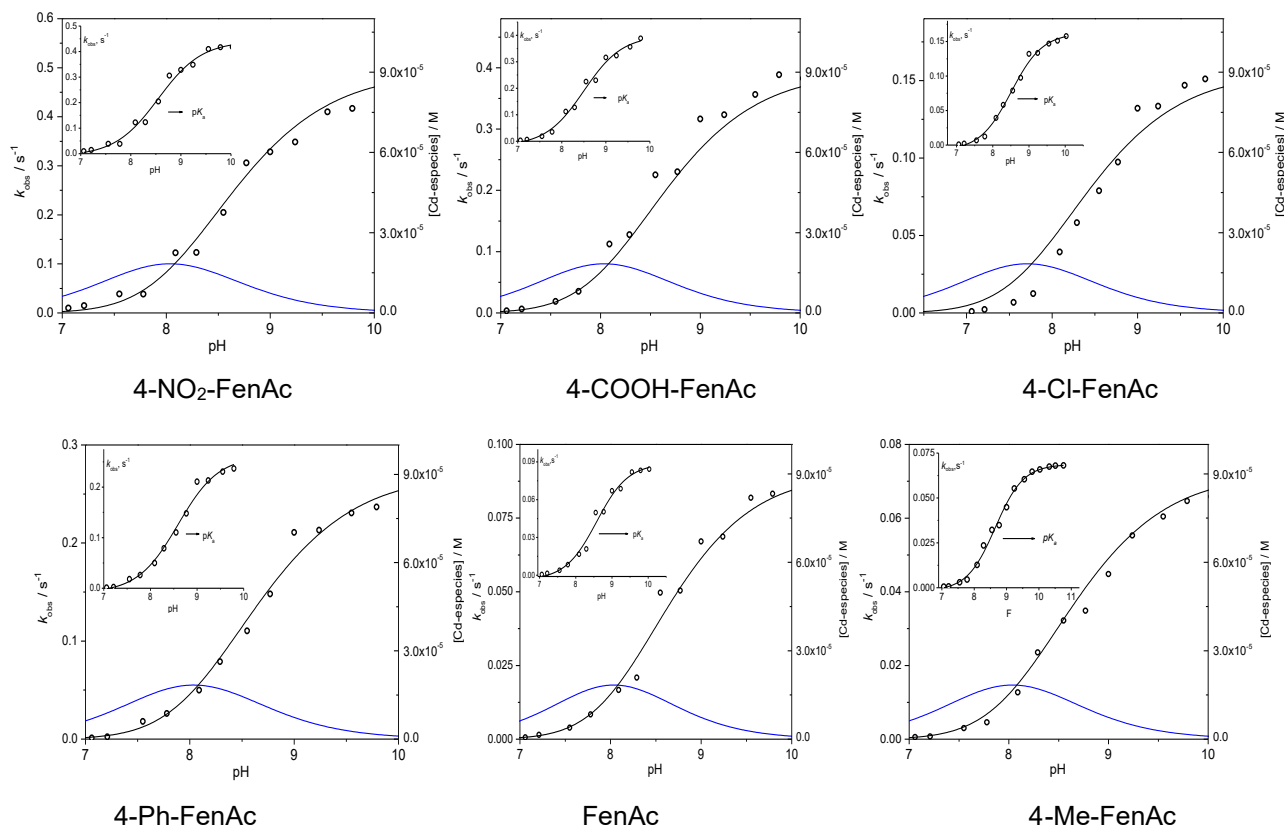


Figura 8.3.4. Perfiles de rapidez de reacción en función de pH (k_{obs} / s^{-1} vs pH) de la ruptura de los ésteres fenilacetato en presencia de mezclas equimolares 0.1 mM de **L2** y Zn^{2+} en agua y 25°C. En el eje Y derecho están superpuestas las curvas de las distribuciones de especies a las mismas condiciones. $[Zn(HL2)]^{2+}$ (curva roja) y oximato $[Zn(L2)]^+$ (curva negra). En la esquina superior izquierda de cada gráfico se añade el ajuste de los datos k_{obs} / s^{-1} vs pH a una ecuación derivada para una especie reactiva generada por una desprotonación.

Ligante **L2** + Cd^{2+}



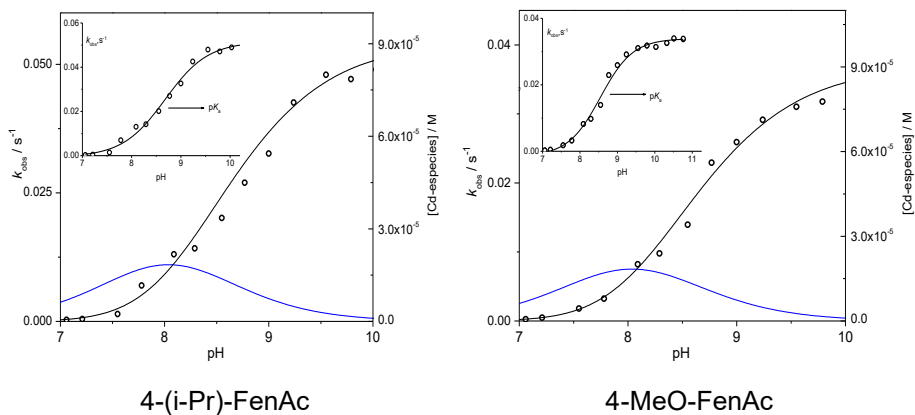
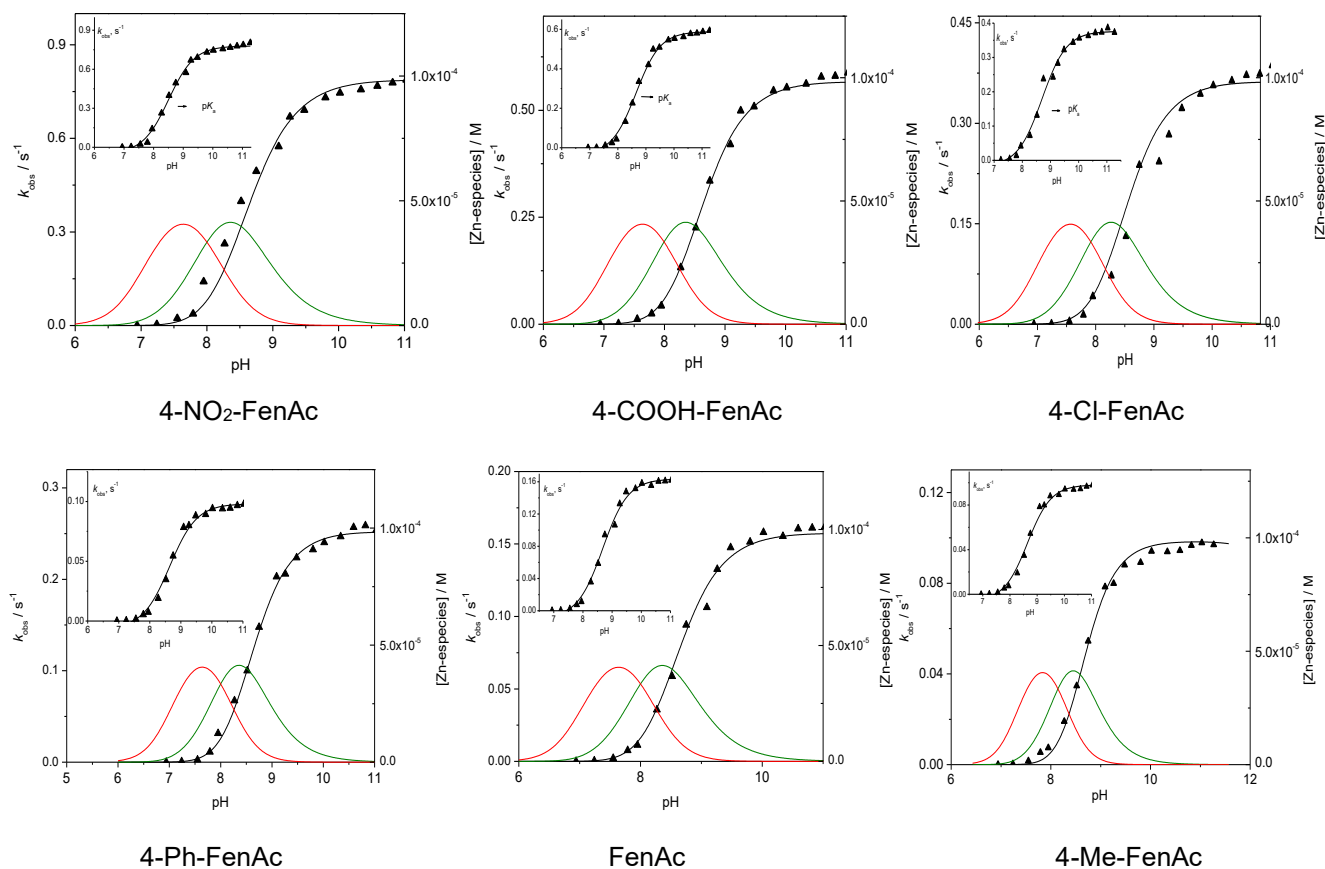


Figura 8.3.5. Perfiles de rapidez de reacción en función de pH ($k_{\text{obs}} / \text{s}^{-1}$ vs pH) de la ruptura de los ésteres fenilacetato en presencia de mezclas equimolares 0.1 mM de **L2** y Cd^{2+} en agua y 25°C . En el eje Y derecho están superpuestas las curvas de las distribuciones de especies a las mismas condiciones. $[\text{Cd}(\text{HL2})]^{2+}$ (curva azul) y $[\text{Cd}(\text{L2})]^+$ (curva negra). En la esquina superior izquierda de cada gráfico se añade el ajuste de los datos $k_{\text{obs}} / \text{s}^{-1}$ vs pH a una ecuación derivada para una especie reactiva generada por una deprotonación.

Ligante **L3** + Zn^{2+}



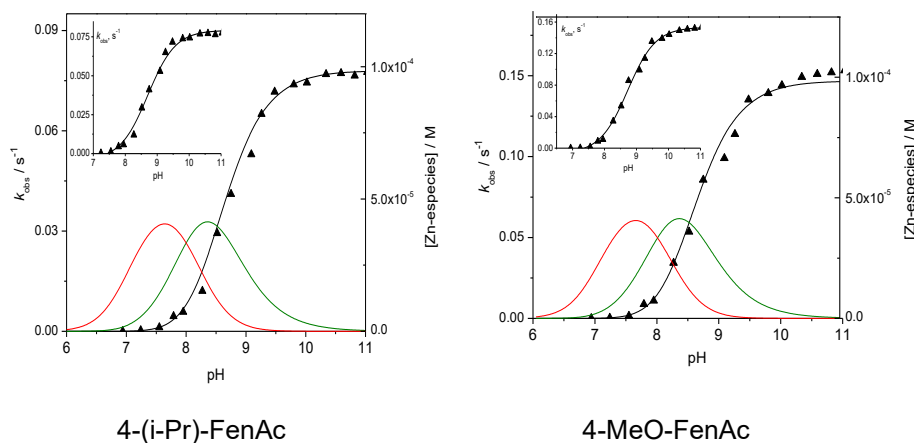
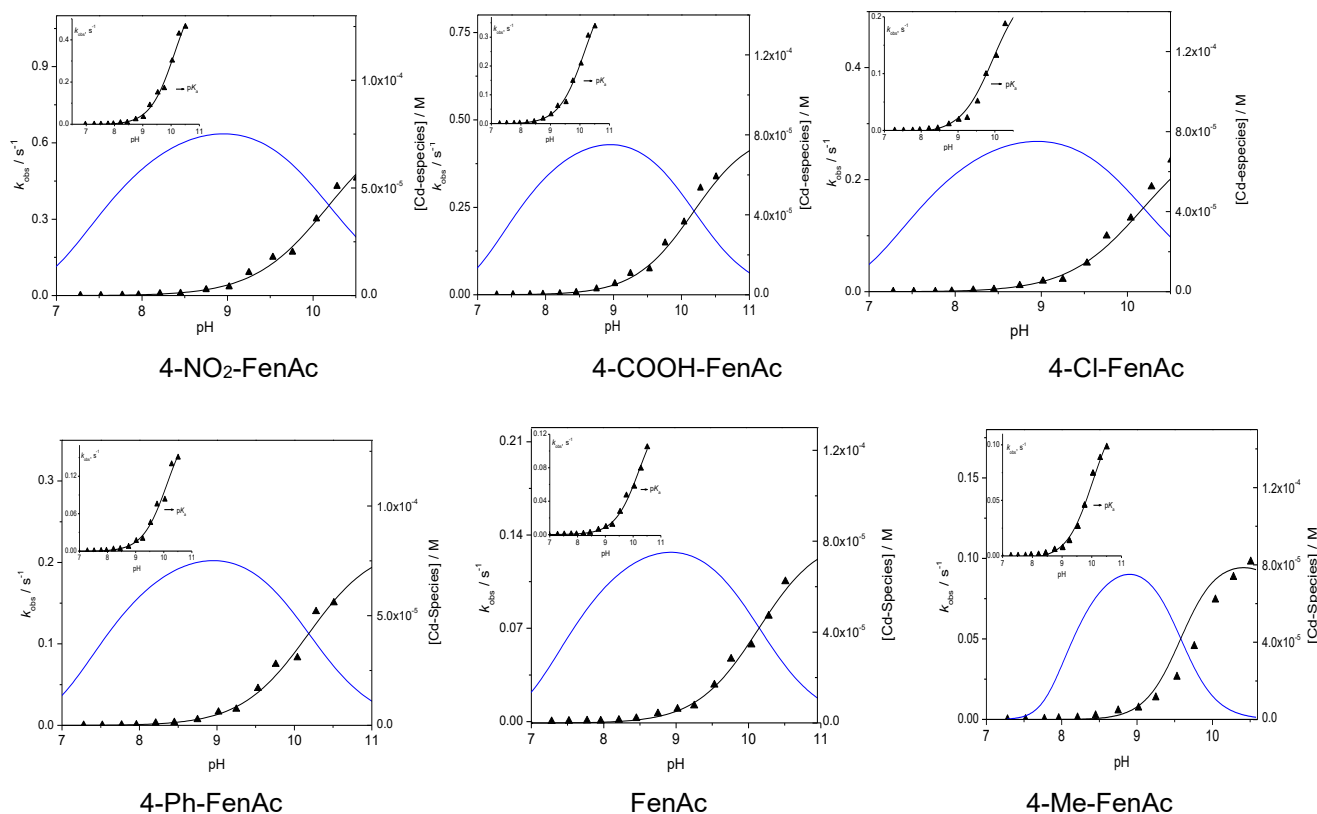
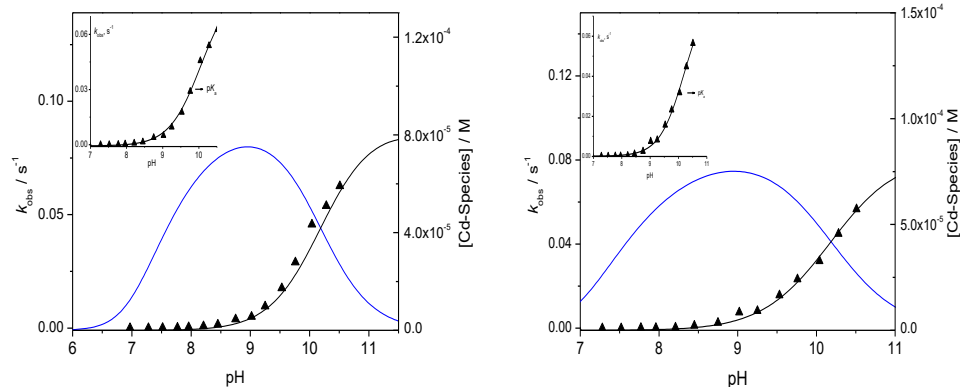


Figura 8.3.6. Perfiles de rapidez de reacción en función de pH (k_{obs} / s^{-1} vs pH) de la ruptura de los ésteres fenilacetato en presencia de mezclas equimolares 0.1 mM de **L3** y $ZnClO_4$ en agua y 25°C. En el eje Y derecho están superpuestas las curvas de las distribuciones de especies a las mismas condiciones. $[Zn(HL3)]^{2+}$ (curva roja), $[Zn(HL3)(OH)]^+$ (curva verde) y oximato $[Zn(L3)(OH)]$ (curva negra). En la esquina superior izquierda de cada gráfico se añade el ajuste de los datos k_{obs} / s^{-1} vs pH a una ecuación derivada para una especie reactiva generada por una desprotonación.

Ligante **L3** + Cd^{2+}



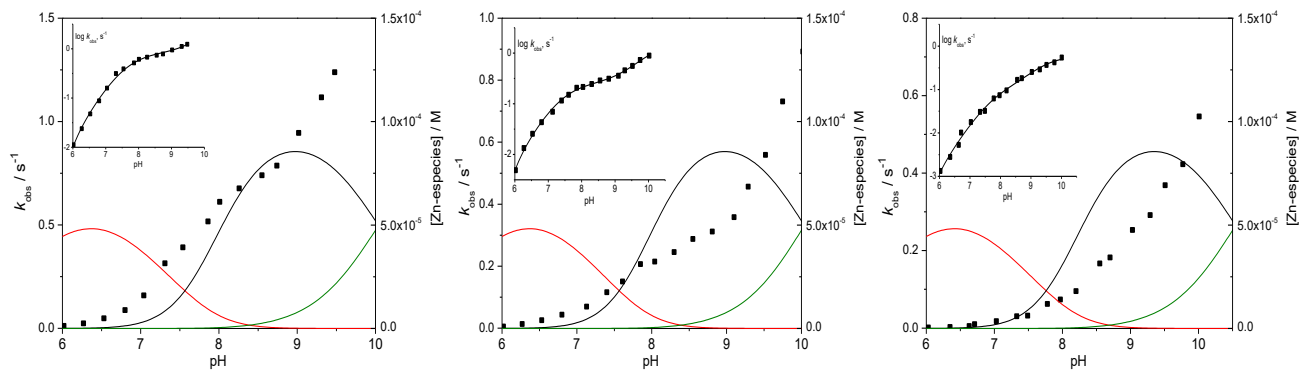


4-(i-Pr)-FenAc

4-MeO-FenAc

Figura 8.3.7. Perfiles de rapidez de reacción en función de pH ($k_{\text{obs}} / \text{s}^{-1}$ vs pH) de la ruptura de los ésteres fenilacetato en presencia de mezclas equimolares 0.1 mM de **L3** y Cd^{2+} en agua y 25°C . En el eje Y derecho están superpuestas las curvas de las distribuciones de especies a las mismas condiciones. $[\text{Cd}(\text{HL3})]^{2+}$ (curva azul) y $[\text{Cd}(\text{L3})]^+$ (curva negra). En la esquina superior izquierda de cada gráfico se añade el ajuste de los datos $k_{\text{obs}} / \text{s}^{-1}$ vs pH a una ecuación derivada para una especie reactiva generada una desprotonación.

Ligante **L4** + Zn^{2+}



4-NO₂-FenAc

4-COOH-FenAc

4-Cl-FenAc

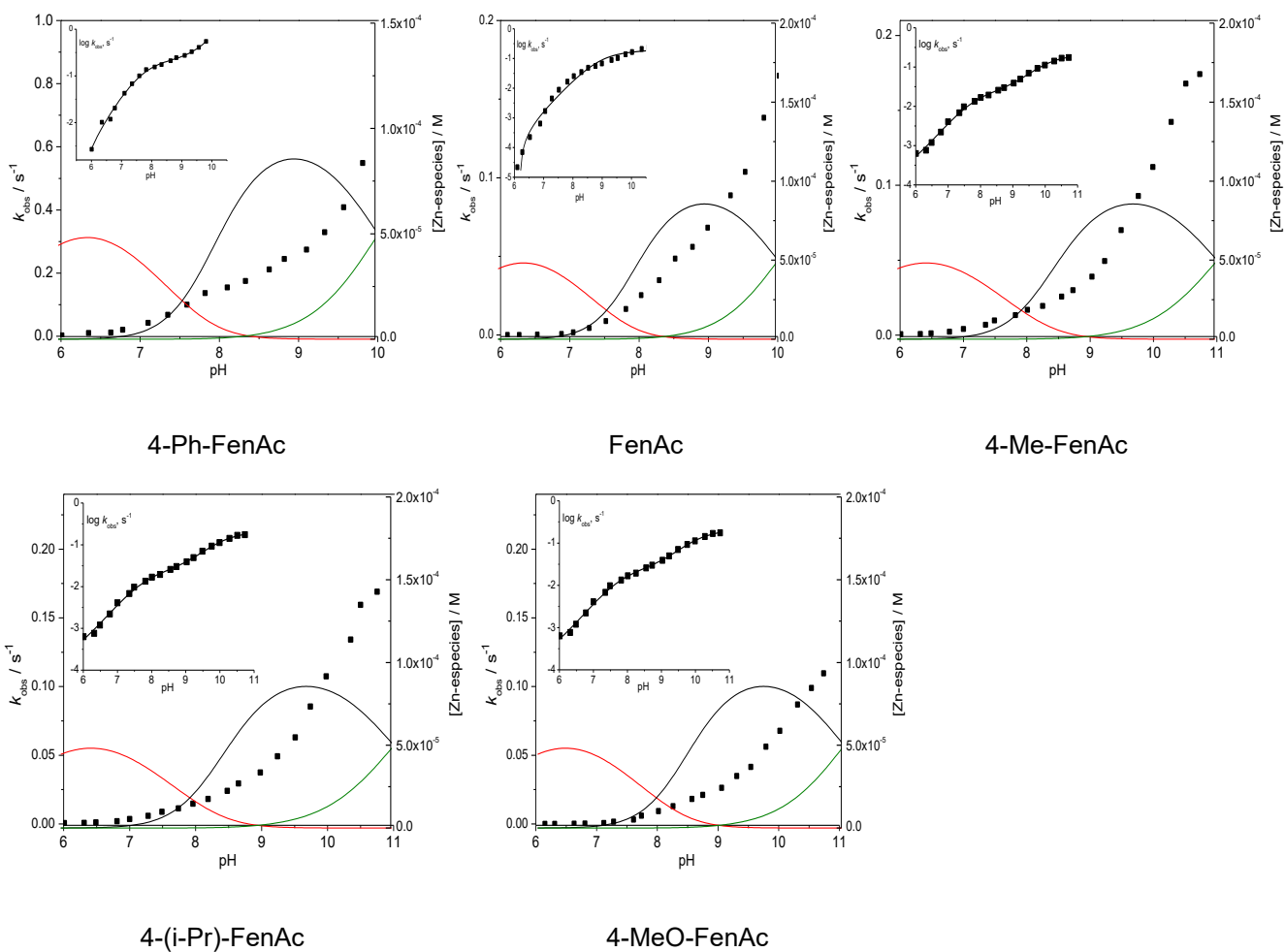


Figura 8.3.8. Perfiles de rapidez de reacción en función de pH (k_{obs} / s^{-1} vs pH) de la ruptura de los ésteres fenil acetato en presencia de mezclas equimolares 0.1 mM de **L4** y Zn^{2+} en agua y 25°C. En el eje Y derecho están superpuestas las curvas de las distribuciones de especies a las mismas condiciones. $[Zn(HL4)]^{2+}$ (curva roja), oximato $[Zn(L1)(OH)^{-}]$ (curva negra) y $[Zn(L1)(OH)^{-}]_2^{-}$ (curva verde). En la esquina superior izquierda de cada gráfico se añade el ajuste de los datos $\log k_{obs}$ vs pH a una ecuación que se deriva para dos especies reactivas generadas en desprotonaciones sucesivas.

Ligante **L4** + Cd²⁺

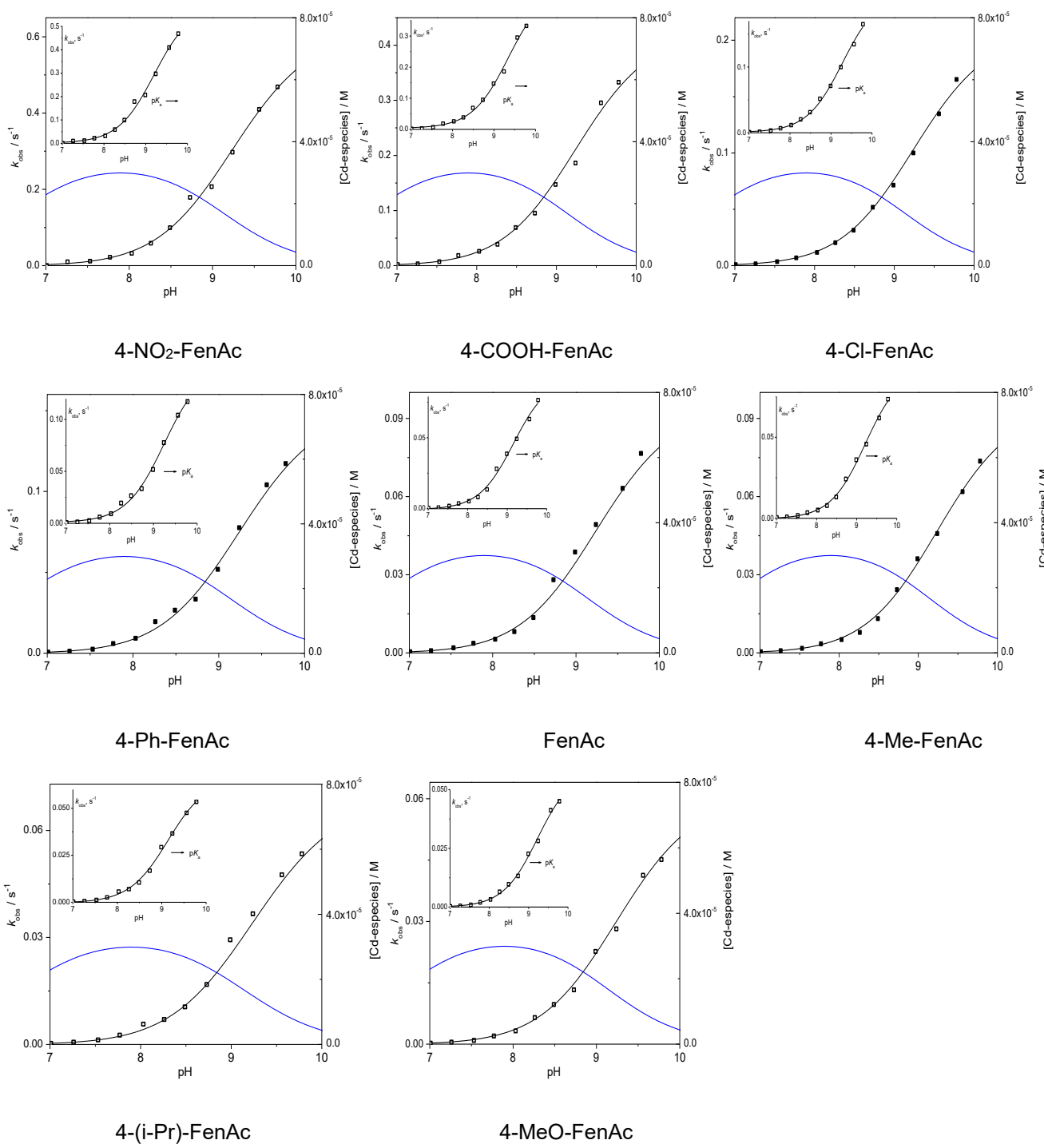


Figura 8.3.9. Perfiles de rapidez de reacción en función de pH (k_{obs} / s^{-1} vs pH) de la ruptura de los ésteres fenilacetato en presencia de mezclas equimolares 0.1 mM de **L4** y Cd²⁺ en agua y 25°C. En el eje Y derecho están superpuestas las curvas de las distribuciones de especies a las mismas condiciones. $[Cd(HL4)]^{2+}$ (curva azul) y $[Cd(L4)]^+$ (curva negra). En la esquina superior izquierda de cada gráfico se añade el ajuste de los datos k_{obs} / s^{-1} vs pH a una ecuación derivada para una especie reactiva generada una desprotonación.

8.4 Reactividad esterolítica de los ligantes libres y sus complejos hacia los triésteres fosfato.

Perfiles de reactividad k_{obs} / s^{-1} vs pH hacia la ruptura de paratión y NPDPP de los ligantes libres y sus complejos metal-oximato con Zn^{2+} y Cd^{2+} superpuestos con las distribuciones de especies de cada sistema.

Reactividad de L1 y sus complejos metal-oximato hacia paratión

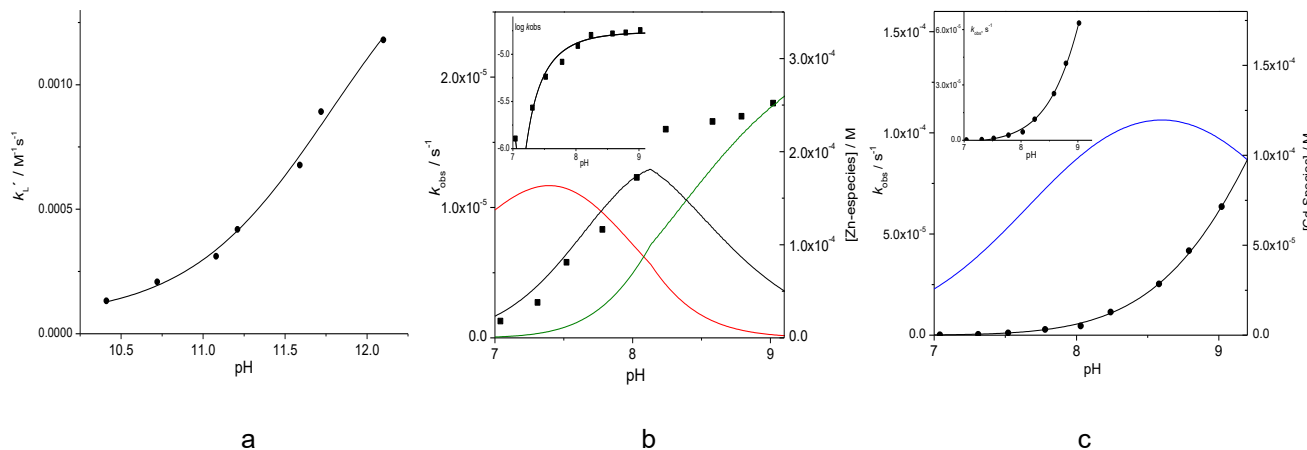


Figura 8.4.1 Perfiles de reactividad k_{obs} / s^{-1} vs pH del ligante L1 y sus complejos de Zn^{2+} y Cd^{2+} en función del pH para la ruptura de paratión en agua, superpuestos con las distribuciones de especies en las mismas condiciones de las cinéticas de reacción. Ligante y catión metálico 0.5 mM, medio acuoso amortiguado 0.1 M, 25°C y 2% de acetonitrilo. (a) L1 (b) L1 + Zn^{2+} (c) L1 + Cd^{2+}

Reactividad de L1 y sus complejos metal-oximato hacia pNPDPP

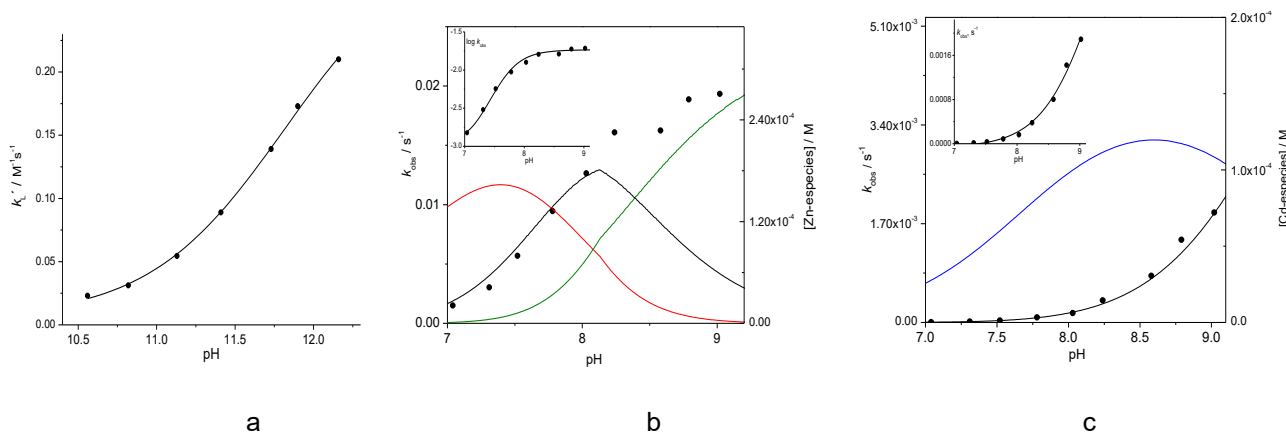


Figura 8.4.2 Perfiles de reactividad k_{obs} / s^{-1} vs pH del ligante L1 y sus complejos de Zn^{2+} y Cd^{2+} en función del pH para la ruptura de pNPDPP en agua, superpuestos con las distribuciones de especies en las mismas condiciones de las cinéticas de reacción. Ligante y catión metálico 0.5 mM, medio acuoso amortiguado 0.1 M, 25°C y 2% de acetonitrilo. (a) L1 (b) L1 + Zn^{2+} (c) L1 + Cd^{2+}

Reactividad de L2 y sus complejos metal-oximato hacia paratión

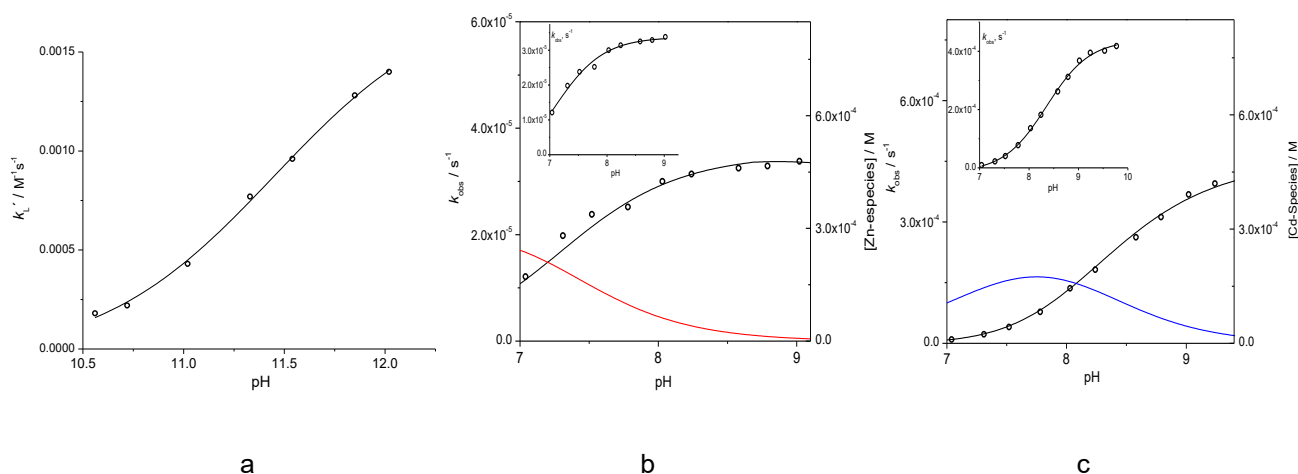


Figura 8.4.3 Perfiles de reactividad k_{obs} / s^{-1} vs pH del ligante L2 y sus complejos de Zn^{2+} y Cd^{2+} en función del pH para la ruptura de paratión en agua, superpuestos con las distribuciones de especies en las mismas condiciones de las cinéticas de reacción. Ligante y catión metálico 0.5 mM, medio acuoso amortiguado 0.1 M, 25°C y 2% de acetonitrilo. (a) L2 (b) L2 + Zn^{2+} (c) L2 + Cd^{2+}

Reactividad de L2 y sus complejos metal-oximato hacia pNPDPP

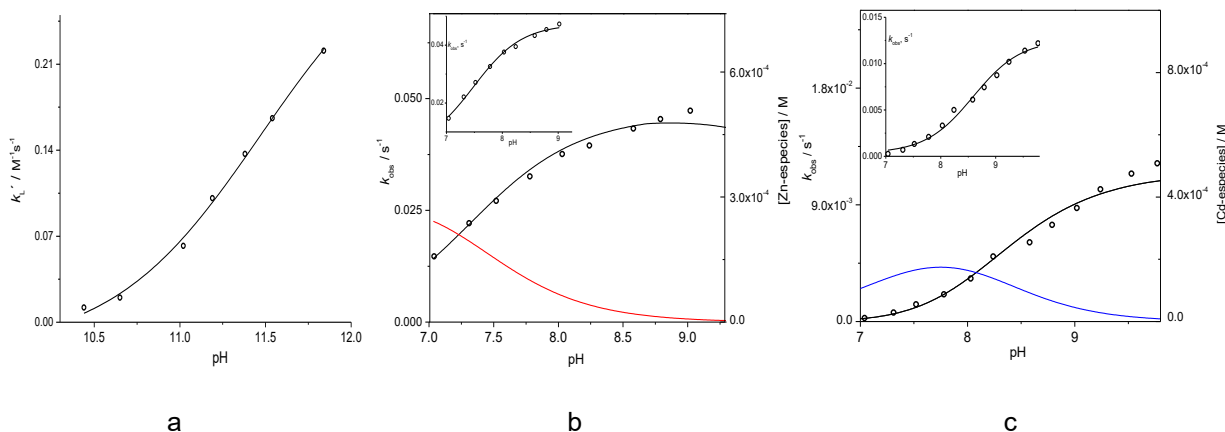


Figura 8.4.4. Perfiles de reactividad k_{obs} / s^{-1} vs pH del ligante L2 y sus complejos de Zn^{2+} y Cd^{2+} en función del pH para la ruptura de pNPDPP en agua, superpuestos con las distribuciones de especies en las mismas condiciones de las cinéticas de reacción. Ligante y catión metálico 0.5 mM, medio acuoso amortiguado 0.1 M, 25°C y 2% de acetonitrilo. (a) L2 (b) L2 + Zn^{2+} (c) L2 + Cd^{2+}

Reactividad de L3 y sus complejos metal-oximato hacia paratión

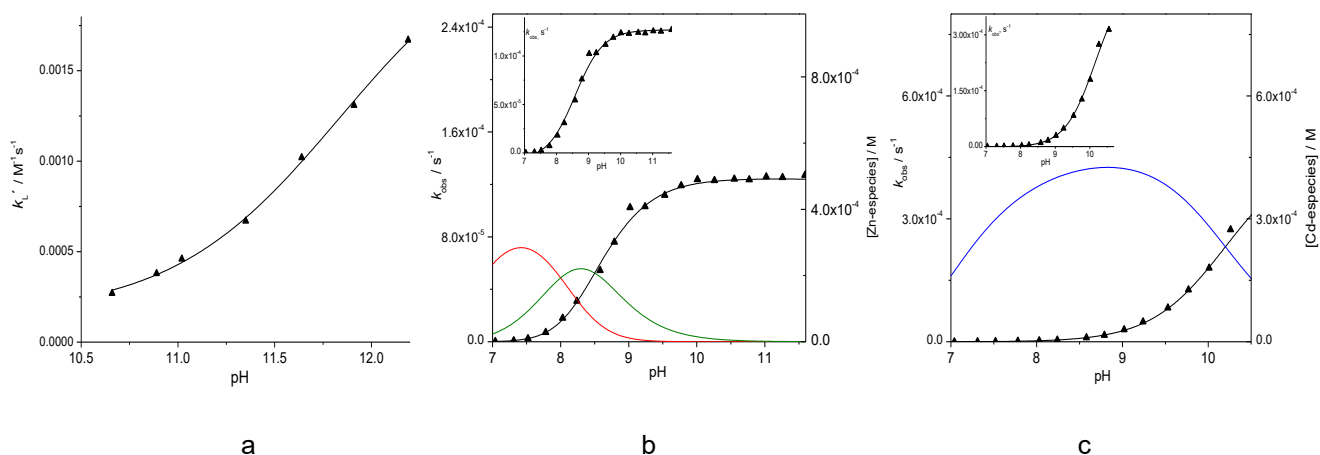


Figura 8.4.5. Perfiles de reactividad k_{obs} / s^{-1} vs pH del ligante L3 y sus complejos de Zn²⁺ y Cd²⁺ en función del pH para la ruptura de paratión en agua, superpuestos con las distribuciones de especies en las mismas condiciones de las cinéticas de reacción. Ligante y catión metálico 0.5 mM, medio acuoso amortiguado 0.1 M, 25°C y 2% de acetonitrilo. (a) L3 (b) L3 + Zn²⁺ (c) L3 + Cd²⁺

Reactividad de L3 y sus complejos metal-oximato hacia pNPDPP

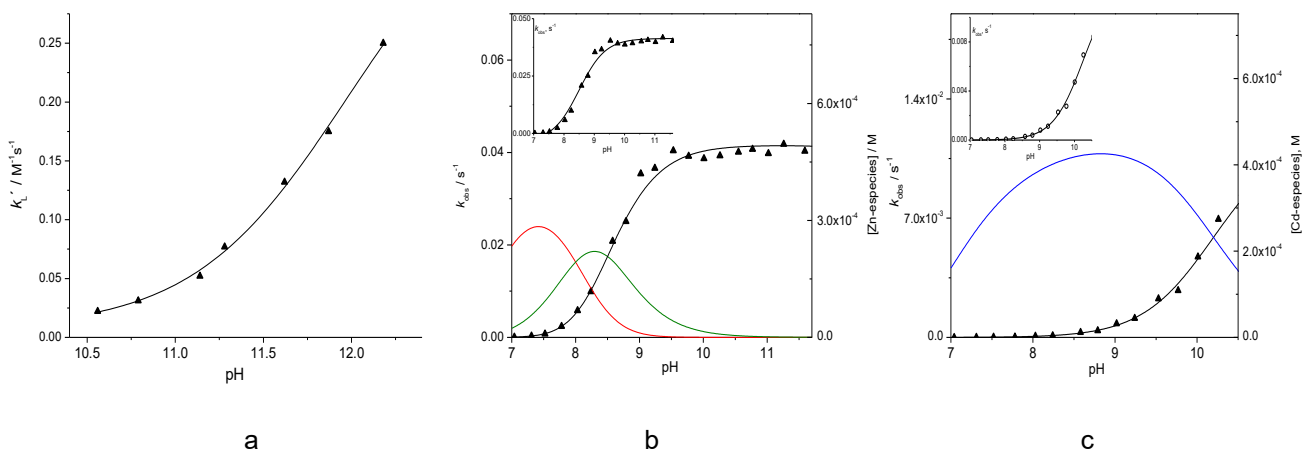


Figura 8.4.6. Perfiles de reactividad k_{obs} / s^{-1} vs pH del ligante L3 y sus complejos de Zn²⁺ y Cd²⁺ en función del pH para la ruptura de pNPDPP en agua, superpuestos con las distribuciones de especies en las mismas condiciones de las cinéticas de reacción. Ligante y catión metálico 0.5 mM, medio acuoso amortiguado 0.1 M, 25°C y 2% de acetonitrilo. (a) L3 (b) L3 + Zn²⁺ (c) L3 + Cd²⁺

Reactividad de L4 y sus complejos metal-oximato hacia paratión

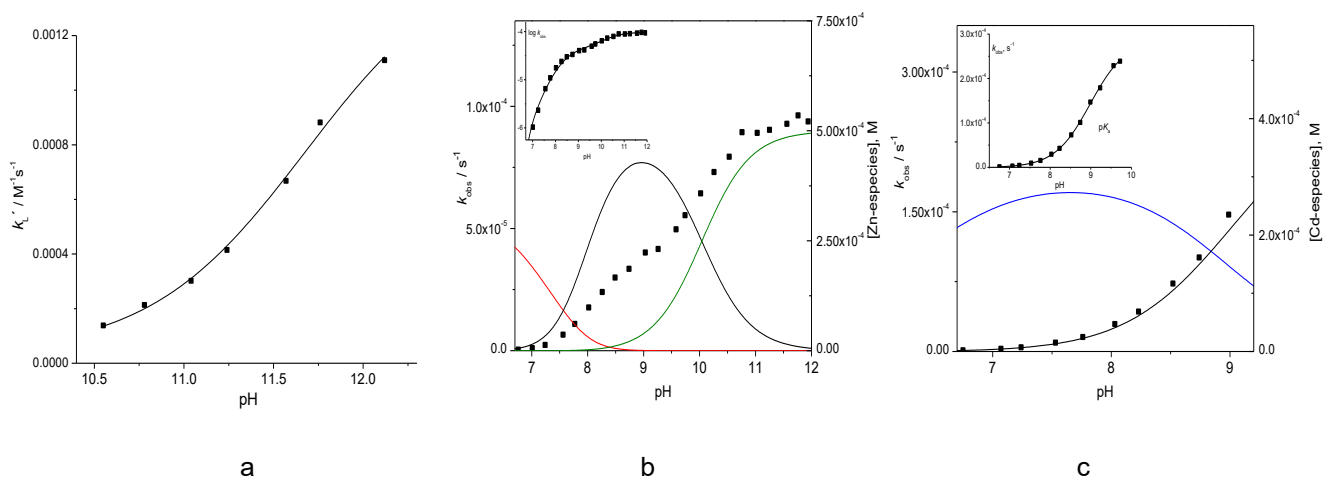


Figura 8.4.7. Perfiles de reactividad k_{obs} / s^{-1} vs pH del ligante L4 y sus complejos de Zn^{2+} y Cd^{2+} en función del pH para la ruptura de paratión en agua, superpuestos con las distribuciones de especies en las mismas condiciones de las cinéticas de reacción. Ligante y catión metálico 0.5 mM, medio acuoso amortiguado 0.1 M, 25°C y 2% de acetonitrilo. (a) L4 (b) L4 + Zn^{2+} (c) L4 + Cd^{2+}

Reactividad de L4 y sus complejos metal-oximato hacia pNPDPP

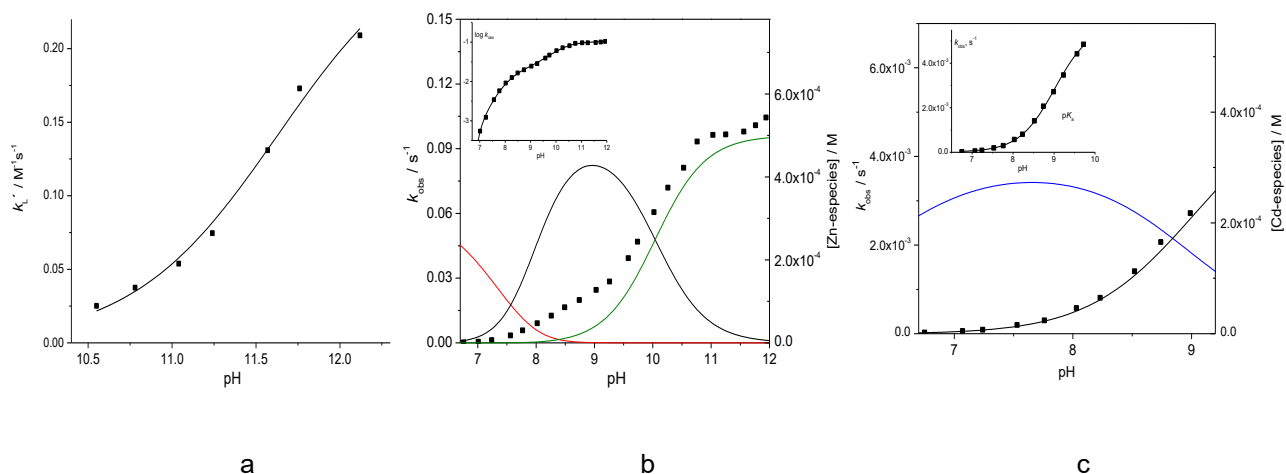


Figura 8.4.8. Perfiles de reactividad k_{obs} / s^{-1} vs pH del ligante L4 y sus complejos de Zn^{2+} y Cd^{2+} en función del pH para la ruptura de pNPDPP en agua, superpuestos con las distribuciones de especies en las mismas condiciones de las cinéticas de reacción. Ligante y catión metálico 0.5 mM, medio acuoso amortiguado 0.1 M, 25°C y 2% de acetonitrilo. (a) L4 (b) L4 + Zn^{2+} (c) L4 + Cd^{2+} .

8.5. Datos cristalográficos

Tabla 8.5.1. Datos cristalográficos y de refinamiento para la estructura del complejo [Cd(HL4)₂(NO₃)](NO₃).

Compuesto	[Cd(HL4) ₂ (NO ₃)](NO ₃)
Fórmula empírica	C ₂₀ H ₃₀ Cd N ₈ O ₈
Masa fórmula	622.92
Temperatura	130(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Orthorhombic
Grupo espacial	P 21 21 21
Dimensiones de la celda unitaria	a = 11.2439(7) Å b = 13.6597(8) Å c = 16.4470(12) Å
Volumen	2526.1(3) Å ³
Z	4
Densidad (calculada)	1.638 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	0.926 mm ⁻¹
F(000)	1272
Tamaño de cristal	0.340 x 0.320 x 0.200 mm ³
Ángulo theta para colección de datos	3.490 to 29.564°.

Tabla 8.5.2 Coordenadas atómicas (x 10⁴) del complejo [Cd(HL4)₂(NO₃)](NO₃).

	x	y	z
C(1)	897(4)	5337(3)	3307(3)
C(2)	786(4)	4353(3)	3506(3)
C(3)	1776(4)	3845(3)	3729(3)
C(4)	2856(4)	4322(3)	3747(3)
C(5)	2915(3)	5307(3)	3556(2)
C(6)	4052(4)	5862(3)	3651(3)
C(7)	4947(3)	7462(3)	3442(3)
C(8)	4214(4)	8102(3)	3989(3)
C(9)	5533(4)	8073(3)	2776(3)
C(10)	4835(4)	8786(3)	4562(3)
C(11)	2613(3)	9676(3)	2518(2)
C(12)	2616(3)	10569(3)	2136(3)
C(13)	2568(4)	10601(3)	1301(3)
C(14)	2553(3)	9733(3)	871(3)
C(15)	2557(3)	8851(3)	1297(2)
C(16)	2498(4)	7919(3)	820(2)
C(17)	1903(4)	6227(3)	969(3)
C(18)	659(4)	6344(3)	1292(3)
C(19)	2403(4)	5220(3)	1183(3)

C(20)	-319(4)	5787(4)	888(3)
Cd(1)	2295(1)	7313(1)	2702(1)
N(1)	1941(3)	5803(3)	3323(2)
N(2)	4217(3)	6675(3)	3077(2)
N(3)	3087(3)	8055(3)	3923(2)
N(4)	2569(3)	8819(2)	2106(2)
N(5)	2679(3)	7010(2)	1287(2)
N(6)	529(3)	6914(3)	1894(2)
N(7)	-265(4)	8075(3)	3938(3)
N(8)	5762(3)	6711(3)	1035(2)
O(1)	2510(3)	8715(2)	4435(2)
O(2)	-647(2)	6967(2)	2172(2)
O(3)	410(3)	8115(3)	3327(2)
O(4)	-1302(3)	7808(3)	3858(2)
O(5)	144(3)	8325(3)	4613(2)
O(6)	6854(3)	6638(3)	1058(2)
O(7)	5125(3)	6104(2)	1422(2)
O(8)	5288(3)	7384(3)	645(2)

Tabla 8.5.3. Distancias de enlace [Å] y ángulos [°] del complejo [Cd(HL4)₂(NO₃)](NO₃).

C(1)-N(1)	1.335(5)	C(10)-H(10C)	0.9800
C(1)-C(2)	1.389(6)	C(11)-N(4)	1.353(5)
C(1)-H(1)	0.9500	C(11)-C(12)	1.371(5)
C(2)-C(3)	1.362(6)	C(11)-H(11)	0.9500
C(2)-H(2)	0.9500	C(12)-C(13)	1.375(6)
C(3)-C(4)	1.379(6)	C(12)-H(12)	0.9500
C(3)-H(3)	0.9500	C(13)-C(14)	1.381(6)
C(4)-C(5)	1.384(6)	C(13)-H(13)	0.9500
C(4)-H(4)	0.9500	C(14)-C(15)	1.394(6)
C(5)-N(1)	1.344(5)	C(14)-H(14)	0.9500
C(5)-C(6)	1.494(6)	C(15)-N(4)	1.332(5)
C(6)-N(2)	1.470(6)	C(15)-C(16)	1.497(6)
C(6)-H(6A)	0.9900	C(16)-N(5)	1.474(5)
C(6)-H(6B)	0.9900	C(16)-H(16A)	0.9900
C(7)-N(2)	1.481(5)	C(16)-H(16B)	0.9900
C(7)-C(8)	1.500(6)	C(17)-N(5)	1.475(5)
C(7)-C(9)	1.527(6)	C(17)-C(18)	1.505(6)
C(7)-H(7)	1.0000	C(17)-C(19)	1.527(6)
C(8)-N(3)	1.273(5)	C(17)-H(17)	1.0000
C(8)-C(10)	1.500(6)	C(18)-N(6)	1.267(6)
C(9)-H(9A)	0.9800	C(18)-C(20)	1.494(6)
C(9)-H(9B)	0.9800	C(19)-H(19A)	0.9800
C(9)-H(9C)	0.9800	C(19)-H(19B)	0.9800
C(10)-H(10A)	0.9800	C(19)-H(19C)	0.9800
C(10)-H(10B)	0.9800	C(20)-H(20A)	0.9800

C(20)-H(20B)	0.9800
C(20)-H(20C)	0.9800
Cd(1)-N(4)	2.300(3)
Cd(1)-N(1)	2.336(4)
Cd(1)-N(5)	2.403(3)
Cd(1)-N(2)	2.410(3)
Cd(1)-N(3)	2.421(4)
Cd(1)-N(6)	2.450(3)
Cd(1)-O(3)	2.598(3)
N(2)-H(2F)	0.92(2)
N(3)-O(1)	1.395(4)
N(5)-H(5F)	0.93(2)
N(6)-O(2)	1.401(4)
N(7)-O(4)	1.228(5)
N(7)-O(5)	1.249(5)
N(7)-O(3)	1.261(5)
N(8)-O(6)	1.232(4)
N(8)-O(8)	1.242(5)
N(8)-O(7)	1.266(5)
O(1)-H(1D)	0.84(2)
O(2)-H(2D)	0.84(2)
N(1)-C(1)-C(2)	122.4(4)
N(1)-C(1)-H(1)	118.8
C(2)-C(1)-H(1)	118.8
C(3)-C(2)-C(1)	118.9(4)
C(3)-C(2)-H(2)	120.6
C(1)-C(2)-H(2)	120.6
C(2)-C(3)-C(4)	119.0(4)
C(2)-C(3)-H(3)	120.5
C(4)-C(3)-H(3)	120.5
C(3)-C(4)-C(5)	119.8(4)
C(3)-C(4)-H(4)	120.1
C(5)-C(4)-H(4)	120.1
N(1)-C(5)-C(4)	121.1(4)
N(1)-C(5)-C(6)	118.2(4)
C(4)-C(5)-C(6)	120.7(4)
N(2)-C(6)-C(5)	115.1(4)
N(2)-C(6)-H(6A)	108.5
C(5)-C(6)-H(6A)	108.5
N(2)-C(6)-H(6B)	108.5
C(5)-C(6)-H(6B)	108.5
H(6A)-C(6)-H(6B)	107.5
N(2)-C(7)-C(8)	111.2(3)
N(2)-C(7)-C(9)	110.2(3)
C(8)-C(7)-C(9)	110.4(3)

N(2)-C(7)-H(7)	108.3
C(8)-C(7)-H(7)	108.3
C(9)-C(7)-H(7)	108.3
N(3)-C(8)-C(10)	123.2(4)
N(3)-C(8)-C(7)	117.8(4)
C(10)-C(8)-C(7)	118.9(4)
C(7)-C(9)-H(9A)	109.5
C(7)-C(9)-H(9B)	109.5
H(9A)-C(9)-H(9B)	109.5
C(7)-C(9)-H(9C)	109.5
H(9A)-C(9)-H(9C)	109.5
H(9B)-C(9)-H(9C)	109.5
C(8)-C(10)-H(10A)	109.5
C(8)-C(10)-H(10B)	109.5
H(10A)-C(10)-H(10B)	109.5
C(8)-C(10)-H(10C)	109.5
H(10A)-C(10)-H(10C)	109.5
H(10B)-C(10)-H(10C)	109.5
N(4)-C(11)-C(12)	122.7(4)
N(4)-C(11)-H(11)	118.6
C(12)-C(11)-H(11)	118.6
C(11)-C(12)-C(13)	119.1(4)
C(11)-C(12)-H(12)	120.5
C(13)-C(12)-H(12)	120.5
C(12)-C(13)-C(14)	118.9(4)
C(12)-C(13)-H(13)	120.5
C(14)-C(13)-H(13)	120.5
C(13)-C(14)-C(15)	119.0(4)
C(13)-C(14)-H(14)	120.5
C(15)-C(14)-H(14)	120.5
N(4)-C(15)-C(14)	122.0(4)
N(4)-C(15)-C(16)	119.8(3)
C(14)-C(15)-C(16)	118.1(4)
N(5)-C(16)-C(15)	115.9(3)
N(5)-C(16)-H(16A)	108.3
C(15)-C(16)-H(16A)	108.3
N(5)-C(16)-H(16B)	108.3
C(15)-C(16)-H(16B)	108.3
H(16A)-C(16)-H(16B)	107.4
N(5)-C(17)-C(18)	110.4(3)
N(5)-C(17)-C(19)	110.7(3)
C(18)-C(17)-C(19)	110.9(4)
N(5)-C(17)-H(17)	108.2
C(18)-C(17)-H(17)	108.2
C(19)-C(17)-H(17)	108.2
N(6)-C(18)-C(20)	125.1(4)

N(6)-C(18)-C(17)	116.6(4)
C(20)-C(18)-C(17)	118.3(4)
C(17)-C(19)-H(19A)	109.5
C(17)-C(19)-H(19B)	109.5
H(19A)-C(19)-H(19B)	109.5
C(17)-C(19)-H(19C)	109.5
H(19A)-C(19)-H(19C)	109.5
H(19B)-C(19)-H(19C)	109.5
C(18)-C(20)-H(20A)	109.5
C(18)-C(20)-H(20B)	109.5
H(20A)-C(20)-H(20B)	109.5
C(18)-C(20)-H(20C)	109.5
H(20A)-C(20)-H(20C)	109.5
H(20B)-C(20)-H(20C)	109.5
N(4)-Cd(1)-N(1)	177.70(12)
N(4)-Cd(1)-N(5)	73.60(11)
N(1)-Cd(1)-N(5)	107.62(12)
N(4)-Cd(1)-N(2)	108.20(11)
N(1)-Cd(1)-N(2)	73.83(11)
N(5)-Cd(1)-N(2)	91.39(12)
N(4)-Cd(1)-N(3)	85.95(12)
N(1)-Cd(1)-N(3)	93.96(12)
N(5)-Cd(1)-N(3)	144.08(12)
N(2)-Cd(1)-N(3)	66.97(12)
N(4)-Cd(1)-N(6)	94.40(11)
N(1)-Cd(1)-N(6)	84.44(12)
N(5)-Cd(1)-N(6)	65.30(12)
N(2)-Cd(1)-N(6)	141.70(12)
N(3)-Cd(1)-N(6)	147.32(11)
N(4)-Cd(1)-O(3)	84.28(11)
N(1)-Cd(1)-O(3)	93.45(12)
N(5)-Cd(1)-O(3)	127.09(11)
N(2)-Cd(1)-O(3)	141.47(12)
N(3)-Cd(1)-O(3)	78.15(11)
N(6)-Cd(1)-O(3)	69.39(11)
C(1)-N(1)-C(5)	118.8(4)
C(1)-N(1)-Cd(1)	124.2(3)
C(5)-N(1)-Cd(1)	115.5(3)
C(6)-N(2)-C(7)	110.9(3)
C(6)-N(2)-Cd(1)	108.9(2)
C(7)-N(2)-Cd(1)	109.8(2)
C(6)-N(2)-H(2F)	109(3)
C(7)-N(2)-H(2F)	108(3)
Cd(1)-N(2)-H(2F)	111(3)
C(8)-N(3)-O(1)	112.3(3)
C(8)-N(3)-Cd(1)	117.2(3)

O(1)-N(3)-Cd(1)	126.9(2)
C(15)-N(4)-C(11)	118.2(3)
C(15)-N(4)-Cd(1)	116.9(2)
C(11)-N(4)-Cd(1)	124.5(3)
C(16)-N(5)-C(17)	110.2(3)
C(16)-N(5)-Cd(1)	109.6(2)
C(17)-N(5)-Cd(1)	111.2(3)
C(16)-N(5)-H(5F)	108(3)
C(17)-N(5)-H(5F)	106(3)
Cd(1)-N(5)-H(5F)	112(3)
C(18)-N(6)-O(2)	113.3(3)
C(18)-N(6)-Cd(1)	117.8(3)
O(2)-N(6)-Cd(1)	125.2(2)
O(4)-N(7)-O(5)	121.8(4)
O(4)-N(7)-O(3)	119.9(4)
O(5)-N(7)-O(3)	118.3(4)
O(6)-N(8)-O(8)	120.2(4)
O(6)-N(8)-O(7)	119.7(4)
O(8)-N(8)-O(7)	120.0(3)
N(3)-O(1)-H(1D)	108(4)
N(6)-O(2)-H(2D)	100(3)
N(7)-O(3)-Cd(1)	142.1(3)

8.6. Espectros de ^1H RMN de mezclas de los ligantes L1-L3 con Zn^{2+} y Cd^{2+}

La formación de los complejos en disolución acuosa también se confirmó mediante espectros de ^1H RMN. En las Figuras 8.5.1 a 8.5.3 se comparan los espectros de los ligantes libres **L1-L3** en D_2O y en presencia de 1 equivalente de catión metálico Zn^{2+} o Cd^{2+} . La concentración de los ligantes y cationes metálicos fue de 10 mM y el pH de 7.5, en estas condiciones en todos los sistemas el grado de formación de los complejos 1:1 es superior al 80%.

Lo más característico al agregar Zn^{2+} o Cd^{2+} es el desplazamiento de las señales hacia campo bajo como resultado del desapantallamiento producido por la carga positiva del catión metálico, confirmando así la coordinación de los cationes a los ligantes.

Con los ligantes **L2** y **L3** se observa además que la señal para los metilenos $-\text{CH}_2$ se convierte de singulete a doblete como resultado de la formación de los anillos quelato y la consecuente pérdida de rotación alrededor de los enlaces $\text{CH}_2\text{-N}$ y $\text{CH}_2\text{-Piridina}$.

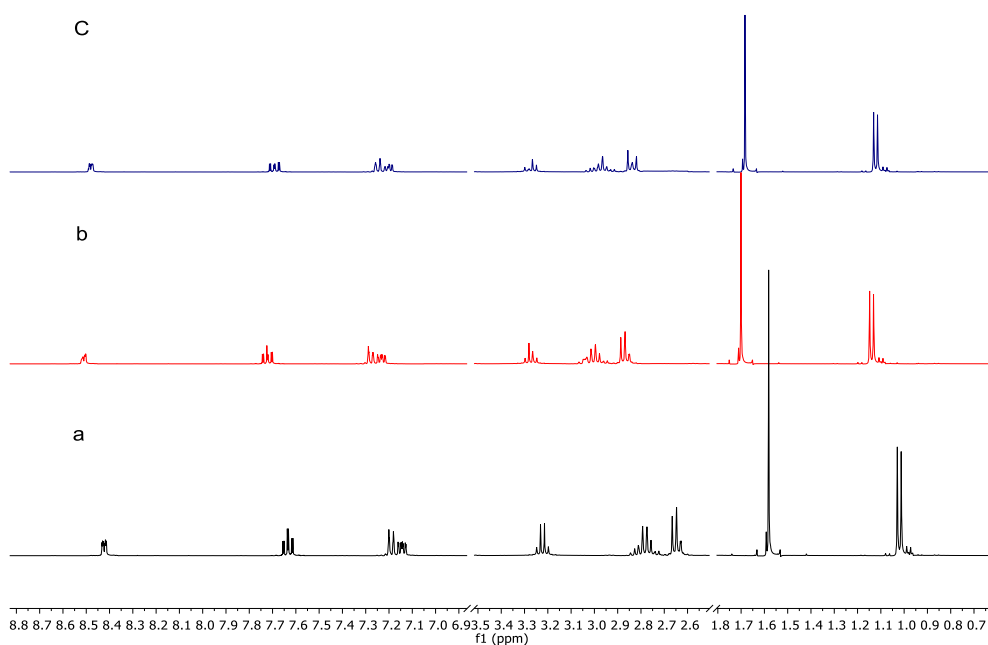


Figura 8.5.1. Espectros de ^1H RMN en D_2O y pH 7.5 a) **L1** 0.01 M libre, b) **L1**+ Zn^{2+} y c) **L1**+ Cd^{2+} . La escala de ppm está recortada para mayor claridad.

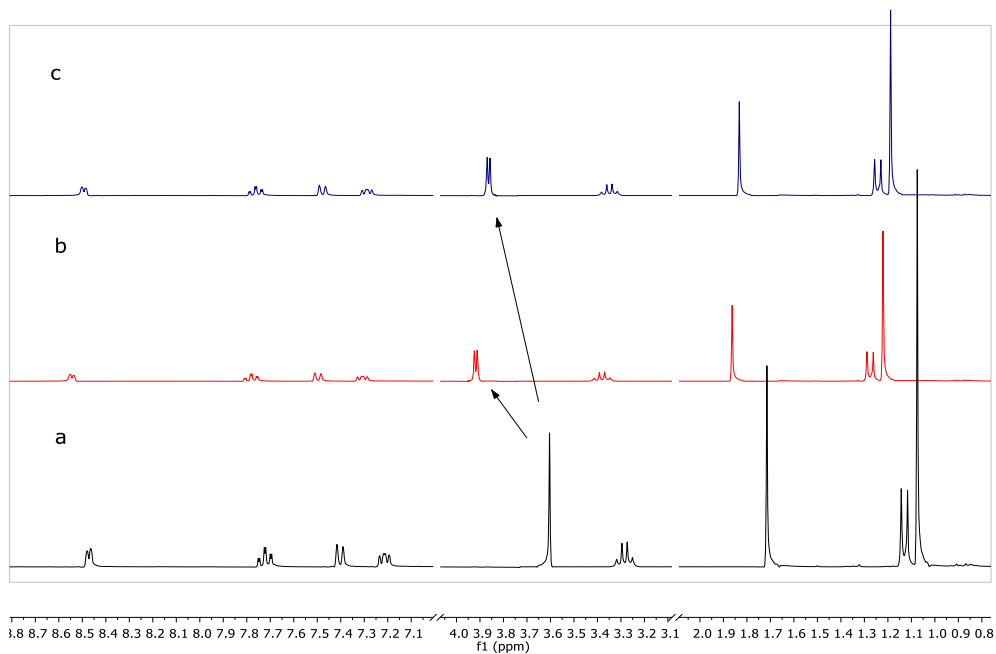


Figura 8.5.2. Espectros de ^1H RMN en D_2O y pH 7.5 a) **L2** 0.01 M libre, b) **L2**+ Zn^{2+} y c) **L2**+ Cd^{2+} . La escala de ppm está recortada para mayor claridad.

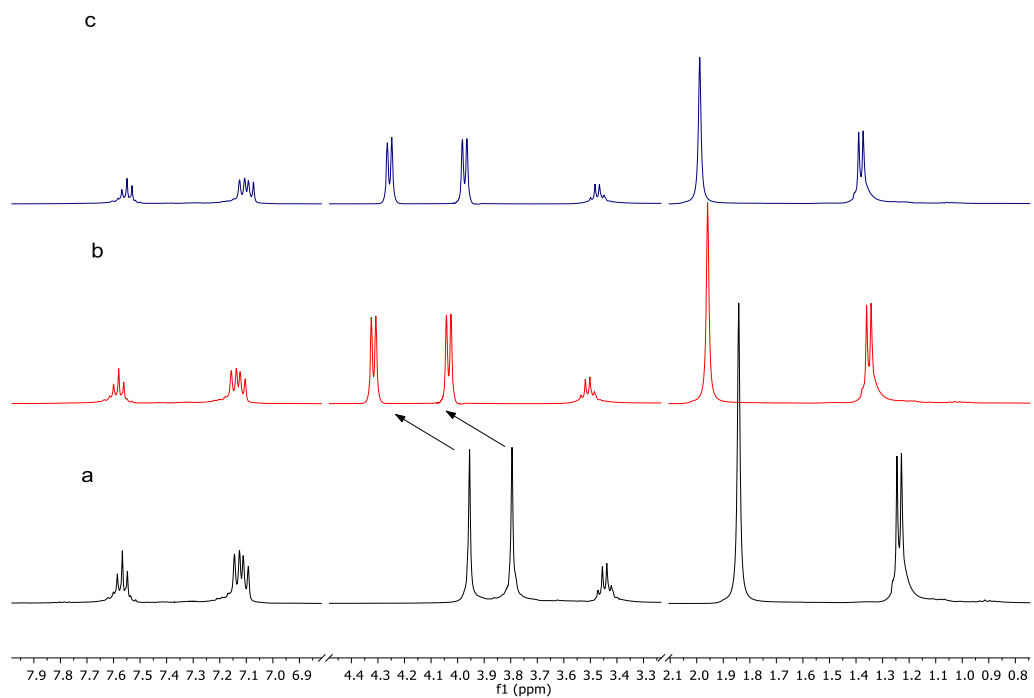


Figura 8.5.3. Espectros de ^1H RMN en D_2O y pH 7.5 a) **L3** 0.01 M libre, b) **L3**+ Zn^{2+} y c) **L3**+ Cd^{2+} . La escala de ppm está recortada para mayor claridad.

REFERENCIAS

- (1) McCall, K. A.; Huang, C.; Fierke, C. A. Function and Mechanism of Zinc Metalloenzymes. *J. Nutr.* **2000**, *130*, 1437S-1446S.
- (2) Kamerlin, S. C. L.; Wilkie, J. The Role of Metal Ions in Phosphate Ester Hydrolysis. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2098–2108.
- (3) Andreini, C.; Bertini, I.; Cavallaro, G.; Holliday, G. L.; Thornton, J. M. Metal Ions in Biological Catalysis: From Enzyme Databases to General Principles. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2008**, *13* (8), 1205–1218.
- (4) Anderson, V. E.; Ruzsyczky, M. W.; Harris, M. E. Activation of Oxygen Nucleophiles in Enzyme Catalysis. *Chem. Rev.* **2006**, *106* (8), 3236–3251.
- (5) Diez-Castellnou, M.; Martinez, A.; Mancin, F. Phosphate Ester Hydrolysis: The Path From Mechanistic Investigation to the Realization of Artificial Enzymes. In *Advances in Physical Organic Chemistry*; Academic Press Inc., **2017**; Vol. 51, 129–186.
- (6) P. Politzer, and J.S. Rappoport, in *The Chemistry of Hydroxylamines, Oximes and Hydroxamic Acids*, ed. Z. Rappoport and J.F. Liebman, Wiley & Sons, England, 1st edn, 2009, ch.1, 1–29.
- (7) Kiderlen, D.; Worek, F.; Klimmek, R.; Eyer, P. The Phosphoryl Oxime-Destroying Activity of Human Plasma. *Arch. Toxicol.* **2000**, *74* (1), 27–32.
- (8) Saint-André, G.; Kliachyna, M.; Kodepelly, S.; Louise-Leriché, L.; Gillon, E.; Renard, P. Y.; Nachon, F.; Baati, R.; Wagner, A. Design, Synthesis and Evaluation of New α -Nucleophiles for the Hydrolysis of Organophosphorus Nerve Agents: Application to the Reactivation of Phosphorylated Acetylcholinesterase. *Tetrahedron* **2011**, *67* (34), 6352–6361.
- (9) Kalisiak, J.; Ralph, E. C.; Zhang, J.; Cashman, J. R. Amidine-Oximes: Reactivators for Organophosphate Exposure. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, (9), 3319–3330.
- (10) Maxwell, D. M.; Lieske, C. N.; Brecht, K. M. Oxime-Induced Reactivation of Carboxylesterase Inhibited by Organophosphorus Compounds. *Chem. Res. Toxicol.* **1994**, *7*, (3), 428-433
- (11) Terrier, F.; McCormack, P.; Kiziliana, E.; Halle, J.; Guirc, D. F.; Lion, C. Non-Linear Bronsted Correlations : Evidence for a Levelling Off in the Reactivity of Oximate Ions in Aqueous Solution. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1991**, 153–158.
- (12) Terrier, F.; Le Guével, E.; Chatrousse, a P.; Moutiers, G.; Buncl, E. The Levelling Effect of Solvational Imbalances in the Reactions of Oximate Alpha-Nucleophiles with Electrophilic Phosphorus Centers. Relevance to Detoxification of Organophosphorus Esters. *Chem. Commun. (Camb)*. **2003**, No. 5, 600–601.
- (13) Bernasconi, C. F. The Principle of Nonperfect Synchronization: More than a Qualitative Concept? *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25* (1), 9–16.
- (14) Breslow, R.; Chipman, D. Mixed Metal Complexes as Enzyme Models. I. Intracomplex Nucleophilic Catalysis by an Oxime Anion. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87* (18), 4196.
- (15) Mancin, F.; Tecilla, P.; Tonellato, U. Activation of Oximic Nucleophiles by Coordination of Transition Metal Ions. *European J. Org. Chem.*, **2000**, *2000* (6), 1045–1050.

- (16) Yatsimirsky, A.; Gomez-Tagle, P.; Escalante-Tovar, S.; Lena, R.-R. Kinetics and Mechanism of Ester Hydrolysis by Metal Complexes of 2, 6-Diacetylpyridine Dioxime. *Inorganica Chim. Acta* **1998**, *273*, 167–174.
- (17) Gómez-Tagle, P.; Lugo-González, J. C.; Yatsimirsky, A. K. Oximate Metal Complexes Breaking the Limiting Esterolytic Reactivity of Oximate Anions. *Chem. Commun. (Camb)*. **2013**, *49* (70), 7717–7719.
- (18) Jencks, W. P. A Primer for the Bema Hapothle. An Empirical Approach to the Characterization of Changing Transition-State Structures. *Chem. Rev.*, **1985**, *85* (6), 511-527.
- (19) Hupe, D. J.; Jencks, W. P. Nonlinear Structure-Reactivity Correlations. Acyl Transfer between Sulfur and Oxygen Nucleophiles. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, (2), 451- 464.
- (20) Kirby, A. J.; Younas, M. The Reactivity of Phosphate Esters. Diester Hydrolysis. *J. Chem. Soc. B Phys. Org.* **1970**, 510–513.
- (21) Guthrie, J. P. Hydration and Dehydration of Phosphoric Acid Derivatives: Free Energies of Formation of the Pentacoordinate Intermediates for Phosphate Ester Hydrolysis and of Monomeric Metaphosphate. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99* (12), 3991–4001.
- (22) Muthukrishnan, S.; Shete, V. S.; Sanan, T. T.; Vyas, S.; Oottikkal, S.; Porter, L. M.; Magliery, T. J.; Hadad, C. M. Mechanistic Insights into the Hydrolysis of Organophosphorus Compounds by Paraoxonase-1: Exploring the Limits of Substrate Tolerance in a Promiscuous Enzyme. *J. Phys. Org. Chem.* **2012**, *25*, (12), 1247–1260.
- (23) Cox, J. R.; Ramsay, O. B. Mechanisms of Nucleophilic Substitution in Phosphate Esters. *Chem. Rev.* **1964**, *64*, (4), 317–352.
- (24) Hughes, E. D.; Ingold, C. K.; Scott, A. D. Reaction Kinetics and the Walden Inversion. Part II. Homogeneous Hydrolysis, Alcoholysis, and Ammonolysis of α -Phenylethyl Halides. *J. Chem. Soc.* **1937**, 1201–1208.
- (25) Jencks, W. P.; Carriuolo, J. Reactivity of Nucleophilic Reagents toward Esters. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, (7), 1778–1786.
- (26) McDarland, J. T. Catalysis in Chemistry and Enzymology (Jencks, William P.). *J. Chem. Educ.* **1970**, *47* (12), A860.
- (27) García Hernández, J.; Leyva Morales, J. B.; Martínez Rodríguez, I. E.; Hernández Ochoa, M. I.; Aldana Madrid, M. L.; Rojas García, A. E.; Betancourt Lozano, M.; Perez Herrera, N. E.; Perera Rios, J. H. Estado Actual de La Investigación Sobre Plaguicidas En México. *Rev. Int. Contam. Ambient.* **2018**, *34* (Special Issue 1), 29–60.
- (28) Goldsmith, M.; Ashani, Y.; Margalit, R.; Nyska, A.; Mirelman, D.; Tawfik, D. S. A New Post-Intoxication Treatment of Paraoxon and Parathion Poisonings Using an Evolved PON1 Variant and Recombinant GOT1. *Chem. Biol. Interact.* **2016**, *259*, 242–251.
- (29) Zastrow, M. L.; Peacock, A. F. A.; Stuckey, J. A.; Pecoraro, V. L. Hydrolytic Catalysis and Structural Stabilization in a Designed Metalloprotein. *Nat. Chem.* **2012**, *4* (2), 118–123.
- (30) Lombardi, A.; Pirro, F.; Maglio, O.; Chino, M.; DeGrado, W. F. De Novo Design of Four-Helix Bundle Metalloproteins: One Scaffold, Diverse Reactivities. *Acc. Chem. Res.* **2019**, 1148-1159.
- (31) Churchfield, L. A.; Tezcan, F. A. Design and Construction of Functional Supramolecular Metalloprotein Assemblies. *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52* (2), 345–355.

- (32) Koebke, K. J.; Pecoraro, V. L. Noncoded Amino Acids in *de Novo* Metalloprotein Design: Controlling Coordination Number and Catalysis. *Acc. Chem. Res.* **2019**, 1160-1167.
- (33) Suh, J.; Kwon, W. J. Artificial Metalloesterases Constructed by Site-Directed Attachment of Oximinato Metal Centers to Poly (Ethylenimine) Containing Cyclodextrin. *Bioorg. Chem.* **1998**, 117, 103–117.
- (34) Tang, S. P.; Zhou, Y. H.; Chen, H. Y.; Zhao, C. Y.; Mao, Z. W.; Ji, L. N. Ester Hydrolysis by a Cyclodextrin Dimer Catalyst with a Tridentate N,N',N"-Zinc Linking Group. *Chem. - An Asian J.* **2009**, 4 (8), 1354–1360.
- (35) Brønsted, J. N.; Pedersen, K. J. Zeitschrift für Phys. Chemie, *Stöchiometrie und Verwandtschaftslehre*, **1924**, 108, 185–235.
- (36) Swain, C. G.; Scott, C. B. Quantitative Correlation of Relative Rates. Comparison of Hydroxide Ion with Other Nucleophilic Reagents toward Alkyl Halides, Esters, Epoxides and Acyl Halides. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75 (1), 141–147.
- (37) Edwards, J. O.; Pearson, R. G. The Factors Determining Nucleophilic Reactivities. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84 (1), 16–24.
- (38) Hupe, D. J.; Jencks, W. P. Nonlinear Structure-Reactivity Correlations. Acyl Transfer between Sulfur and Oxygen Nucleophiles. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99 (2), 451–464.
- (39) Bender, M. L. Mechanisms of Catalysis of Nucleophilic Reactions of Carboxylic Acid Derivatives. *Chem. Rev.* **1960**, 60, (1), 53-113
- (40) Um, I.-H.; Kim, E.-H.; Lee, J.-Y. Kinetic Studies on Nucleophilic Substitution Reactions of O -Aryl Thionobenzoates with Azide, Cyanide, and Hydroxide: Contrasting Reactivity and Mechanism. *J. Org. Chem.* **2009**, 74 (3), 1212–1217.
- (41) Jencks, W. P.; Brant, S. R.; Gandler, J. R.; Fendrich, G.; Nakamura, C. Nonlinear Brønsted Correlations: The Roles of Resonance, Solvation, and Changing Transition-State Structure. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104 (25), 7045–7051.
- (42) Jencks, W. P.; Haber, M. T.; Herschlag, D.; Nazaretian, K. L. Decreasing Reactivity with Increasing Nucleophile Basicity. The Effect of Solvation on $k_{\text{cat}}/k_{\text{uncat}}$ for Phosphoryl Transfer to Amines. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 479–483.
- (43) Jencks, W. P.; Gilchrist, M. Nonlinear Structure-Reactivity Correlations. The Reactivity of Nucleophilic Reagents toward Esters. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90 (10), 2622–2637.
- (44) Jencks, W. P.; Carriuolo, J. Reactivity of Nucleophilic Reagents toward Esters. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82 (7), 1778–1786.
- (45) Terrier, F.; Rodriguez-Dafonte, P.; Le Guével, E.; Moutiers, G. Revisiting the Reactivity of Oximate α -Nucleophiles with Electrophilic Phosphorus Centers. Relevance to Detoxification of Sarin, Soman and DFP under Mild Conditions. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4 (23), 4352–4363.
- (46) Kapitanov, I. V.; Mirgorodskaya, A. B.; Valeeva, F. G.; Gathergood, N.; Kuca, K.; Zakharova, L. Y.; Karpichev, Y. Physicochemical Properties and Esterolytic Reactivity of Oxime Functionalized Surfactants in PH-Responsive Mixed Micellar System. *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* **2017**, 524, 143–159.
- (47) Buncl, E.; Cannes, C.; Chatrousse, A.-P.; Terrier, F. Reactions of Oximate α -Nucleophiles with Esters: Evidence from Solvation Effects for Substantial Decoupling of Desolvation and Bond

Formation. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (30), 8766–8767.

- (48) Um, I. H.; Hwang, S. J.; Buncl, E. Solvent Effect on the α -Effect: Ground-State versus Transition-State Effects; a Combined Calorimetric and Kinetic Investigation. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (3), 915–920.
- (49) Kim, M. S.; Min, S. W.; Seo, J. A.; Um, I. H. Origin of the α -Effect in Nucleophilic Substitution Reactions of γ -Substituted Phenyl Benzoates with Butane-2,3-Dione Monoximate and z -Substituted Phenoxides: Ground-State Destabilization vs. Transition-State Stabilization. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2009**, *30* (12), 2913–2917.
- (50) Milios, C. J.; Stamatatos, T. C.; Perlepes, S. P. The Coordination Chemistry of Pyridyl Oximes. *Polyhedron* **2006**, *25* (1), 134–194.
- (51) Breslow, R.; Chipman, D. Mixed Metal Complexes as Enzyme Models. I. Intracomplex Nucleophilic Catalysis by an Oxime Anion. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87* (18), 4195–4196.
- (52) Suh, J.; Cheong, M.; Han, H. Multifunctional Catalysis by Metal Complexes. 1. Ester Hydrolysis Catalyzed by Oximinatozinc(II) Ions. *Bioorg. Chem.* **1984**, *12* (3), 188–196.
- (53) Suh, J. Model Studies of Metalloenzymes Involving Metal Ions as Lewis Acid Catalysts. *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25* (7), 273–279.
- (54) Yatsimirsky, A. K.; Gómez-Tagle, P.; Escalante-Tovar, S.; Ruiz-Ramírez, L. Kinetics and Mechanism of Ester Hydrolysis by Metal Complexes of 2,6-Diacetylpyridine Dioxime. *Inorganica Chim. Acta* **1998**, *273* (1–2), 167–174.
- (55) Suh, J.; Kwon, B. N.; Lee, W. Y.; Chang, S. H. Kinetics and Mechanism of the Metal-Ion-Catalyzed Hydrolysis of Acetylpyridine Ketoxime Pyridinecarboxylates. *Inorg. Chem.* **1987**, *26* (6), 805–808.
- (56) Gómez-Tagle, P.; Lugo-González, J. C.; Yatsimirsky, A. K. Oximate Metal Complexes Breaking the Limiting Esterolytic Reactivity of Oximate Anions. *Chem. Commun.* **2013**, *49* (70), 7717–7719.
- (57) Lugo-González, J. C.; Gómez-Tagle, P.; Huang, X.; M. del Campo, J.; Yatsimirsky, A. K. Substrate Specificity and Leaving Group Effect in Ester Cleavage by Metal Complexes of an Oximate Nucleophile. *Inorg. Chem.* **2017**, *56* (4), 2060–2069.
- (58) Abada, S.; Lecointre, A.; Elhabiri, M.; Charbonnière, L. J. Formation of Very Stable and Selective Cu(II) Complexes with a Non-Macrocyclic Ligand: Can Basicity Rival Pre-Organization? *Dalt. Trans.* **2010**, *39* (38), 9055–9062.
- (59) Rebollar-Zepeda, A. M.; Galano, A. Quantum Mechanical Based Approaches for Predicting PKa Values of Carboxylic Acids: Evaluating the Performance of Different Strategies. *RSC Adv.* **2016**, *6* (113), 112057–112064.
- (60) Ho, J.; Coote, M. L. A Universal Approach for Continuum Solvent PKa Calculations: Are We There Yet? *Theor. Chem. Acc.* **2009**, *125* (1), 3–21.
- (61) Houari, Y.; Jacquemin, D.; Laurent, A. D. Methodological Keys for Accurate Simulations. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, *15* (28), 11875–11882.
- (62) Ufimtsev, I. S.; Martinez, T. J. Quantum Chemistry on Graphical Processing Units. 3. Analytical Energy Gradients, Geometry Optimization, and First Principles Molecular Dynamics. *J. Chem. Theory Comput.* **2009**, *5* (10), 2619–2628.

- (63) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 16*, revision D.01; Gaussian Inc.: Wallingford, CT, 2016.
- (64) Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. Generalized Gradient Approximation Made Simple. *Phys. Rev. Lett.* **1996**, *77* (18), 3865–3868.
- (65) Godbout, N.; Salahub, D. R.; Andzelm, J.; Wimmer, E. Optimization of Gaussian-Type Basis Sets for Local Spin Density Functional Calculations. Part I. Boron through Neon, Optimization Technique and Validation. *Can. J. Chem.* **1992**, *70* (2), 560–571.
- (66) Burgess, J.; Prince, R. H. Zinc: Inorganic & Coordination Chemistry Based in Part on the Article Zinc: Inorganic & Coordination Chemistry by Reg H. Prince Which Appeared in the *Encyclopedia of Inorganic Chemistry, First Edition*. In *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, 2006.
- (67) Tissandier, M. D.; Cowen, K. A.; Feng, W. Y.; Gundlach, E.; Cohen, M. H.; Earhart, A. D.; Coe, J. V.; Tuttle, T. R. The Proton's Absolute Aqueous Enthalpy and Gibbs Free Energy of Solvation from Cluster-Ion Solvation Data. *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102* (40), 7787–7794.
- (68) Alderighi, L.; Gans, P.; Ienco, A.; Peters, D.; Sabatini, A.; Vacca, A. *Hyperquad Simulation and Speciation (HySS): A Utility Program for the Investigation of Equilibria Involving Soluble and Partially Soluble Species*. *Coord. Chem. Rev.*, **1999**, *184*, 311-318.
- (69) Martell, A. E.; Smith, R. M.; Martell, A. E.; Smith, R. M. Aliphatic Amines. In *Critical Stability Constants*; Springer US, 1982; 132–200.
- (70) Buist, D.; Williams, N. J.; Reibenspies, J. H.; Hancock, R. D. Control of Metal Ion Size-Based Selectivity through Chelate Ring Geometry. Metal Ion Complexing Properties of 2,2'-Biimidazole. *Inorg. Chem.* **2010**, *49* (11), 5033–5039.
- (71) Luckay, R.; Chantson, T. E.; Reibenspies, J. H.; Hancock, R. D. Prediction and Observation of the Structure of the Zinc(II) Complex of 1,5,9,13-Tetraazacyclohexadecane. A Crystallographic and Molecular Mechanics Study of the Conformations Assumed by the Macrocyclic When Complexed with Metal Ions. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1995**, *8*, 1363–1367.
- (72) Ašperger, S.; Cetina-Čižmek, B. σ - and π -Bonding Modes of Pyridine and Imidazole Type Ligands in the Transition States of Their Reactions with [Co^{III} (Protoporphyrin IX Dimethyl Ester)(MeO)(MeOH)] in Methanol †. *Inorg. Chem.* **1996**, *35* (18), 5232–5236.
- (73) King, C. V.; Marion, A. P. The Ionization Constants of Very Weak Acids. Acetoxime, Methyl Ethyl and Diethyl Ketoximes. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66* (6), 977–980.
- (74) Jung, M. E.; Piizzi, G. Gem -Disubstituent Effect: Theoretical Basis and Synthetic Applications. *Chem. Rev.* **2005**, *105* (5), 1735–1766.

- (75) Yatsimirsky, A. K. Metal Ion Catalysis in Acyl and Phosphoryl Transfer: Transition States as Ligands. *Coord. Chem. Rev.*; **2005**, 249, 1997–2011.
- (76) Bond, P. M.; Castro, E. A.; Moodie, R. B. Kinetics of Reaction of Substituted Pyridines and Oxygen Anions with Methyl Chloroformate in Aqueous Solution. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1976**, 1, 68–72.
- (77) Gresser, M. J.; Jencks, W. P. Ester Aminolysis. Structure-Reactivity Relationships and the Rate-Determining Step in the Aminolysis of Substituted Diphenyl Carbonates. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99 (21), 6963–6970.
- (78) Kim, M. Y.; Min, S. W.; Um, I. H. Nucleophilic Substitution Reactions of Phenyl Y-Substituted-Phenyl Carbonates with Butane-2,3-Dione Monoximate and 4-Chlorophenoxide: Origin of the α -Effect. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2013**, 34 (1), 49–53.
- (79) Zueva, I. V.; Lushchekina, S. V.; Masson, P. Water Structure Changes in Oxime-Mediated Reactivation Process of Phosphorylated Human Acetylcholinesterase. *Biosci. Rep.* **2018**, 38 (3).
- (80) Bazzicalupi, C.; Bencini, A.; Berni, E.; Bianchi, A.; Fedi, V.; Fusi, V.; Giorgi, C.; Paoletti, P.; Valtancoli, B. Carboxy and Diphosphate Ester Hydrolysis by a Dizinc Complex with a New Alcohol-Pendant Macrocyclic. *Inorg. Chem.* **1999**, 38 (18), 4115–4122.
- (81) Simanenkov, Y. S.; Popov, A. F.; Prokop'eva, T. M.; Karpichev, E. A.; Savelova, V. A.; Suprun, I. P.; Bunton, C. A. Inorganic Anionic Oxygen-Containing α -Nucleophiles - Effective Acyl Group Acceptors: Hydroxylamine Ranks First among the α -Nucleophile Series. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, 38 (9), 1286–1298.
- (82) Kimura, E.; Nakamura, I.; Koike, T.; Shionoya, M.; Kodama, Y.; Ikeda, T.; Shiro, M. Carboxyester Hydrolysis Promoted by a New Zinc(II) Macrocyclic Triamine Complex with an Alkoxide Pendant: A Model Study for the Serine Alkoxide Nucleophile in Zinc Enzymes. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116 (11), 4764–4771.
- (83) Bazzicalupi, C.; Bencini, A.; Berni, E.; Bianchi, A.; Fedi, V.; Fusi, V.; Giorgi, C.; Paoletti, P.; Valtancoli, B. Carboxy and Diphosphate Ester Hydrolysis by a Dizinc Complex with a New Alcohol-Pendant Macrocyclic. *Inorg. Chem.* **1999**, 38 (18), 4115–4122.
- (84) Um, I.-H.; Bae, A.-R.; Dust, J. M. Hydrazinolysis of Aryl Cinnamates and Related Esters: The α -Effect Arises from Stabilization of Five-Membered Cyclic Transition State. *Can. J. Chem.* **2019**, 97 (1), 7–12.
- (85) Kim, M. Y.; Son, Y. J.; Um, I. H. The α -Effect in Nucleophilic Substitution Reactions of Y-Substituted-Phenyl X-Substituted-Cinnamates with Butane-2,3-Dione Monoximate. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2013**, 34 (10), 2877–2882.
- (86) Um, I.-H.; Han, J.-Y. Kinetic Study on Nucleophilic Substitution Reactions of Aryl Diphenylphosphinates with Butane-2,3-Dione Monoximate and Aryloxide Anions: Reaction Mechanism and Origin of the α -Effect. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2016**, 37 (8), 1180–1184.
- (87) Kiriukhin, M. Y.; Collins, K. D. Dynamic Hydration Numbers for Biologically Important Ions. *Biophys. Chem.* **2002**, 99 (2), 155–168.
- (88) Kozuch, S.; Martin, J. M. L. "Turning over" Definitions in Catalytic Cycles. *ACS Catalysis.*, **2012**, 2,(12), 2787–2794.
- (89) Suh, J.; Han, H. Zinc Ion-Catalyzed Ester Hydrolysis of O-Acetyl-2-Acetylpyridineketoxime: Bimolecular Participation of Hydroxozinc(II) Ion. *Bioorg. Chem.* **1984**, 12 (3), 177–187.

- (90) Tantillo, D. J.; Houk, K. N. Fidelity in Hapten Design: How Analogous Are Phosphonate Haptens to the Transition States for Alkaline Hydrolyses of Aryl Esters? **1999**, *64*, (9), 3066-3076.
- (91) B:urgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Lehn, J. M.; Wipff, G. Stereochemistry of Reaction Paths at Carbonyl Centres. *Tetrahedron* **1974**, *30* (12), 1563–1572.
- (92) Castro, E. A.; Ugarte, D.; Rojas, M. F.; Pavez, P.; Santos, J. G. Nucleophilic Substitution Reactions of Diethyl 4-Nitrophenyl Phosphate Triester: Kinetics and Mechanism. *Int. J. Chem. Kinet.* **2011**, *43* (12), 708–714.
- (93) Da Costa, C. P.; Okruszek, A.; Sigel, H. Complex Formation of Divalent Metal Ions with Uridine 5'-O-Thiomonophosphate or Methyl Thiophosphate: Comparison of Complex Stabilities with Those of the Parent Phosphate Ligands. *ChemBioChem* **2003**, *4* (7), 593–602.
- (94) Humphry, T.; Iyer, S.; Iranzo, O.; Morrow, J. R.; Richard, J. P.; Paneth, P.; Hengge, A. C. Altered Transition State for the Reaction of an RNA Model Catalyzed by a Dinuclear Zinc(II) Catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (52), 17858–17866.
- (95) Feng, G.; Tanifum, E. A.; Adams, H.; Hengge, A. C.; Williams, N. H. Mechanism and Transition State Structure of Aryl Methylphosphonate Esters Doubly Coordinated to a Dinuclear Cobalt(III) Center. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (35), 12771–12779.
- (96) Sharma, R.; Gupta, B.; Yadav, T.; Sinha, S.; Sahu, A. K.; Karpichev, Y.; Gathergood, N.; Marek, J.; Kuca, K.; Ghosh, K. K. Degradation of Organophosphate Pesticides Using Pyridinium Based Functional Surfactants. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2016**, *4* (12), 6962–6973.
- (97) Wong, P. T.; Bhattacharjee, S.; Cannon, J.; Tang, S.; Yang, K.; Bowden, S.; Varnau, V.; O'Konek, J. J.; Choi, S. K. Reactivity and Mechanism of α -Nucleophile Scaffolds as Catalytic Organophosphate Scavengers. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17* (16), 3951–3963.
- (98) Morales-Rojas, H.; Moss, R. A. Phosphorolytic Reactivity of O-Lodosylcarboxylates and Related Nucleophiles. *Chem. Rev.* **2002**, *102* (7), 2497–2521.

PAPER



Cite this: *Dalton Trans.*, 2020, **49**, 2452

Mechanistic study of carboxylic acid and phosphate ester cleavage by oximate metal complexes surpassing the limiting reactivity of highly basic free oximate anions†

José Carlos Lugo-González,  Paola Gómez-Tagle, * Marcos Flores-Alamo and Anatoly K. Yatsimirsky *

Two tridentate and one tetradentate new ligands containing the terminal oxime group separated from secondary amino and pyridine groups as additional binding sites by two or three methylene groups have been prepared. Their acid–base properties, as well as the composition and stability of their complexes with Zn(II) and Cd(II) ions, were determined by potentiometric and spectrophotometric titrations. The X-ray structure of a Cd(II) complex of a related tridentate oxime ligand previously studied in solution was determined. All oximate complexes show high reactivity in the cleavage of aryl acetates, paraoxon, parathion and 4-nitrophenyl diphenyl phosphate, with rate constants significantly surpassing the limiting rate constants observed for highly basic free oximate anions. The second-order rate constants for individual oximate complexes in solution are assigned to each ligand, metal cation and substrate. The results of the cleavage of 4-substituted phenyl acetates were analyzed in terms of Brønsted correlations with the leaving group pK_a , which demonstrated a change in the rate determining step from the nucleophilic attack to the leaving group departure upon an increase in the leaving group basicity. The zero slope of the Brønsted correlation for the nucleophilic attack indicates transition state stabilization through electrophilic assistance by the metal ion. This interpretation is supported by metal selectivity in the relative efficiency of the cleavage of paraoxon and parathion. The existence of the alpha-effect in ester cleavage by coordinated oximates is confirmed by an analysis of the Brønsted correlations with the nucleophile basicity for metal bound oximate and alkoxo or hydroxo nucleophiles. The very high reactivity of the oximate complexes of the new ligands is attributed to transition state stabilization and to the removal of the solvational imbalance of oximate anions that impedes the expected increase in the reactivity of highly basic free anions.

Received 13th December 2019,
Accepted 15th January 2020

DOI: 10.1039/c9dt04733f

rsc.li/dalton

Introduction

The cleavage of carboxylic acid and phosphate esters has been studied extensively because of their ubiquitous presence and relevant applications in diverse biological and environmental processes.¹ Recently, attention has been focused on catalytic cleavage and selectivity to substrates through the use of molecular recognition systems that mimic natural systems,² but the potential of more simple chemical systems in which the nucleophilicity of the cleavage reagent plays a

dominant role still attracts significant attention.³ Among the widely studied nucleophiles are oximate anions,⁴ a type of so-called alpha nucleophiles possessing an unshared electron pair next to the nucleophilic atom and exhibiting increased reactivity compared to “normal” nucleophiles of similar basicity. In particular, pyridyl oximes have been used as detoxifiers of cholinesterase poisoning by organophosphorus war or pesticide reagents because they promote the cleavage of the phosphorylated acetylcholinesterase (AChE) by restoring its activity when inhibited by organophosphates^{5–7} and, more recently, by carbamates also.⁸ 1-Methylpyridine-6-carbaldehyde oxime, also known as 2-PAM or pralidoxime, is the only FDA approved drug that can be administered in the case of organophosphate poisoning.⁹ Also, an FDA approved reactive skin decontamination lotion contains an active ingredient called Dekon 139—a potassium salt of 2,3-butanedione monooxime.¹⁰

Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química, 04510 Mexico City, Mexico. E-mail: pao@unam.mx, iatsimirski46@comunidad.unam.mx;

Fax: +52 55 56162010; Tel: +52 55 56223813

† Electronic supplementary information (ESI) available. CCDC 1971433. For ESI and crystallographic data in CIF or other electronic format see DOI: 10.1039/C9DT04733F

As is typical for other nucleophiles,¹¹ the reactivity of oximates increases upon an increase in their basicity, but it levels-off in aqueous solutions when the pK_a of oximes reaches values between 7 and 8.¹² This effect interpreted in terms of “solvational imbalance”, resulting from the necessity of nucleophile desolvation before a nucleophilic attack,^{13,14} poses a serious limitation on the intrinsic reactivity of oximates. For instance, with 4-nitrophenyl acetate (NPA) as a substrate, the limiting value of k_{Nu} (the second-order rate constant of the ester cleavage by the oximate anion) is about $60 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$,¹¹ but the extrapolation of the linear part of the Brønsted plot of $\log k_{Nu}$ vs. pK_a to an oxime with $pK_a = 12$, for example, predicts that it could have a much higher k_{Nu} value of about $4 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$.

Chelating molecules containing the oximate function can form metal–nitrogen bound oximate complexes displaying enhanced reactivity relative to free oximes. Initially, the favorable effect of metal coordination was attributed only to a lowering of the pK_a values of oximes,¹⁵ generating a higher fraction of oximate anions at pH below that of the pK_a of oximes, similar to the “activation” of water molecules by converting them into coordinated hydroxide anions.¹⁶ However it was later demonstrated that in contrast to the water activation when the nucleophilic reactivity of the coordinated OH^- decreases by 1 to 2 orders of magnitude in comparison with that of the free OH^- ,¹⁷ some metal oximates can surpass the reactivity of the corresponding free oximate anions.¹⁸ Recently Williams *et al.*¹⁹ discovered a similar superiority of coordinated oximates over coordinated alkoxides in phosphate diester cleavage and attributed it to the fact that in oximate complexes the coordination occurs at the donor atom that is contiguous to the reactive nucleophile while in alkoxo (and hydroxo) complexes the metal is bound directly to it.

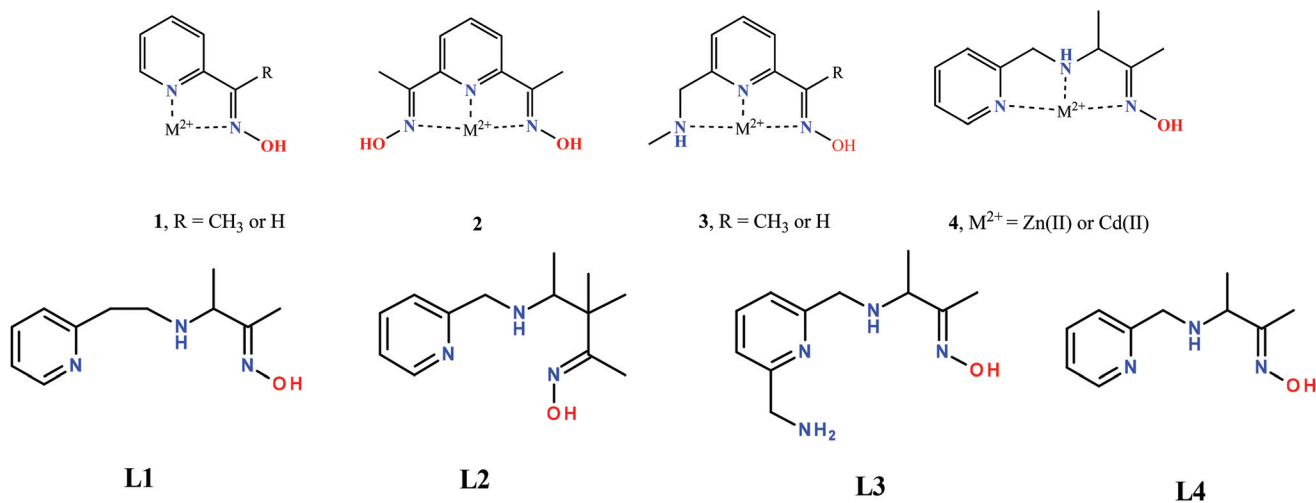
Regarding the esterolytic activity of oximate complexes, studied mostly with NPA as a substrate, Zn(II) oximate complex **1** with $R = \text{H}$ and complexes **2** and **3** ($R = \text{H}$ or CH_3) have nucleophilic reactivity that is lower than those of their respective free oximates. The Zn(II) oximate of **1** with $R = \text{CH}_3$ and the Cd(II) oximate complex **2** surpass by 10 and 4-times, respectively, the reactivity of free oximates.²⁰

Particularly strong esterase reactivity was observed for Zn(II) and Cd(II) complexes **4**, which surpassed by 2–3 orders of magnitude the reactivity of the free oximate, reaching the level of enzyme reactivity and operating in a true catalytic mode.^{21,22} Metal complexes **4** were also very efficient catalysts towards phosphate triesters and parathion. The large reactivity of these complexes was interpreted in terms of the removal of the solvation imbalance in the oximate nucleophile due to the presence of the metal cation, thus removing the limiting reactivity of the corresponding oximates with $pK_a > 8$.^{21,22}

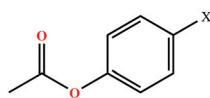
Although the structures of complexes **1–4** have much in common, their esterolytic reactivity in NPA cleavage with $M = \text{Zn(II)}$ varies in a wide range from $k_{Nu} = 2.5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ for **3** ($R = \text{H}$) to $8.7 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ for **4** and it seems that rather subtle changes in the ligand structure may cause a substantial change in the reactivity of the metal–oximate complex. For this reason, our primary intention in this work was to test the several systematic structural modifications of the most successful ligand **L4** in the hope of getting an additional insight into factors affecting the reactivity of the oximate complexes and possibly improving the esterolytic activity of such complexes in general. To this end, three new ligands **L1–L3** were prepared.

With **L1** and **L2**, the changes from five to six-membered chelate rings are implemented by increasing the number of carbon atoms between the secondary amino group and pyridine or oxime with the aim of modifying the stability and the acidity of the metal–oximate complexes. In **L3**, an additional fourth donor amine group is introduced to gain increased complex stability and to see the effect of occupation of an additional coordination site on the reactivity. Since previous studies established the highest reactivity of the complexes of **L4**, with Zn(II) and Cd(II) among the other tested divalent metal ions, only these two cations were employed in the present study.

We report here the reactivity of individual species of the metal complexes of ligands **L1–L3**, towards the cleavage of nine phenyl acetate esters (**5a–5i**) and three phosphate triesters, paraoxon, parathion, and NPDPP (**6**, **7** and **8**) based on the speciation and detailed kinetic data involving the determi-

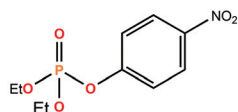


nation of the pH-rate profiles of the observed rate constants with all ligands, metal ions and substrates. The influence of the structure of the ligand is discussed and these results are analyzed and compared to get an insight into the reaction mechanism.

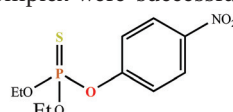


5

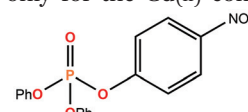
X = NO₂(a), COOH(b), Ph(c), Cl(d),
H(e), Me(f), *i*-Pr(g), *t*-Bu(h), MeO(i).



6 (Paraoxon)



7 (Parathion)



8 (NPDP)

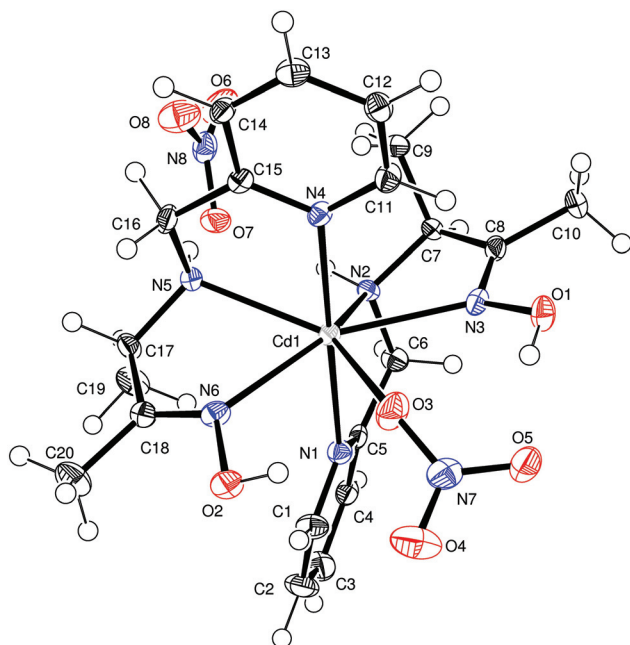


Fig. 1 Ortep drawing of [Cd(LH4)₂(NO₃)]NO₃ showing thermal ellipsoids at 50% probability level for non-H atoms.

Results and discussion

Structure and speciation

Attempts to grow X-ray diffraction suitable crystals of the complex were successful only for the Cd(II) complex of L4 of

the composition [Cd(LH)₂(NO₃)]NO₃ prepared in ethanol, Fig. 1. Although this complex is not detected by potentiometric titrations in aqueous solution, its structure is helpful for understanding the coordination mode of an oximate ligand around Cd(II).

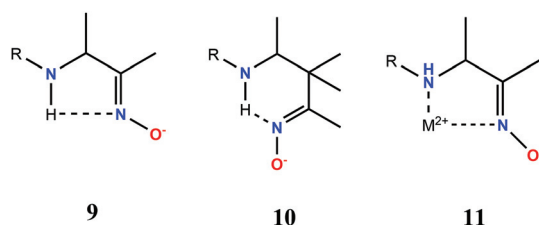
Speciation of ligands L1–L3 and their zinc(II) and cadmium(II) complexes was determined in aqueous solutions by acid–base potentiometric titrations and was additionally confirmed by spectrophotometric measurements in more diluted solutions. The obtained set of acidity (pK_a) and stability constants (log K) is summarized in Table 1, including the values of L4 for comparison.

The acid–base and coordination properties of L1–L4 agree well with those reported previously for similar ligands, particularly for the parent bidentate 2-picolylamine ligand,²³ and follow the expected chelate size effect in stability constants.^{24,25} A detailed description of the trends observed in stability and acidity constants shown in Table 1 is given in the ESI.† The pK_a values of the coordinated oximes correlate very well with the pK_a of the free ligands (ESI, Fig. 5S†), indicating that the structural changes affecting the dissociation of the oxime group in free ligands and M(II) complexes are similar.

Table 1 Stability constants (log K) and pK_a values of ligands L1–L4 and their zinc(II) and cadmium(II) metal complexes in water at 25 °C and 0.1 M ionic strength. The number in parentheses is the standard error in the last significant digit

Reaction	log K or pK _a							
	L1		L2		L3		L4	
1 HL ⇌ L [−] + H ⁺	11.73(2)		11.34(4)		12.06(3)		11.74(9)	
2 H ₂ L ⁺ ⇌ HL + H ⁺	8.00(3)		8.07(3)		9.19(3)		6.96(5)	
3 H ₃ L ²⁺ ⇌ H ₂ L ⁺ + H ⁺	3.77(3)		3.63(2)		7.07(4)		2.6(2)	
4 H ₄ L ³⁺ ⇌ H ₃ L ²⁺ + H ⁺					3.15(4)			
5 M + HL ⇌ [M(HL)]	4.3(1)	3.10(1)	5.46(2)	3.96(5)	6.10(2)	5.60(2)	5.04(5)	4.46(3)
6 [M(HL)] + HL ⇌ [M(HL) ₂]			2.9(1)				3.94(4)	
7 [M(HL)(H ₂ O) ₂] ⇌ [M(HL)(OH [−])(H ₂ O)] + H ⁺					8.00(3)		7.38(5)	
8 [M(HL)(H ₂ O) ₂] ⇌ [M(L [−])(H ₂ O) ₂] + H ⁺	7.90(5)	9.2(1)	7.20(2)	8.08(4)		10.20(3)		9.37(3)
9 [M(HL)(OH [−])(H ₂ O)] ⇌ [M(L [−])(OH [−])(H ₂ O)] + H ⁺					8.50(3)		8.2(1)	
10 [M(L [−])(H ₂ O) ₂] ⇌ [M(L [−])(OH [−])(H ₂ O)] + H ⁺	8.4(1)							
11 [M(L [−])(OH [−])(H ₂ O)] ⇌ [M(L [−])(OH [−]) ₂] + H ⁺							10.5(3)	
12 [M(HL) ₂] ⇌ [M(HL)(L [−])] + H ⁺							6.3(1)	

The basicity of the nucleophile is a very important factor affecting its reactivity; therefore, it is essential to find a reasonable interpretation of the trend in oxime pK_a values in a given set of ligands and complexes. In general terms, the coordination to a metal cation induces a significant decrease in the pK_a of the oxime group by 2 to 4 logarithmic units. The effect of Zn(II) is expectedly larger than that of Cd(II) due to its stronger Lewis acidity. The oxime moiety of the ligands **L1–L4** is structurally similar to methyl ethyl ketoxime, which has a pK_a of 12.2 at 25 °C and 0.1 M ionic strength,²⁶ which is above the pK_a values of ligands **L1–L4**. The increased acidity of the ligands can hardly be attributed to the electronic effects because the oxime fragment is bound to the rest of the molecule *via* an aliphatic carbon. Thus, an effect of stabilization of the deprotonated oximate group by intramolecular hydrogen bonding to the NH group as illustrated in structure **9** seems more plausible. The strongest acidification observed in **L2** can be attributed to a possible *gem*-dialkyl effect of the methyl groups at the intermediate carbon atom, known to stabilize cyclic structures,²⁷ see structure **10**. In the respective metal complexes, a similar cycle involves a metal ion (**11**) and the trend in the pK_a values of different ligands is therefore maintained.



The next section presents a detailed kinetic study of the estero-lytic reactivity of these complexes towards 4-substituted phenyl

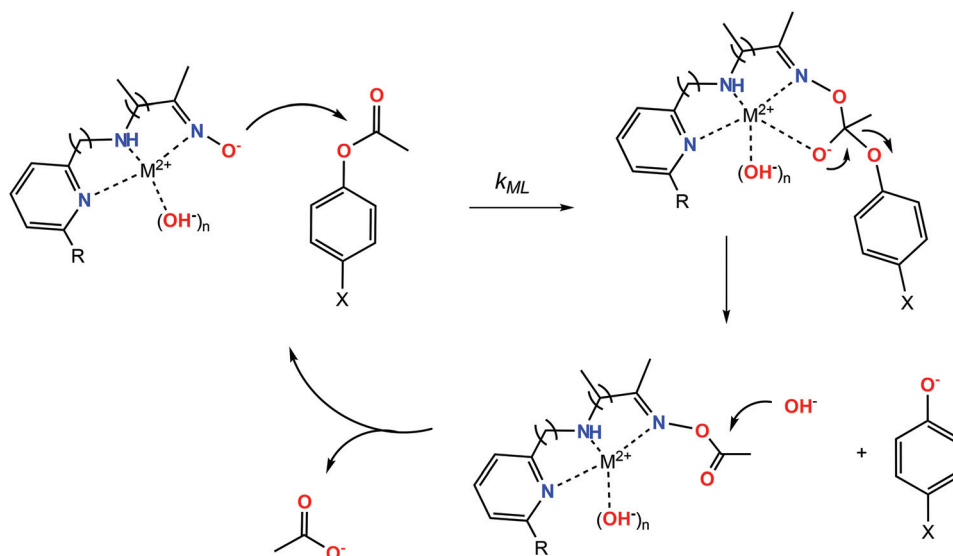
acetates **5a–5i** and phosphate triesters, paraoxon (**6**), parathion (**7**), and NPDPP (**8**).

Kinetics of the cleavage of the 4-substituted phenyl acetates

All studied reactions followed simple second-order kinetics, first-order in both the nucleophile and the substrate. Reactions with free ligands were studied under pseudo-first-order conditions by using a large excess of **L1–L3** over the substrates. In the presence of metal cations an excess of the nucleophile was not necessary because metal-oximate complexes were operating as catalysts, in accordance with the general Scheme 1, and their concentration was maintained constant, thanks to their highly efficient turnover (see below).

The rates of the catalytic reactions were strongly pH-dependent. The general trends in the rate-pH profiles were similar for all esters. As an example, Fig. 2 illustrates the complete pH-rate profiles for the cleavage of **5h** by the zinc(II) and cadmium(II) complexes of **L1–L3**. The pH-rate profile for background hydrolysis is also included to show the scale of the catalytic effect, which is up to 10^4 times in the range of pH 7–8. For example, at pH 7.4, the half-life of **5h** due to the spontaneous hydrolysis is 2.7 months, while in the presence of 0.1 mM zinc(II) oximate complexes, it reduces to 18 min for **L3** and to 1 min for **L2**.

Qualitatively, the profiles in Fig. 2 behave as expected for a reaction mechanism where the active form is the oximate complex. As the pH increases so does the reaction rate and levels-off at pH values above the pK_a of coordinated oxime (*cf.* Table 1). With more acidic Zn(II) complexes the rate increase occurs at a pH lower than that with Cd(II) and for this reason Zn(II) complexes are more active at pH around 7. The limiting values of rate constants at high pH are comparable for different ligands and for both metals; however the fraction of the bound ligands under the conditions shown in Fig. 2 is



Scheme 1 Acylation–deacylation mechanism for the cleavage of phenyl acetates.

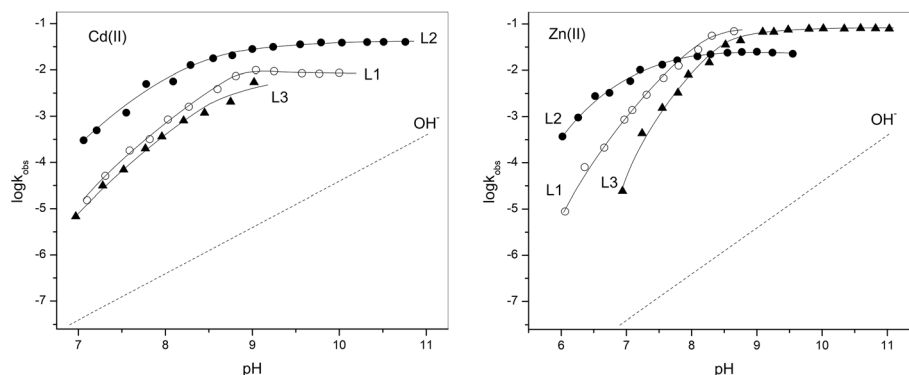


Fig. 2 pH-Rate profiles in logarithmic coordinates of k_{obs} (s^{-1}) for the cleavage of 4-*t*-Bu phenyl acetate (0.05 mM) in the presence of equimolar mixtures of zinc(II) or cadmium(II) nitrate and ligands L1–L3 (0.1 mM) in 0.1 M buffered aqueous solutions. Open circles (○) L1, solid circles (●) L2, and solid triangles (▲) L3. The dotted line is the background alkaline hydrolysis.

smaller for Cd(II) than for Zn(II) and therefore the intrinsic reactivity of Cd(II) oximate complexes should be higher (ESI Fig. 8S, 10S and 12S†). Similar reactivity of the fully deprotonated complexes indicates that the structural variations in ligands L1–L3 can be attributed mostly to the stability and acid–base properties of the complexes rather than their intrinsic reactivity.

The assignment of second-order rate constants to individual reactive species in solution was done by correlating the species distributions at variable pH with the observed rate constants for each ligand, metal cation and substrate. As a first step, the corresponding species distribution curves were superimposed with kinetic data (see the ESI† for the pH profiles of all ligands L1–L3 and substrates). The plots in Fig. 3 show, as

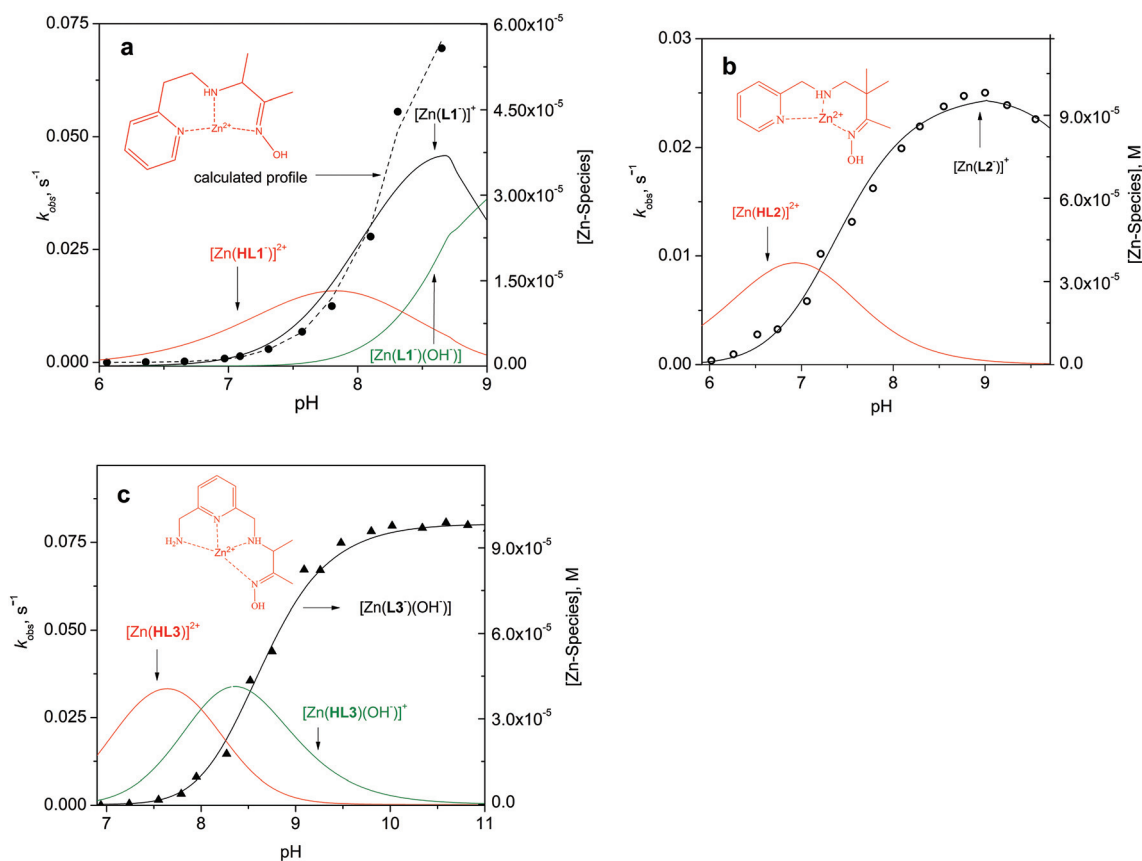


Fig. 3 pH-rate profiles (left Y-axis) of zinc complexes with ligands L1–L3 towards 5h in the presence of equimolar mixtures 0.1 mM of zinc(II) perchlorate and ligand in buffered aqueous solutions at 25 °C, superimposed with the species distributions for zinc complexes under the same conditions (right Y-axis).

an example, kinetic and species data for zinc(II) complexes with ligands **L1–L3** and **5h** as substrates. A simple inspection of Fig. 3a shows that the pH-rate profile does not correlate with the distribution of only one deprotonated complex within the whole experimental range of pH. From pH 6 to 7.7, the observed reactivity follows very well the distribution curve for $[\text{Zn}(\text{L1})]^+$, a complex where only the oxime group is deprotonated. As the pH increases above 8, the reaction rate starts to increase noticeably faster than the concentration of the $[\text{Zn}(\text{L1})]^+$ complex, which reaches the maximum and decreases above pH 8.6. At the same time, the fraction of the complex $[\text{Zn}(\text{L1})(\text{OH}^-)]$ starts to increase from pH 7.5, and evidently the trend in the observed rate constants follows the distribution curve for this species which acts as the reactive nucleophilic form of the complex at higher pH values. Hence, the observed reaction rate in the whole pH range can be presented as the sum of contributions from these two nucleophilic species, eqn (1).

$$k_{\text{obs}} = k_{\text{Zn}(\text{L1})}[\text{Zn}(\text{L1})] + k_{\text{Zn}(\text{L1})(\text{OH}^-)}[\text{Zn}(\text{L1})(\text{OH}^-)] \quad (1)$$

The numerical values of individual second-order rate constants $k_{\text{Zn}(\text{L1})}$ and $k_{\text{Zn}(\text{L1})(\text{OH}^-)}$ were calculated as the coefficients of the multiple linear regression applied to the set of k_{obs} values as a function of pairs of concentrations of the reactive species calculated at each experimental pH for given total concentrations of Zn(II) and ligands. A similar analysis of the results of the Zn(II) complex with **L2** illustrated in Fig. 3b shows a more simple behavior. In this case a single oximate complex $[\text{Zn}(\text{L2})]^+$ is formed and the k_{obs} vs. pH profile follows exactly the distribution curve for this complex. The corresponding second-order rate constant can now be calculated from a linear regression according to eqn (2). A similar situation is observed for **L3**. In this case a single reactive species correlating with the reaction rate is $[\text{Zn}(\text{L3}^-)(\text{OH}^-)]$, Fig. 3c.

$$k_{\text{obs}} = k_{\text{Zn}(\text{L2})}[\text{Zn}(\text{L2})] \quad (2)$$

In respect of the ligand **L1**, it is worth noting that the potentiometric titration does not allow one to discriminate between the formation of $[\text{Zn}(\text{L1})]^+$ or $[\text{Zn}(\text{HL1})(\text{OH}^-)]^+$ species because they differ just by the presence of one water molecule, but correspond to deprotonation of either coordinated oxime or water in the $[\text{Zn}(\text{HL1})]^{2+}$ complex. The assignment of the first deprotonation to the oxime group rather than to a coordinated water molecule is based on the fact that zinc(II) coordinated hydroxide anions possess very low nucleophilic reactivity towards phenyl acetates; even considering the largest reported rate constant so far, about $1 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ for NPA cleavage by a Zn(II) hydroxocomplex,²⁸ the k_{obs} value under the conditions shown in Fig. 3a would be less than $3 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$, becoming undetectably small in comparison with the observed values of about 0.01 s^{-1} . A similar ambiguity exists for **L3**: the species $[\text{Zn}(\text{HL3})(\text{OH})]^+$ in fact could be $[\text{Zn}(\text{L3})]^+$, but the absence of noticeable reactivity associated with the formation of this species (Fig. 3c) indicates that this is a hydroxo rather than an oximate complex. Subsequent deprotonation of the co-

ordinated oxime affording the hydroxo-oximate complex $[\text{Zn}(\text{L3}^-)(\text{OH}^-)]$ is accompanied by a strong increase in the reaction rate correlating very well with the concentration of this single species.

The pH-rate profiles of Cd(II) complexes with ligands **L1** to **L3** towards **5h** are shown in Fig. 4. Evidently in all these cases, the observed reactivity correlates with only one species, which is considered to be $[\text{CdL}]^+$. In fact, as in the case of Zn(II), this species is indistinguishable with $[\text{Cd}(\text{HL})(\text{OH})]^+$, but a high esterolytic reactivity confirms that the deprotonation of $[\text{CdHL}]^+$ must be assigned to the oxime group.

Table 2 gives the complete collected set of the calculated rate constants for **L1–L3** systems and Fig. 5 shows the results of the coordinates of a Brønsted correlation, as plots of logarithms of rate constants vs. the $\text{p}K_{\text{a}}$ values of the conjugate acids of the leaving aryloxy anions; these plots also allow a better visualization of the reactivity trends. Fig. 5 includes the previously reported results of **L4** (Fig. 5d) for comparative purposes.

The slopes of Brønsted correlations (β_{lg} values) obtained with aryl carboxylates have characteristic values for a particular rate-determinant step (r.d.s.).²⁹ When the r.d.s. is the nucleophilic attack, the β_{lg} values are in the interval $-0.2 > \beta_{\text{lg}} > -0.4$, while the values of $-0.9 > \beta_{\text{lg}} > -1.3$ are found when the r.d.s. is the leaving group departure; the intermediate β_{lg} values are typical of reactions proceeding through a concerted mechanism. The alkaline hydrolysis (Fig. 5a, open circles) demonstrates a simple linear dependence of $\log k_{\text{Nu}}$ vs. $\text{p}K_{\text{a}}$ of the leaving group with the slope of -0.42 ± 0.03 typical of the rate-determining nucleophilic attack. A negative deviation for the point for the negatively charged substrate **5b** can be explained by the electrostatic repulsion with the anionic nucleophile. The leaving group effects in oximolysis of aryl carboxylates were studied previously for the reactions of the substituted phenyl benzoates,³⁰ carbonates³¹ and cinnamates³² with butane-2,3-dione monoximate. The results were analyzed in terms of Hammett and Brønsted correlations and it was concluded that in all cases the oximolysis proceeded through a concerted mechanism. However, with free oximate anions **L1–L4** we observe non-linear plots of $\log k_{\text{Nu}}$ vs. $\text{p}K_{\text{a}}$ of the leaving group with the slope increasing for more basic leaving groups (Fig. 5a–d, black symbols). The Brønsted plots of this type are interpreted as an indication of a change of r.d.s. from a nucleophilic attack for “good” low basic leaving groups to the leaving group departure for “poor” highly basic leaving groups in terms of Scheme 2.

It follows from Scheme 2 that under steady-state conditions the expression for the observed second-order rate constant k_{Nu} can be given in the form of eqn (3).

$$k_{\text{Nu}} = k_1 k_2 / (k_{-1} + k_2) \quad (3)$$

The type of r.d.s. depends on the relative values of k_2 and k_{-1} : when $k_2 \gg k_{-1}$, the observed rate constant $k_{\text{Nu}} = k_1$ and the rate-determining step is the nucleophilic attack; when $k_2 \ll$

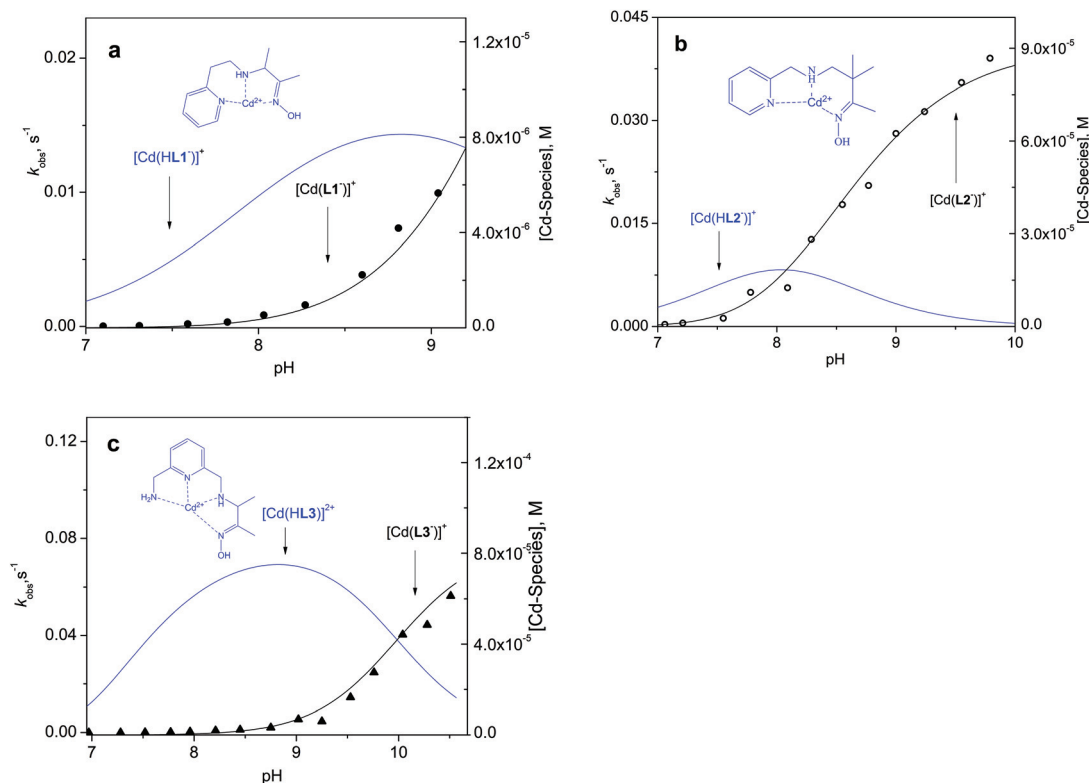


Fig. 4 pH-rate profiles (left Y-axis) of cadmium(II) complexes with ligands L1–L3 towards 5h in the presence of equimolar mixtures of 0.01 mM of cadmium(II) nitrate and ligand in buffered aqueous solutions at 25 °C, superimposed with the species distributions for cadmium(II) complexes under the same conditions (right Y-axis).

Table 2 Logarithms of the second order rate constants ($M^{-1} s^{-1}$) for the cleavage of 4-substituted phenyl acetates. The number in parentheses is the standard error in the last significant digit

Species	<i>p</i> -NO ₂	<i>p</i> -COO ⁻	<i>p</i> -Cl	<i>p</i> -Ph	H	<i>p</i> -Me	<i>p</i> -Iso	<i>p</i> -Tert	<i>p</i> -MeO
OH ⁻	1.15(1)	0.041(4)	0.20(1)	-0.018(1)	-0.06(1)	-0.174(1)	-0.20(1)	-0.21(3)	-0.26(2)
L1 ⁻	1.83(3)	1.19(1)	1.23(8)	1.16(3)	0.72(9)	0.70(2)	0.67(2)	0.57(6)	0.56(2)
[Zn(L1 ⁻) ⁺	3.58(10)	3.55(20)	3.18(11)	3.33(2)	2.60(4)	2.62(2)	2.81(14)	2.61(11)	2.65(3)
[Zn(L1 ⁻)(OH ⁻)]	4.30(4)	4.23(1)	3.87(4)	3.91(1)	3.18(1)	3.06(1)	3.05(8)	3.17(3)	3.053(3)
[Cd(L1 ⁻) ⁺	4.37(1)	4.34(1)	3.99(1)	3.93(1)	3.43(2)	3.41(2)	3.34(1)	3.28(1)	3.20(3)
L2 ⁻	1.68(4)	1.08(7)	1.11(7)	1.02(4)	0.85(6)	0.83(6)	0.82(6)	0.79(7)	0.77(7)
[Zn(L2 ⁻)]	3.34(1)	3.29(1)	3.12(1)	2.93(1)	2.69(1)	2.51(1)	2.46(1)	2.40(1)	2.42(1)
[Cd(L2 ⁻) ⁺	3.72(1)	3.68(1)	3.48(1)	3.28(1)	3.02(1)	2.89(1)	2.77(1)	2.66(1)	2.59(1)
L3 ⁻	1.81(9)	1.18(3)	1.31(6)	1.16(8)	1.02(9)	0.94(9)	0.93(4)	0.90(5)	0.85(6)
[Zn(L3 ⁻)(OH ⁻)]	3.90(1)	3.77(1)	3.57(1)	3.41(1)	3.21(1)	3.18(1)	2.99(1)	2.92(1)	2.89(1)
[Cd(L3 ⁻) ⁺	3.93(1)	3.79(1)	3.60(2)	3.44(1)	3.25(1)	3.24(1)	3.06(1)	3.0(1)	2.99(1)

k_{-1} , the first step is a fast equilibrium, $k_{Nu} = k_2(k_1/k_{-1})$ and the rate-determining step is the leaving group departure.

The Brønsted profiles for all four ligands have similar shapes and their quantitative analysis has been performed by using the empirical eqn (4) originally derived for the variation of the nucleophile,³³ but it is also equally applicable for the leaving group variation.³⁴ In eqn (4) the slope β_1 corresponds to the rate-determining nucleophilic attack and the slope β_2 corresponds to the rate-determining leaving group departure, while k_{Nu}^0 and pK^0 refer to a hypothetical situation when $k_2 = k_{-1}$. This situation should be expected when the entering

nucleophile and the leaving group have similar pK_a values, *i.e.* when both show a similar tendency to leave from the tetrahedral intermediate with the respective rate constants k_{-1} and k_2 .

$$\log k_{Nu}/k^0 = \beta_2(pK_a - pK_a^0) - \log \left[\frac{1 + 10^{(\beta_2 - \beta_1)(pK_a - pK_a^0)}}{2} \right] \quad (4)$$

As an example, the fitting of the results for L1 to eqn (4) is illustrated in Fig. 6a which gives the following parameters: $\beta_1 = -0.23$, $\beta_2 = -1.39$, $pK^0 = 10.03$ and $\log k^0 = 0.86$. Both β_1 and β_2

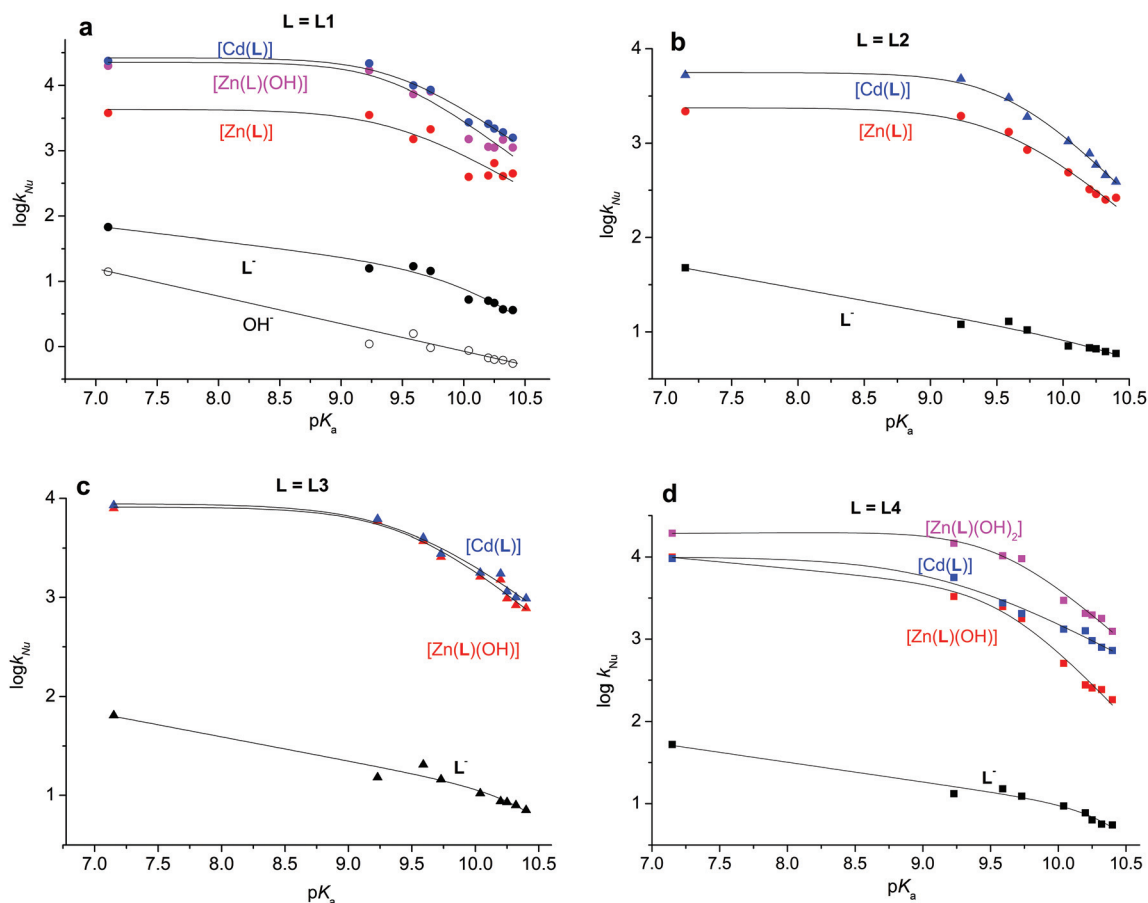
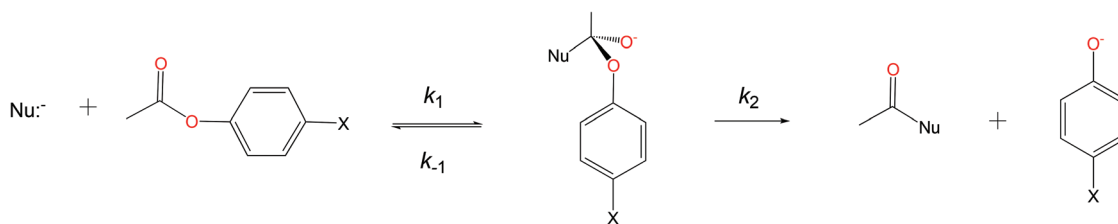


Fig. 5 Brønsted-type plots for L1–L4 systems, $\log k$ ($M^{-1} s^{-1}$) vs. pK_a of 4-substituted phenols (the leaving groups in the cleavage of 5a–5i). The second-order constants k ($M^{-1} s^{-1}$) are from Table 2.



Scheme 2 Addition–elimination mechanism for the ester cleavage. The nucleophilic addition to the carbonyl occurs with a rate constant k_1 to yield the tetrahedral intermediate which undergoes dissociation to products or reactants with rate constants k_2 or k_{-1} respectively.

have typical values for the respective r.d.s., but pK_a^0 is significantly below the pK_a 11.73 of L1. The calculated β_1 values for all four oxime ligands are within the range of -0.23 to -0.25 ; β_2 values range from -1.2 to -2.1 and pK_a^0 from 10.0 to 11.0. Thus in all cases the change in the r.d.s. takes place with the leaving group still less basic than the nucleophile. In fact all leaving groups in 5 are at least one order of magnitude less basic than the attacking nucleophile and the change of r.d.s. to the rate-determining leaving group expulsion should not occur. The Hammett plots for all four oximates were too scattered for a meaningful analysis.

If non-linear plots in Fig. 5 and 6a really reflect the change in r.d.s., the corresponding Brønsted plots for $\log k_{Nu}$ vs. pK_a of the nucleophile should also be non-linear, changing the slope at pK_a close to pK_a^0 . Fig. 6b shows such plots for two esters: 5a and 5e with leaving group pK_a values 7.14 and 10.04 respectively. They are non-linear and the fitting to the eqn (4) predicts pK_a^0 values of 7.9 and 11.3 respectively. Thus we again observe the r.d.s. change when the basicity of the nucleophile is *ca.* one order of magnitude larger than that of the leaving group. However, the non-linearity of the plots like that in Fig. 6b is attributed to a solvational imbalance effect rather

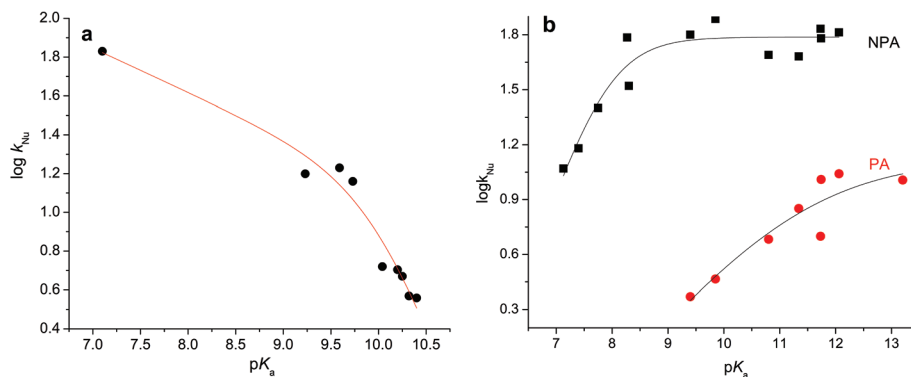


Fig. 6 (a) Brønsted plot ($\log k_{\text{Nu}}$ vs. $\text{p}K_{\text{a}}$) for the cleavage of 5a–5i by L1 and its fitting to eqn (4). (b) Brønsted plot for the oxymolysis of 5a (NPA) and 5e (PA) and their fitting to eqn (4).

than the change in r.d.s., and this interpretation has been convincingly supported by a thorough study of solvent effects on oximate reactivity.^{13,35} Importantly, our study of the leaving group effect is performed with strongly basic oximate anions, the least basic of which is L2 ($\text{p}K_{\text{a}}$ 11.34), while the reported kinetic studies employ mostly much less basic anions as 2,3-butanedione monoximate ($\text{p}K_{\text{a}}$ 9.32). The degree of solvational imbalance must be higher for more basic nucleophiles and this is the most probable reason for the above described inconsistency in the values of $\text{p}K_{\text{a}}^{\circ}$ and the actual $\text{p}K_{\text{a}}$ values for oximate nucleophiles. A detailed study of this aspect is however beyond the scope of this paper.

As is evident from Table 2 and Fig. 5, the coordination of oximate ligands to Zn(II) or Cd(II) cations enhances their esterase reactivity by one to three orders of magnitude. The behavior of Zn(II) complexes is complicated by a concomitant deprotonation of coordinated water molecules. It occurs both before and after deprotonation of the oxime group, and when the oximate complex undergoes subsequent water deprotonation ($[\text{Zn}(\text{HL1})]^{2+}$ to $[\text{Zn}(\text{HL1})(\text{OH}^-)]^+$ and $[\text{Zn}(\text{L4}^-)(\text{OH}^-)]$ to $[\text{Zn}(\text{L4})(\text{OH})_2]^-$), the appearance of an additional hydroxo ligand enhances the reactivity by up to one order of magnitude. It is impossible to estimate the effect of the hydroxo ligand which is already present in the complex before deprotonation of the oxime group, but probably it also induces an increased reactivity. In favor of this speaks the fact that the complexes $[\text{Zn}(\text{L3}^-)(\text{OH}^-)]$ and $[\text{Zn}(\text{L4}^-)(\text{OH}^-)]$ are significantly more reactive than those that lack the hydroxo ligands $[\text{Zn}(\text{L1}^-)]^+$ and $[\text{Zn}(\text{L2}^-)]^+$. A similar effect was observed in the esterolytic reactivity of a dizinc complex with an alcohol-pendant macrocycle³⁶ and it was attributed to a weakening of the metal-alkoxide bond and making the coordinated alkoxide a stronger base and a stronger nucleophile. A similar explanation can also be valid in our case. To prove that increased basicity enhances the reactivity of coordinated oximates, we analyzed the k_{Nu} values of the oximate complexes of both metals in which the hydroxo ligand is absent as a function of $\text{p}K_{\text{a}}$ of the oxime group, Fig. 7. Evidently the reactivity grows linearly with the basicity for all ligands besides L3, with both the most and the least reactive

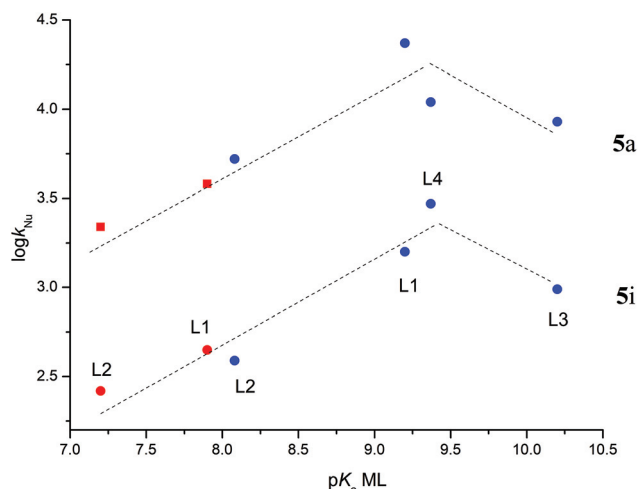


Fig. 7 Brønsted plots ($\log k_{\text{Nu}}$ vs. $\text{p}K_{\text{a}}$ ML) for the cleavage of 5a and 5i by $[\text{Cd}(\text{L}^-)]^+$ (blue symbols) and $[\text{Zn}(\text{L}^-)]^+$ without a hydroxo ligand (red symbols).

esters 5a and 5i. It follows from Fig. 7 that the structural variations in ligands L1, L2 and L4 affect the reactivity of their metal complexes mostly by changing the basicity of the coordinated oximate. The presence of an additional amino group in L3 has a negative effect, indicating the necessity of a sufficient number of free coordination sites for high reactivity.

The Brønsted plots for the metal complexes have a much more pronounced curvature than those for the free ligands (Fig. 5). The fitting of these plots to eqn (4), illustrated with the results of complex $[\text{Cd}(\text{L1})]^+$ in Fig. 8a, gives very small β_1 values, close to zero in limits of uncertainty; β_2 values are in the range of -1.0 to -1.5 , and $\text{p}K_{\text{a}}^{\circ}$ values are in the range of 9.1–9.7. The $\text{p}K_{\text{a}}$ values of the coordinated oximes are much lower than those of the free ligands and are within the range of the $\text{p}K_{\text{a}}$ values of the conjugated acids of the leaving groups. Therefore the change in r.d.s. seems more reasonable in this case. Using the procedure described in ref. 34 we calculated from the plots of the type shown in Fig. 8a the individual

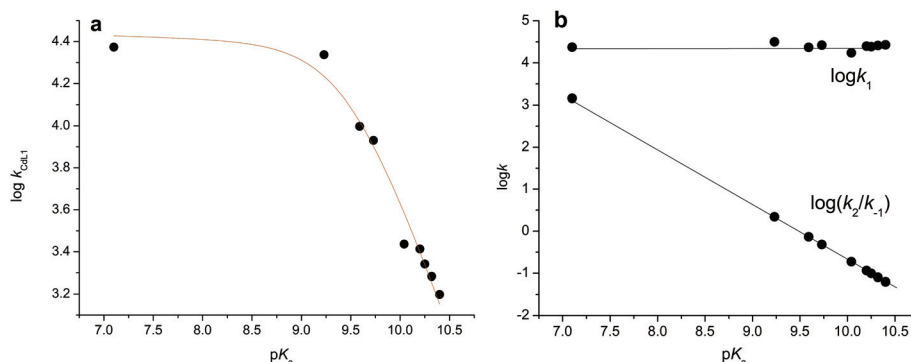
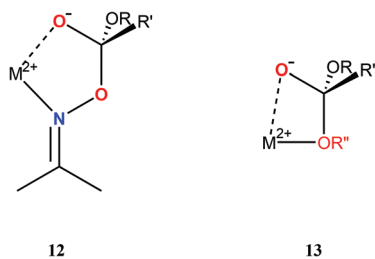


Fig. 8 (a) Brønsted plot ($\log k_{\text{Nu}}$ vs. $\text{p}K_{\text{a}}$) for the cleavage of 5a–5i by $[\text{Cd}(\text{L1}^-)]^+$ and its fitting to eqn (4). (b) Plot of $\log k_1$ and $\log(k_2/k_{-1})$ vs. leaving group $\text{p}K_{\text{a}}$ showing the kinetic contributions to $\log k_{\text{Nu}}$.

values of k_1 and k_2/k_{-1} for each ester and for all complexes. An example of the plots of $\log k_1$ and $\log(k_2/k_{-1})$ vs. the leaving group $\text{p}K_{\text{a}}$ for $[\text{Cd}(\text{L1}^-)]^+$ is shown in Fig. 8b. Similar plots were obtained for other complexes. In all cases the ratio k_2/k_{-1} logically decreases for more basic leaving groups due to an increase in the activation barrier for the departure of the leaving group, but the k_1 is completely independent of the leaving group basicity in agreement with a very small β_1 value. This means that the energetically unfavorable repulsion of the negative charge on the carbonyl group of the substrate developed during the nucleophilic attack (see Scheme 2) by progressively more basic leaving groups, which should give β_1 about -0.4 , is compensated by a favorable interaction with an electrophilic center, apparently the coordinated metal ion. Thus, the transition state of the nucleophilic attack by the metal complex can be represented schematically by structure 12. This electrophilic assistance to the nucleophilic attack by the oximate obviously contributes to the overall “activation” of the oximate, making it more reactive than the free anion.



To place this effect in a more general context, let us compare the Brønsted plots for the cleavage of 5a (NPA) (the only substrate for which extensive data are available in the literature) by free (Ox^-) and metal-bound ($\text{M}(\text{Ox})$) oximates including all present and a majority of previously reported relevant results, Fig. 9. The points for the mixed oximato-hydroxo complexes of $[\text{Zn}(\text{L1}^-)(\text{OH}^-)]$ and $[\text{Zn}(\text{L4}^-)(\text{OH}^-)_2]^-$, in which water deprotonation occurs after oxime deprotonation (green circles), are placed at $\text{p}K_{\text{a}}$ 8.40 and 10.5 corresponding to water deprotonation in order to reflect the fact that the real basicity of the oximate groups in these species should be higher than that

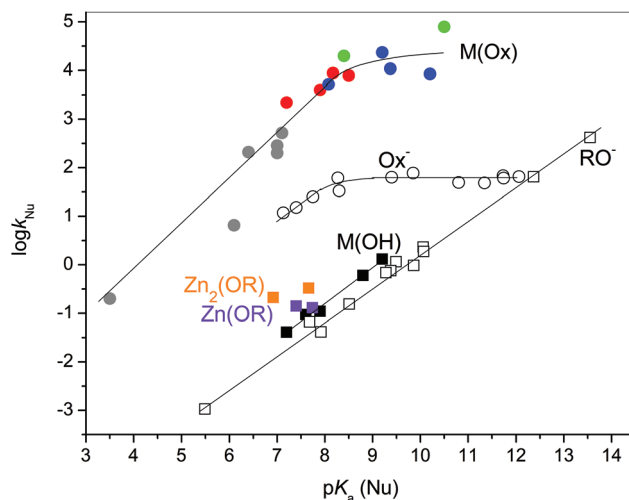


Fig. 9 Brønsted plots for the cleavage of 5a (NPA) by free oximates Ox^- (black open circles),^{12a} substituted phenolates and alkoxides RO^- (black open squares),^{12a} metal hydroxo complexes $\text{M}(\text{OH})$ (black solid squares),^{11,12a,37} zinc alkoxide complexes $\text{Zn}(\text{OR})$ (purple solid squares),³⁸ $\text{Zn}_2(\text{OR})$ (orange solid squares).³⁶ Metal-oximate complexes $\text{M}(\text{Ox})$: taken from the literature (gray circles),^{18,20} zinc and cadmium complexes of L1-L4 (red and blue circles respectively), $[\text{Zn}(\text{L1}^-)(\text{OH})^-]$ and $[\text{Zn}(\text{L4}^-)(\text{OH})_2]^-$ (green circles) this work.

corresponding to their respective $\text{p}K_{\text{a}}$ 7.90 and 8.17 determined in the absence of hydroxo ligands.

It seems that the profile of $\text{M}(\text{Ox})$ tends to level-off at k_{Nu} between 10^4 - and $10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ for highly basic complexes as is observed for free oximates at k_{Nu} about $10^2 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (cf. solid and open circles). However, this fact needs to be clarified in the future because of uncertainty in the $\text{p}K_{\text{a}}$ of oxime groups in mixed hydroxo complexes and the possible inhibitory effect of the amino group in the complexes $[\text{M}(\text{L3}^-)]$. Independent of this, it is clear that the effect of metal coordination on the oximate reactivity is significantly smaller for oximes with $\text{p}K_{\text{a}}$ values below 8 than for more basic oximates which suffer from the solvational imbalance effect. We believe that for low basic oximates the activation effect by metal cations consists only in the stabilization of the transition state illustrated in structure

12, but for highly basic oximates, the metal cation additionally plays its role inducing a change in solvation of the coordinated group removing the solvational imbalance effect.

An interesting point is whether metal oximate complexes demonstrate the alpha-effect. For free oximates the alpha-effect is evident as a positive deviation of their reactivity from the Brønsted plot of $\log k_{\text{Nu}}$ vs. $\text{p}K_{\text{a}}$ for a series of related normal nucleophiles, *i.e.* RO^- anions (see Fig. 9, open squares (RO^-) vs. open circles (Ox^-)). For making respective comparisons in the case of coordinated oximates, one needs to construct the Brønsted plot for coordinated RO^- anions. The data are scarce for these comparisons and cover only a narrow range of $\text{p}K_{\text{a}}$. The available results for $\text{Zn}(\text{II})$ complexes are shown in Fig. 9 as purple squares for mononuclear and orange squares for dinuclear complexes. The results of the more extensively studied metal hydroxo complexes are shown as black squares. Evidently the reactivity of the coordinated hydroxide and alkoxide anions are very close and are only slightly above the reactivity of the free alkoxide anions. The small activation effect of the metal ions for the alkoxide and hydroxide anions may be attributed to an inefficient transition state stabilization in the strained four-membered cycle 13. It is worth noting that the activation effect is higher in binuclear complexes (orange squares) where the electrophilic assistance can be provided by a second metal ion without the need for forming a strained cyclic structure. Thus, one may conclude that the coordinated oximates indeed demonstrate a large alpha-effect in comparison with the coordinated alkoxide or hydroxide anions and the nature of this effect is reminiscent of that established for the hydrazine or hydroxylamine nucleophiles which involves the stabilization of a five-membered cyclic transition state with electrophilic assistance from the NH group.³⁹

Turnover numbers

An important characteristic of **L1–L4** oximate metal complexes is that they operate in a catalytic mode, which means the acylated nucleophile is regenerated to reenter the catalytic cycle, Scheme 1. The turnover numbers (TON) of the cleavage of esters 5a–5i by zinc(II) and cadmium(II) complexes of **L1–L4** were measured with a 100-fold substrate excess over the oximate ligand as the maximum number of equivalents of the product released per one mole of the catalyst until it stops working.⁴⁰ Kinetic curves for the cleavage of 1 mM 4-MeO phenyl acetate (5i) by 0.01 mM **L1–L4** in the presence of 0.01 mM zinc(II) perchlorate at pH 9 used for the estimation of TON are shown in Fig. 10 (the results of various pH are shown in the ESI Fig. 13S–21S†).

The highest TON of 97 corresponding to the practically complete conversion of the substrate is observed for $\text{Zn}(\text{L3})$, the complex possessing the highest stability. Lower, but a still large TON of 65 is observed for $\text{Zn}(\text{L4})$, but the complexes $\text{Zn}(\text{L1})$ and $\text{Zn}(\text{L2})$ have low TON values between 7 and 9. The incomplete hydrolysis of the ester obviously reflexes the catalyst degradation during the catalytic cycles, which occurs rather rapidly in just 5 min for $\text{Zn}(\text{L1})$ and $\text{Zn}(\text{L2})$. We did not

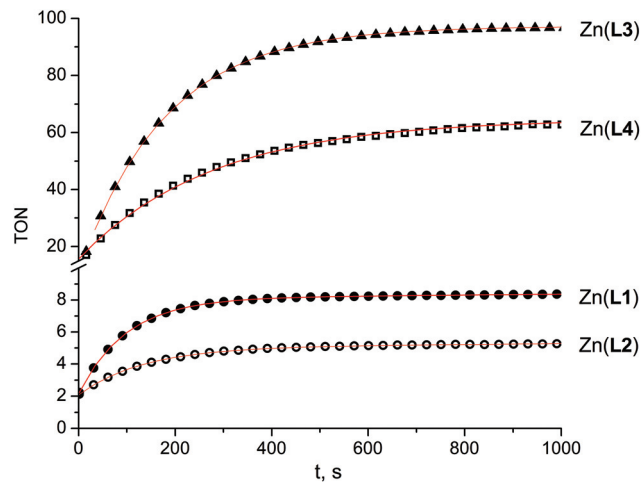


Fig. 10 Equivalents of 4-MeO-phenol released during the cleavage of 5i (1 mM) in the presence of equimolar mixtures of zinc(II) perchlorate and ligands **L1–L4** (0.01 mM) in buffered aqueous solutions at 25 °C. Continuous curves are the fittings to the integral first order kinetics.

observe however any degradation of these complexes in the titration experiments for much longer periods of time. A possible explanation of instability of these complexes in the presence of the large excess of a substrate is a strongly reduced stability of the complex, with the O-acylated ligand losing the negative charge on the oxime group. As a result, the acylation induces the complex dissociation and the free Zn^{2+} cation suffers irreversible transformation into a polymeric hydroxide.⁴¹ In line with this explanation, the highest TON is observed with tetradentate **L3**, which forms the most stable complex with $\text{Zn}(\text{II})$.

Kinetics of the cleavage of phosphate triesters

In general, phosphate triesters are more resistant to alkaline hydrolysis in water than phenyl acetates, unless they are activated by strong electron accepting groups. Previously, we reported the catalytic effect of zinc(II) and cadmium(II) complexes of **L4**, $[\text{Zn}(\text{L4})(\text{OH})]$ and $[\text{Cd}(\text{L4})]$, in the hydrolysis of the environmentally important triesters paraoxon, parathion and a model substrate NPDPP.²¹ The second order rate constants for the cleavage of these substrates by the oximate anions of **L1–L4** as well as their zinc(II) and cadmium(II) complexes are shown in Table 3. All rate constants for individual species were calculated from the pH-rate profiles in combination with species distribution diagrams in the same way as described above for the phenyl acetates 5a–5i.

The oximolysis of phosphate triesters also displays a non-linear Brønsted plot of $\log k_{\text{Nu}}$ vs. $\text{p}K_{\text{a}}$ of the nucleophile, with the leveling-off at large $\text{p}K_{\text{a}}$ values attributed to solvational imbalance.⁴² Particularly for paraoxon, k_{Nu} becomes independent of the basicity of the oxime when $\text{p}K_{\text{a}}$ surpasses 8 with a limiting value of about $0.01 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ at 25 °C.⁴³ Thus, the oxime ligands **L1–L4** belong to the group of nucleophiles with limiting reactivity. They have about 4-fold and 8-fold enhanced

Table 3 Second-order rate constants ($k \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$) and rate enhancements $k_{\text{ML}}/k_{\text{L}}$ for the cleavage of triester phosphates by the zinc(II) and cadmium(II) complexes of L1–L4^b. The number in parentheses is the standard error in the last significant digit

Species	Paraoxon ^c		Parathion ^c		NPDPP ^d	
	$k \text{ (M}^{-1} \text{ s}^{-1}\text{)}$	$k_{\text{ML}}/k_{\text{L}}$	$k \text{ (M}^{-1} \text{ s}^{-1}\text{)}$	$k_{\text{ML}}/k_{\text{L}}$	$k \text{ (M}^{-1} \text{ s}^{-1}\text{)}$	$k_{\text{ML}}/k_{\text{L}}$
OH ⁻	0.008(2)		0.000250(3)		0.22(2)	
L1 ⁻	0.025(2)		0.0017(2)		0.31(3)	
[Cd(L1 ⁻)] ⁺	0.64(1)	26	0.89(1)	524	28(1)	90
[Zn(L1 ⁻)] ⁺	0.35(3)	14	0.047(2)	28	46(3)	145
[Zn(L1 ⁻)(OH ⁻)]	0.45(2)	18	0.062(1)	36	68(2)	220
L2 ⁻	0.026(1)		0.0018(2)		0.33(1)	
[Cd(L2 ⁻)] ⁺	1.62(3)	62	0.93(1)	517	25(1)	76
[Zn(L2 ⁻)] ⁺	0.43(1)	17	0.071(1)	39	92(1)	280
L3 ⁻	0.032(3)		0.0023(2)		0.40(2)	
[Cd(L3 ⁻)] ⁺	1.51(3)	47	1.02(1)	443	26(0.5)	65
[Zn(L3 ⁻)(OH ⁻)]	1.44(1)	45	0.253(1)	110	84(1)	210
L4 ⁻	0.028(1)		0.0019(2)		0.35(3)	
[Cd(L4 ⁻)] ⁺	1.4(1)	50	0.95(2)	500	22(1)	63
[Zn(L4 ⁻)(OH ⁻)]	0.11(2)	4	0.048(3)	25	18(2)	50
[Zn(L4 ⁻)(OH ⁻) ₂] ⁻	0.4(1)	14	0.13(1)	67	120(10)	340

^a Rate enhancements refer to the ratio of the second-order constants of metal oximates and free oximates L1–L4. ^b k_{OH} values and data for L4 and their zinc(II) and cadmium(II) complexes were taken from ref. 23. ^c Solutions for kinetic measurements contained 2% acetonitrile v/v in water. ^d Solutions for kinetic measurements contained 4% of 1,4-dioxane v/v in water.

reactivity compared with hydroxide ions for paraoxon and parathion, respectively, Table 3. The existence of the alpha-effect for free ligands can be deduced from their *ca.* 80 times higher reactivity in comparison with the phenolate anions of similar basicity.⁴⁴ The coordination of L1–L4 with Zn(II) and Cd(II) further enhances k_{Nu} by 10–500 times and a part of this effect should be due to the removal of solvational imbalance. However, the metal selectivity of the enhancement effects for paraoxon and parathion indicates that the principal role of the metal ion should be the transition state stabilization analogous to 12.

Fig. 11 shows the rate enhancement induced by the metal coordination ($k_{\text{ML}}/k_{\text{L}}$) for paraoxon and parathion as a function

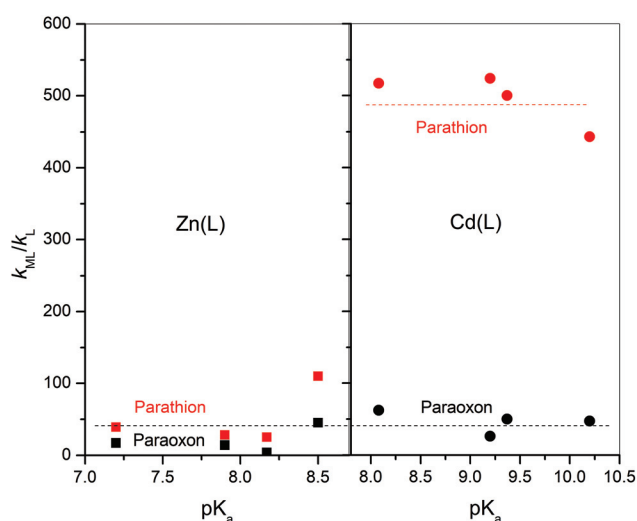


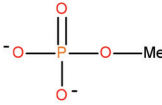
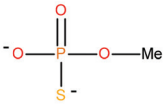
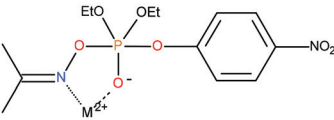
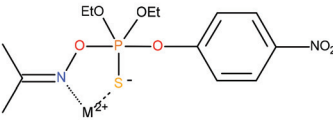
Fig. 11 Catalytic effects $k_{\text{ML}}/k_{\text{L}}$ for the cleavage of paraoxon (6) and parathion (7) as a function of the $\text{p}K_{\text{a}}$ of the zinc and cadmium oximate complexes.

tion of $\text{p}K_{\text{a}}$ of the complex. One can see that in contrast to acetates as substrates, the reactivity of the complexes with phosphate esters is independent of their basicity (*cf.* Fig. 7 and 11). In general, Cd(II) produces a slightly larger acceleration effect with paraoxon than Zn(II), but with parathion the effect of Cd(II) is much higher than that of Zn(II), and for both cations the effect with parathion is larger than with paraoxon.

These tendencies correlate very well with the stabilities of the Zn(II) and Cd(II) complexes with methyl phosphate and methyl thiophosphate,⁴⁵ which could be considered crude transition state models for hydrolytic reactions.^{46,47} Chart 1 shows the reported stability constants together with postulated transition state structures and observed enhancement effects, which demonstrate clear parallels between equilibrium and rate data and the feasibility of the cyclic transition state for metal promoted reactions.

The behavior of NPDPP should be similar to that of paraoxon besides the higher total reactivity of NPDPP due to the presence of electron accepting phenyl groups. We observe with this substrate a similar enhancement effect of Cd(II) in the range of 60–90 times as in the case of paraoxon, but a significantly improved efficiency of Zn(II) which induces the enhancement effects in the range of 50–300 times (Table 3).

The determination of TON for paraoxon cleavage gave the value about unity with all complexes demonstrating that in contrast to the cleavage of ester substrates it is not catalytic. This is not surprising because the chemical transformation of O-phosphorylated oximes is a complex process sometimes accompanied by the degradation of the oxime molecule, and the catalytic mode of paraoxon cleavage is rarely observed with oximates.⁴⁸ At the same time, as stoichiometric cleavage agents, the complexes of L1–L4 are among the most effective detoxificants. For instance, the less basic $[\text{Zn}(\text{L2}^-)]^+$ complex

			
Zn ²⁺	logK ^a =	2.22	2.34
Cd ²⁺	logK ^a =	2.52	4.50
			
Zn ²⁺	k _{ML} /k _L =	4 - 45	25 - 110
Cd ²⁺	k _{ML} /k _L =	26 - 62	440 - 520

^a) Logarithms of stability constants from reference 45.

Chart 1

cleaves paraoxon at pH 8 and 25 °C with the second-order observed rate constant 0.37 M⁻¹ s⁻¹ that is 100 times larger than the rate constant reported for the commercial detoxicant Dekon-139 (0.0037 M⁻¹ s⁻¹) at pH 10.5 and 37 °C.¹⁰ In an extensive compilation of kinetic data for the paraoxon cleavage by nucleophilic reactants,⁴⁸ authors cite as the most powerful system at pH 8 the 0.02 M iodozobenzoate in the presence of a 0.02 M cationic surfactant, which reduces the paraoxon half-life to 180 s. At the same concentration and pH [Zn(L2⁻)]⁺ reduces the paraoxon half-life to 95 s and it does not need a surfactant additive. The same iodozobenzoate system at pH 9, however, reduces the half-life of parathion to 230 s.⁴⁹ At the same concentration and pH [Cd(L2⁻)]⁺ reduces it to 40 s.

From these comparisons it is evident that from a practical standpoint Zn(II) and Cd(II) complexes of the oximate ligands L1–L4, which can be easily prepared from commercially available reagents, deserve consideration as potentially effective reactants for the remediation of paraoxon or parathion contamination.

Conclusions

A family of oximate complexes of Zn(II) and Cd(II) with polydentate ligands bearing an oxime group in the terminal position with general sequence of the coordination sites pyridine – aliphatic amine – oxime shows very high cleavage activity towards aryl acetate and phosphate esters. Detailed kinetic studies of the cleavage reactions at variable pH together with speciation studies allowed us to identify the reactive oximate species and to determine the second-order rate constants of the cleavage reactions for individual species. Structural variations in the ligands such as the size of chelate cycles and total number of donor atoms affect the stability and basicity of the complexes but to a lesser degree their reactivity. The cleavage of acetate esters proceeds as a true catalytic process with turnover numbers up to 100, but the cleavage of phosphate esters is a stoichiometric process.

The results of the *para*-substituted phenyl acetates were analyzed in terms of the Brønsted correlation with the leaving group basicity. The plots of log *k*_{Nu} vs. p*K*_a of the conjugated acids of leaving group anions are non-linear, indicating the change in the rate determining step from the nucleophilic attack to the leaving group expulsion upon an increase in the leaving group basicity in the range of p*K*_a 9.1–9.7 close to the p*K*_a values of the coordinated oximes. The dissection of the rate constants *k*_{Nu} into individual contributions of nucleophilic attack (*k*₁) and leaving group departure (*k*₂/*k*₋₁) shows that *k*₁ is independent of the leaving group basicity. This can be explained by the electrophilic assistance from the metal ion, which stabilizes the growing negative charge on the carbonyl oxygen in the tetrahedral intermediate/transition state *via* a five-membered cyclic structure.

The cleavage of both carboxylate and phosphate esters by coordinated oximate ligands L1–L4 proceeds much faster than the cleavage of these substrates by free oximate anions. Importantly, the reactivity of the coordinated oximates surpasses by *ca.* two orders of magnitude the limiting reactivity of the highly basic oximates attributed to the solvation imbalance effect. The removal of this effect owing to the strongly reduced p*K*_a of the coordinated oxime group together with electrophilic transition state stabilization by the metal ion is responsible for the outstanding reactivity of these complexes.

Experimental section

General methods

Reagents employed for the synthesis of ligands and reagent grade solvents were used as purchased from Sigma Aldrich; 2,3-butanodione monoxime was recrystallized from water. Substituted esters 4-XC₆H₄OAc (X = Cl, C₆H₅, CH(CH₃)₂, COOH, C(CH₃)₃ and OCH₃) were synthesized as previously reported^{22,50,51} and those containing X = H, CH₃, NO₂ and phosphate esters were purchased from Aldrich. Non-coordinating buffers (MES, MOPS, CHES, and CAPS) were used in all

kinetic measurements in appropriate pH intervals. The solutions of $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$ and $\text{Cd}(\text{ClO}_4)_2$ were standardized by complexometric titrations using EDTA and Eriochrome black T as an indicator, and the concentrations were later checked by atomic absorption spectroscopy. The stock solutions of metal salts and ligands were prepared in deionized water (Barnstead nanopure distiller and deionizer) while those of the substrates were prepared in acetonitrile; pH measurements for potentiometric titrations and reaction kinetics were carried out using a digital pH meter (Thermo Scientific Orion 4-Star Plus) connected to a ROSS Ultra 8103BN pH glass electrode. Reaction kinetics and titrations were performed by UV spectroscopy using a spectrophotometer Hewlett-Packard 8453 diode-array with a thermostated multicell sample compartment (± 0.1 °C). The methodology for the synthesis of the ligands **L1** (3-((2-(pyridin-2-yl)ethyl)amino)butan-2-one oxime), **L2** (3,3-dimethyl-4-((pyridin-2-ylmethyl)amino)pentan-2-one oxime) and **L3** (3-(((6-(aminomethyl)pyridin-2-yl)methyl)amino)butan-2-one oxime) is provided in the ESI, p. S25.†

Stability and acidity constants in aqueous solution

All the acid–base potentiometric titrations were performed in aqueous solutions under nitrogen and constant ionic strength 0.1 M (NaClO_4) in a thermostated glass cell at 25 °C. The initial volumes were 10.0 mL, and in all cases, the amount of standardized HCl was added sufficiently to completely protonate all basic groups of the ligand. Potentiometric titrations by the standardized NaOH were carried out in a 1–10 mM range of concentrations of either free ligands or their mixtures with $\text{Zn}(\text{II})$ or $\text{Cd}(\text{II})$ perchlorates containing a small excess of the ligand to avoid early precipitation of metal hydroxides. All data were analyzed by using the HyperQuad program and the species distribution plots for each system were calculated with the Hyss program.⁵²

Kinetic measurements

The cleavage reactions were initialized by adding 50 μL of a substrate stock solution in acetonitrile into the UV-cuvette to get initial concentrations of the substrates of 5×10^{-5} M and monitored spectrophotometrically by increasing the absorbance at λ_{max} of the corresponding 4-substituted phenol (the leaving group). Initial volumes were always 2500 μL , pH values were kept constant with 0.1 M of MES (pH 5.5–6.7), MOPS (pH 6.5–8.2), CHES (pH 8.3–10) or CAPS (pH 9.7–11.2), and all solutions contained 2 vol% of acetonitrile. The values of pH were measured before and after the kinetic run, and experiments with the pH changing more than 0.05 units were discarded. The observed first-order rate constants (k_{obs}) were calculated either by the integral method or by the initial rates for slower reactions.

Crystallography

A suitable single crystal of compound (nitrate)-bis[*N*-(3-(((pyridin-2-yl)methyl)amino)butan-2-ylidene)hydroxylamine] cadmium nitrate $[\text{Cd}(\text{HL4})_2(\text{NO}_3)]\text{NO}_3$ was mounted on a glass fiber and crystallographic data were collected with an Oxford

Diffraction Gemini “A” diffractometer with a CCD area detector with a monochromator of graphite for $\lambda_{\text{MoK}\alpha} = 0.71073$ Å. CrysAlisPro and CrysAlis RED software packages were used for data collection and integration.⁵³ The double pass method of scanning was used to exclude any noise. The collected frames were integrated by using an orientation matrix determined from the narrow frame scans. Final cell constants were determined by a global refinement; collected data were corrected for absorbance by using analytical numeric absorption correction using a multifaceted crystal model based on expressions upon the Laue symmetry with equivalent reflections.⁵⁴ Structure solution and refinement were carried out with the SHELXS-2014⁵⁵ and SHELXL-2014⁵⁶ packages. WinGX v2018.3⁵⁷ software was used to prepare material for publication. Full-matrix least-squares refinement was carried out by minimizing $(F_o^2 - F_c^2)^2$. All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. H atoms of the hydroxy (O–H) and amine (N–H) groups were located in a difference map and refined isotropically with $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.5 U_{\text{eq}}$ for H–O and $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2 U_{\text{eq}}$ for H–N. H atoms attached to C atoms were placed in geometrically idealized positions and refined as riding on their parent atoms, with C–H = 0.95–1.00 Å and with $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2 U_{\text{eq}}(\text{C})$ for aromatic, methylene and methine groups and $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.5 U_{\text{eq}}(\text{C})$ for methyl groups. A summary of the crystallographic data are presented in Table S1X in the ESI.† The crystallographic data for the structure reported in this paper has been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre as supplementary publication no. CCDC 1971433.†

Hazardous materials

The following chemicals are hazardous and should be handled carefully: paraoxon and parathion.

Author contributions

José Carlos Lugo-González was involved in the investigation, data curation, formal analysis, and writing of the manuscript. Paola Gómez-Tagle was involved in the conceptualization, investigation, methodology, data curation, formal analysis, writing, and review and editing of the manuscript, and also in validation, visualization, and funding acquisition. Marcos Flores-Alamo was involved in X-ray single crystal analysis and structure elucidation of compound $[\text{Cd}(\text{HL4})_2(\text{NO}_3)](\text{NO}_3)$. Anatoly K. Yatsimirsky was involved in the conceptualization, data curation, methodology, supervision, writing, and review and editing of the manuscript, and also in funding acquisition and visualization.

Conflicts of interest

The authors declare no competing financial interest.

Acknowledgements

Financial support from Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA, UNAM) project PAPIIT IN 219718 and Programa de Apoyo a la Investigación y el Posgrado (Facultad de Química, UNAM, projects PAIP 5000-9161 and 5000-9042 is gratefully acknowledged. J.C.L.-G thanks the National Council for Science and Technology of Mexico (CONACyT) for the Graduate Fellowship.

References

- 1 K. A. McCall, C. Huang and C. A. Fierke, *J. Nutr.*, 2000, **130**, 1437S–1446S.
- 2 F. Schwizer, Y. Okamoto, T. Heinisch, Y. Gu, M. M. Pellizzoni, V. Lebrun, R. Reuter, V. Köhler, J. C. Lewis and T. R. Ward, *Chem. Rev.*, 2018, **118**, 142–231.
- 3 (a) V. E. Anderson, M. W. Ruzsyczky and M. E. Harris, *Chem. Rev.*, 2006, **106**, 3236–3251; (b) M. Diez-Castellnou, A. Martinez and F. Mancin, *Advances in Physical Organic Chemistry*, Academic Press Inc., 2017, vol. 51, pp. 129–186.
- 4 P. Politzer and J. S. Rappoport, *The Chemistry of Hydroxylamines, Oximes and Hydroxamic Acids*, ed. Z. Rappoport and J. F. Liebman, Wiley & Sons, England, 1st edn, 2009, ch. 1, pp. 1–29.
- 5 G. Saint-André, M. Kliachyna, S. Kodepelly, L. Louise-Leriche, E. Gillon, P. Y. Renard, F. Nachon, R. Baati and A. Wagner, *Tetrahedron*, 2011, **67**, 6352–6361.
- 6 D. Kiderlen, F. Worek, R. Klimmek and P. Eyer, *Arch. Toxicol.*, 2000, **74**, 27–32.
- 7 G. Mercey, T. Verdet, J. Renou, M. Kliachyna, R. Baati, F. Nachon, L. Jean and P.-Y. Renard, *Acc. Chem. Res.*, 2012, **756**, 756–766.
- 8 T. Wille, L. Kaltenbach, H. Thiermann and F. Worek, *Chem.-Biol. Interact.*, 2013, **206**, 569–572.
- 9 Products Approved for Chemical Emergencies, FDA, <https://www.fda.gov/drugs/bioterrorism-and-drug-preparedness/products-approved-chemical-emergencies> (accessed 27 November 2019).
- 10 P. T. Wong, S. Bhattacharjee, J. Cannon, S. Tang, K. Yang, S. Bowden, V. Varnau, J. J. O'Konek and S. K. Choi, *Org. Biomol. Chem.*, 2019, **17**, 3951–3963.
- 11 W. P. Jencks and M. Gilchrist, *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, **90**, 2622–2637.
- 12 (a) F. Terrier, P. MacCormack, E. Kiziliana, J. Halle, D. F. Guirc and C. Lion, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1991, 153–158; (b) F. Terrier, E. Le Guével, A. P. Chatrousse, G. Moutiers and E. Buncl, *Chem. Commun.*, 2003, 600–601.
- 13 E. Buncl, C. Cannes, A. P. Chatrousse and F. Terrier, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 8766–8767.
- 14 C. F. Bernasconi, *Acc. Chem. Res.*, 1992, **25**, 9–16.
- 15 R. Breslow and D. Chipman, *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, **87**, 4196.
- 16 L. M. Berreau, in *Activation of Small Molecules*, ed. W. B. Tolman, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 1st edn, 2006, ch. 8, pp. 287–317.
- 17 R. C. diTargiani, S. Chang, M. H. Salter, R. D. Hancock and D. P. Goldberg, *Inorg. Chem.*, 2003, **42**, 5825–5836.
- 18 A. Yatsimirsky, P. Gomez-Tagle, S. Escalante-Tovar and L. Ruiz Ramirez, *Inorg. Chim. Acta*, 1998, **273**, 167–174.
- 19 E. Y. Tirel and N. H. Williams, *Chem. – Eur. J.*, 2015, **21**, 7053–7056.
- 20 F. Mancin, P. Tecilla and U. Tonellato, *Eur. J. Org. Chem.*, 2000, 1045–1050.
- 21 P. Gómez-Tagle, J. C. Lugo-González and A. K. Yatsimirsky, *Chem. Commun.*, 2013, **49**, 7717–7719.
- 22 J. C. Lugo-González, P. Gómez-Tagle, X. Huang, J. M. del Campo and A. K. Yatsimirsky, *Inorg. Chem.*, 2017, **56**, 2060–2069.
- 23 A. E. Martell, R. M. Smith, A. E. Martell and R. M. Smith, *Critical Stability Constants*, Springer, US, 1982, pp. 132–200.
- 24 R. D. Hancock and A. E. Martell, *Supramol. Chem.*, 1996, **6**, 401–407.
- 25 D. Buist, N. J. Williams, J. H. Reibenspies and R. D. Hancock, *Inorg. Chem.*, 2010, **49**, 5033–5039.
- 26 C. V. King and A. P. Marion, *J. Am. Chem. Soc.*, 1944, **66**, 977–980.
- 27 M. E. Jung and G. Piizzi, *Chem. Rev.*, 2005, **105**, 1735–1766.
- 28 A. K. Yatsimirsky, *Coord. Chem. Rev.*, 2005, **249**, 1997–2011.
- 29 D. J. Hupe and W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, **99**, 451–464.
- 30 M. S. Kim, S. W. Min, J. A. Seo and I. H. Um, *Bull. Korean Chem. Soc.*, 2009, **30**, 2913–2917.
- 31 M. Y. Kim, S. W. Min and I. H. Um, *Bull. Korean Chem. Soc.*, 2013, **34**, 49–53.
- 32 M. Y. Kim, Y. J. Son and I. H. Um, *Bull. Korean Chem. Soc.*, 2013, **34**, 2877–2882.
- 33 (a) P. M. Bond, E. A. Castro and R. B. Moodie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1976, 68–72; (b) M. J. Gresser and W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, **99**, 6963–6970.
- 34 I.-H. Um, S.-J. Hwang, M.-H. Baek and E. J. Park, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 9191–9197.
- 35 E. Buncl and I. H. Um, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 7801–7825.
- 36 C. Bazzicalupi, A. Bencini, E. Berni, A. Bianchi, V. Fedi, V. Fusi, C. Giorgi, P. Paoletti and B. Valtancoli, *Inorg. Chem.*, 1999, **38**, 4115–4122.
- 37 W. P. Jencks, S. R. Brant, J. R. Candler and G. Fendrich, *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, **104**, 7045–7051.
- 38 E. Kimura, I. Nakamura, T. Koike, M. Shionoya, Y. Kodama, T. Ikeda and M. Shiro, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 4764–4771.
- 39 I.-H. Um, A.-R. Bae and J. M. Dust, *Can. J. Chem.*, 2019, **97**, 7–12.
- 40 S. Kozuch and J. M. L. Martin, *ACS Catal.*, 2012, **2**, 2787–2794.
- 41 R. S. Mesmer and C. F. Baes, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.*, 1977, **81**, 245–246.
- 42 F. Terrier, P. Rodriguez-Dafonte, E. Le Guével and G. Moutiers, *Org. Biomol. Chem.*, 2006, **4**, 4352–4363.
- 43 I. V. Kapitanov, A. B. Mirgorodskaya, F. G. Valeeva, N. Gathergood, K. Kuca, L. Y. Zakharova and Y. Karpichev, *Colloids Surf., A*, 2017, **524**, 143–159.

- 44 E. A. Castro, D. Ugarte, M. F. Rojas, P. Pavez and J. G. Santos, *Int. J. Chem. Kinet.*, 2011, **43**, 708–714.
- 45 C. P. Da Costa, A. Okruszek and H. Sigel, *ChemBioChem*, 2003, **4**, 593–602.
- 46 T. Humphry, S. Iyer, O. Iranzo, J. R. Morrow, J. P. Richard, P. Paneth and A. C. Hengge, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 17858–17866.
- 47 G. Feng, E. A. Tanifum, H. Adams, A. C. Hengge and N. H. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 12771–12779.
- 48 R. Sharma, B. Gupta, T. Yadav, S. Sinha, A. K. Sahu, Y. Karpichev, N. Gathergood, J. Marek, K. Kuca and K. K. Ghosh, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 2016, **4**, 6962–6973.
- 49 R. A. Moss, S. Kanamathareddy and S. Vijayaraghavan, *Langmuir*, 2001, **17**, 6108–6112.
- 50 A. M. Simion, I. Hashimoto, Y. Mitoma, N. Egashira and C. Simion, *Synth. Commun.*, 2012, **42**, 921–931.
- 51 H. Chen, J. Luo, X. Li, P. Liu and R. Jiang, *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, 2013, **298**, 443–447.
- 52 L. Alderighi, P. Gans, A. Ienco, D. Peters, A. Sabatini and A. Vacca, *Coord. Chem. Rev.*, 1999, **184**, 311–318.
- 53 *CrysAlisPro, version 1.171.36.32*; Oxford Diffraction Ltd.: Abingdon, UK, 2013.
- 54 R. C. Clark and J. S. Reid, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, 1995, **51**, 887–897.
- 55 G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Adv.*, 2015, **71**, 3–8.
- 56 G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.*, 2015, **71**, 3–8.
- 57 L. J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.*, 2012, **45**, 849–854.

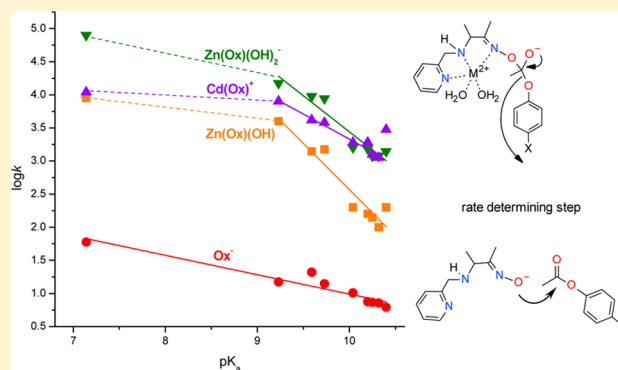
Substrate Specificity and Leaving Group Effect in Ester Cleavage by Metal Complexes of an Oximate Nucleophile

José Carlos Lugo-González, Paola Gómez-Tagle,^{*ID} Xiaomin Huang, Jorge M. del Campo,^{ID} and Anatoly K. Yatsimirsky^{*}

Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510 Mexico City, México

Supporting Information

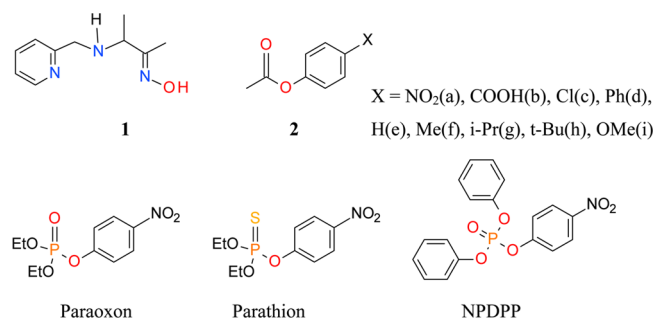
ABSTRACT: Deprotonated zinc(II) and cadmium(II) complexes of a tridentate oxime nucleophile (1, OxH) show a very high reactivity, breaking by 2–3 orders of magnitude the previously established limiting reactivity of oximate nucleophiles in the cleavage of substituted phenyl acetates and phosphate triesters, but are unreactive with *p*-nitrophenyl phosphate di- and monoesters. With reactive substrates, these complexes operate as true catalysts through an acylation–deacylation mechanism. Detailed speciation and kinetic studies in a wide pH interval allowed us to establish as catalytically active forms $[\text{Cd}(\text{Ox})]^+$, $[\text{Zn}(\text{Ox})(\text{OH})]$, and $[\text{Zn}(\text{Ox})(\text{OH})_2]^-$ complexes. The formation of an unusual and most reactive zinc(II) oximatodihydroxo complex was confirmed by electrospray ionization mass spectrometry data and supported by density functional theory calculations, which also supported the previously noticed fact that the coordinated water in $[\text{Zn}(\text{OxH})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ deprotonates before the oxime. Analysis of the leaving group effect on the cleavage of phenyl acetates shows that the rate-determining step in the reaction with the free oximate anion is the nucleophilic attack, while with both zinc(II) and cadmium(II) oximate complexes, it changes to the expulsion of the leaving phenolate anion. The major new features of these complexes are (1) a very high esterolytic activity surpassing that of enzyme hydrolysis of aryl acetate esters and (2) an increased reactivity of coordinated oxime compared to free oxime in phosphate triester cleavage, contrary to the previously observed inhibitory effect of oxime coordination with these substrates.



INTRODUCTION

Oximate anions are strong nucleophiles with important applications in the degradation of toxic organophosphorus compounds,¹ as cholinesterase reactivators² or drugs as well as analytical reagents.³ They belong to the type of so-called α -nucleophiles that possess two adjacent donor atoms and display an enhanced reactivity in water compared to simple nucleophiles of similar basicity.⁴ The kinetics of carboxylic acid and phosphate ester cleavage by oximates has been extensively studied both for understanding the nature of the α effect and for optimization of their applications. A characteristic feature of the esterase reactivity of oximate anions is a nonlinear Bronsted plot for rate constants of oximolysis versus the oxime $\text{p}K_a$, demonstrating a leveling off when the $\text{p}K_a$ of the oxime reaches approximately 8.⁴ This behavior has been attributed to a “solvational imbalance effect”,^{5a} which represents a type of transition-state imbalance phenomena.^{5b–e} For nucleophilic substitution, the solvational imbalance in essence reflects the necessity of desolvation (dehydration in water) of the nucleophile prior to the nucleophilic attack. Consequently, the energetic cost for desolvation of more basic oximate anions becomes gradually higher, and this leads to a decoupling between the desolvation and bond-formation steps in such a

way that the desolvation free energy starts to compensate completely for a decrease in the activation free energy due to higher nucleophile basicity.^{5a} As a result, oximes with increased basicity reach a reactivity limit that corresponds to that of an oxime with a $\text{p}K_a$ of around 8 and more basic oximate anions do not display their potentially high reactivity in aqueous solutions.



Recently, we have discovered that the chelating oxime **1**, when complexed to zinc(II) or cadmium(II) cations,⁶ surpassed

Received: November 16, 2016

Published: February 7, 2017

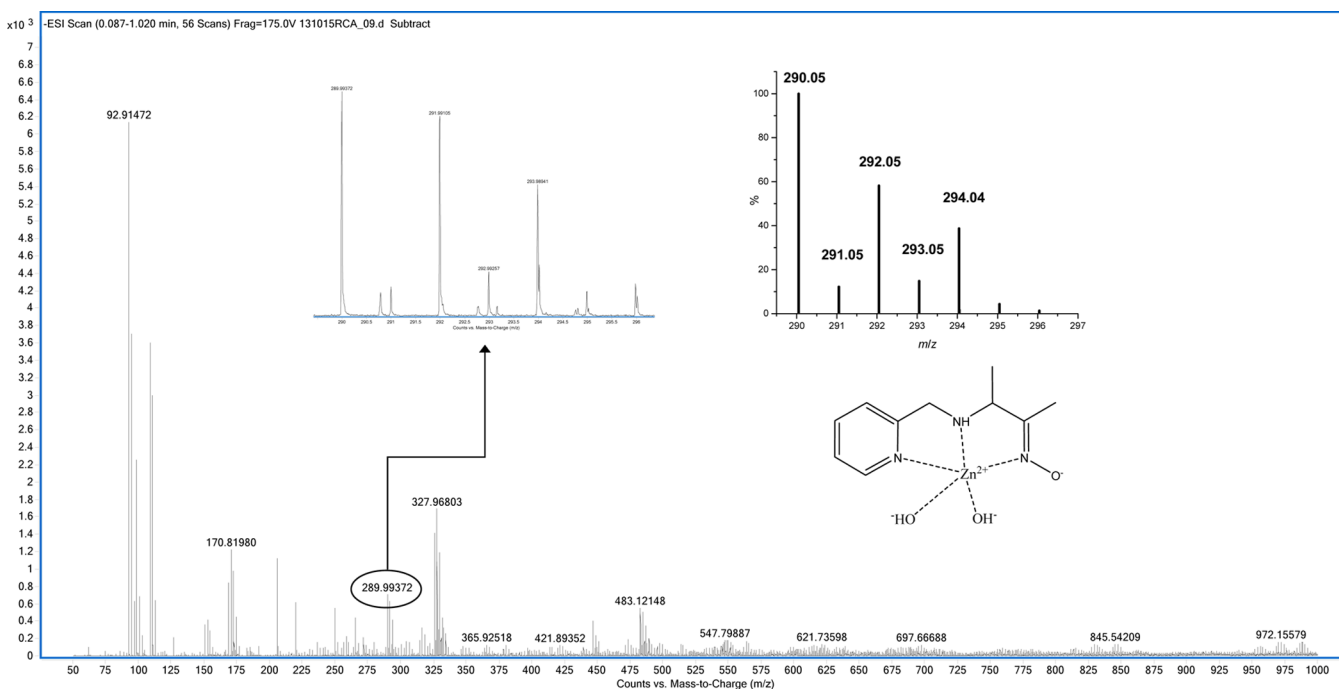


Figure 1. Anion-mode ESI-MS spectrum of a 0.1 mM equimolar mixture of $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$ and the hydrochloride of **1** at pH 10.5 adjusted with diluted NaOH. The peaks range between m/z 50 and 1000. Insets: expanded area between m/z 289.5 and 296.5, calculated isotope distribution pattern for the complex $[\text{Zn}(\text{Ox})(\text{OH})_2]^-$, $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3\text{Zn}^-$, and proposed structure for the complex.

by 2 orders of magnitude the reactivity limit of oximes toward the 4-nitrophenyl acetate (**2a**) apparently by removing the “solvational imbalance” around the nucleophilic site, in addition to lowering the $\text{p}K_a$ of the oxime by coordination. However, **2a** is a highly activated ester, and it has been frequently observed that nucleophilic catalysts, with an exceptionally high reactivity toward nitrophenyl esters, lose their reactivity with less activated substrates.⁷ In view of this, the initial purpose of this work was to determine the esterolytic reactivity of zinc(II) and cadmium(II) complexes of **1** toward a series of less activated esters **2b–2i**. The leaving group effect on the reaction rate provides also valuable mechanistic information. An unexpected result of this study was the observation that an even more reactive Zn(**1**) hydroxo complex in addition to the previously identified $[\text{Zn}(\text{Ox})(\text{OH})]$ ($\text{OxH} = \mathbf{1}$) existed at a pH above 9. This finding was possible with less reactive substrates, which allowed us to make measurements in more basic solutions.

Because oximes possess nucleophilic reactivity toward both carboxylate and phosphate esters, another issue addressed in this paper was the substrate specificity of metal complexes of **1**, i.e., their reactivity toward phosphate mono-, di-, and triesters in addition to carboxylates.

RESULTS AND DISCUSSION

Speciation. Previous studies have demonstrated that the interaction of **1** with cadmium(II) involves the formation of a simple 1:1 complex with neutral ligand $[\text{Cd}(\text{OxH})]^{2+}$, the oxime group of which undergoes deprotonation with $\text{p}K_a = 9.37$, affording the catalytically active complex $[\text{Cd}(\text{Ox})]^+$ ($\text{OxH} = \mathbf{1}$), but the situation with zinc(II) is more complex: in this case the first deprotonation of the initially formed $[\text{Zn}(\text{OxH})]^{2+}$ complex involves a water molecule rather than an oxime group of the ligand, affording the hydroxo complex $[\text{Zn}(\text{OxH})(\text{OH})]^+$, and subsequent oxime group deprotona-

tion with $\text{p}K_a = 8.17$ generates the active species of the composition $[\text{Zn}(\text{Ox})(\text{OH})]^-$.⁶ This speciation agreed well with the experimentally observed rate–pH profiles for the catalytic hydrolysis of 4-nitrophenyl acetate (**2a**) in the presence of complexes of both metal ions obtained at pH below 9. Measurements at higher pH values were hampered by too fast cleavage of **2a**. In the current study with less activated substrates, we were able to follow the reaction kinetics up to pH 11 and surprisingly observed that the reaction rate with the zinc(II) complex did not level off as expected at higher pH values but continued to grow and started to level off only at pH above 10 (see below), indicating the occurrence of an additional deprotonation process and leading to even more active species. Because the oxime ligand is already deprotonated at pH 9, the only possible process left for this step is deprotonation of a second water molecule with formation of the dihydroxo complex $[\text{Zn}(\text{Ox})(\text{OH})_2]^-$.

Previous potentiometric titrations did not show such species, but they were limited by precipitation out from 10 mM solutions employed in titration experiments already at pH of about 8.5. Now we repeated titrations with more diluted 1–2 mM zinc-ligand solutions performed up to pH 11 without precipitation of $\text{Zn}(\text{OH})_2$ and from these data were able to complete our set of formation constants and $\text{p}K_a$ values^{6,8} (Supporting Information, Table S1) including formation of the $[\text{Zn}(\text{Ox})(\text{OH})_2]^-$ complex with $\text{p}K_a = 10.5$.

Because titrations of dilute solutions may involve larger errors especially at high pH, we were looking for additional proof of the real existence of the dihydroxo complex. The formation of this complex was confirmed by the electrospray ionization mass spectrometry (ESI-MS) results in the anionic mode obtained with solutions above pH 10.0, which clearly show the presence of a peak centered at m/z 292 with a characteristic isotope distribution pattern for zinc (^{64}Zn , ^{66}Zn , and ^{68}Zn) and the mass corresponding to $[\text{Zn}(\text{Ox})(\text{OH})_2]^-$

(Figure 1; see the Supporting Information, Figures S1 and S2, for details).

Thus, the sequence of deprotonation processes of the $\text{Zn}(\text{OxH})^{2+}$ complex involves $[\text{Zn}(\text{OxH})]^{2+} \rightarrow [\text{Zn}(\text{OxH})(\text{OH})]^+ \rightarrow [\text{Zn}(\text{Ox})(\text{OH})] \rightarrow [\text{Zn}(\text{Ox})(\text{OH})_2]^-$, with the last two complexes being the catalytically active species. The deprotonation of water before the deprotonation of a coordinated oxime group is unusual and was not observed in speciation studies with other related oxime complexes.⁹ In order to prove that such a sequence of deprotonations is really possible, we complemented the experimental study with density functional theory (DFT) calculations (see the Computational Details) of the deprotonation free energies of the zinc(II) oximate complexes, ΔG_{aq}^* .

It was assumed that the zinc(II) complex of **1** is pentacoordinate and has a distorted bipyramidal geometry, as was found in several structurally characterized zinc(II) complexes with tridentate oxime ligands.^{10,11} At the first step, we attempted a DFT geometry optimization of the simplest expected, but surprisingly missing, oximate complex $[\text{Zn}(\text{Ox})(\text{H}_2\text{O})_2]^+$ in the gas phase using *Terachem*, but no stable structure of such a complex was found; instead, optimization led to the hydroxo complex with a neutral oxime ligand, $[\text{Zn}(\text{OxH})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})]^+$, in accordance with the speciation proposed above. An additional molecular dynamics [Born–Oppenheimer molecular dynamics (BOMD)] on $[\text{Zn}(\text{Ox})(\text{H}_2\text{O})_2]^+$ conducted in a short simulation time frame of 30 ps also led to a $[\text{Zn}(\text{OxH})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})]^+$ structure, whereas, again, no $[\text{Zn}(\text{Ox})(\text{H}_2\text{O})_2]^+$ structure with low energy was found, suggesting that the first deprotonation is more likely to occur on the coordinated water. Afterward, $[\text{Zn}(\text{OxH})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})]^+$ was optimized with *Gaussian 09*, and this optimized structure was used as a starting geometry for all other complexes (the optimized geometries are provided in the Supporting Information, Figures S3–S7). The structure of the initial diaqua oxime complex $[\text{Zn}(\text{OxH})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ shown in Figure 2 was obtained by protonation of the coordinated hydroxo ligand and a subsequent DFT optimization.

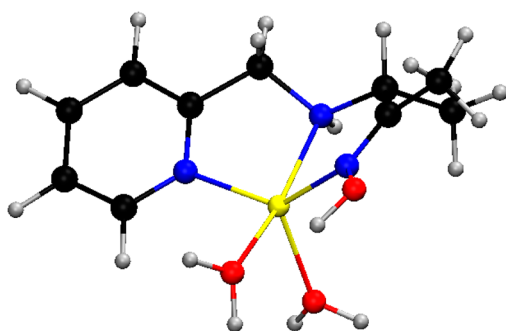


Figure 2. DFT-optimized structure of $[\text{Zn}(\text{OxH})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ complexes.

Figure 3 summarizes the ΔG_{aq}^* values (kcal/mol) for each deprotonation step (see also the Supporting Information, Table S2). In accordance with the results described above, the first deprotonation of $[\text{Zn}(\text{OxH})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ occurs on one of the water molecules coordinated with zinc, forming $[\text{Zn}(\text{OxH})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})]^+$ (Supporting Information, Figure S4), and it is associated with a ΔG_{aq}^* of 18.48 kcal/mol. The second deprotonation may arise from a second water molecule coordinated to the zinc, yielding $[\text{Zn}(\text{OxH})(\text{OH})_2]$ (Support-

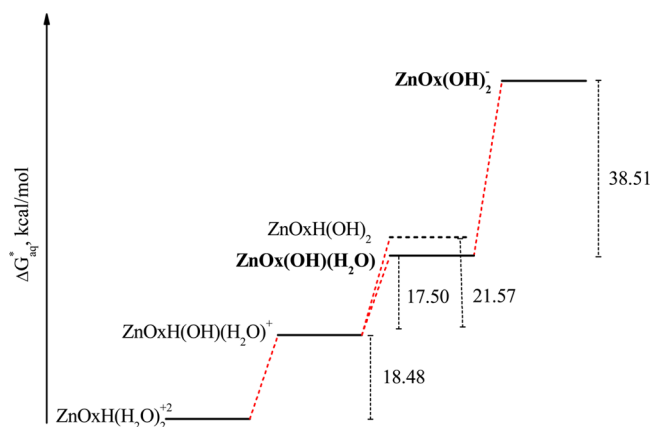


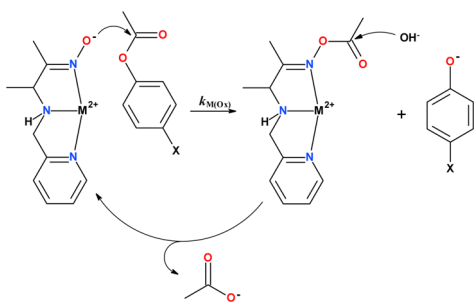
Figure 3. Energy diagram of the deprotonation free energies ΔG_{aq}^* (kcal/mol).

ing Information, Figure S5), or from the oxime ligand, yielding $[\text{Zn}(\text{Ox})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})]$ (Supporting Information, Figure 6S). Theoretical analysis shows that the ligand deprotonation ΔG_{aq}^* is 4.07 kcal/mol lower than the deprotonation of the second coordinated water molecule; hence, the former is more likely to occur. Under these considerations, further possible species that may arise from the deprotonation of $[\text{Zn}(\text{Ox})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})]$ are $[\text{Zn}(\text{Ox})(\text{OH})_2]^-$ or $[\text{Zn}(\text{Ox})(\text{O})(\text{H}_2\text{O})]^-$ complexes. No stable geometry was found for $[\text{Zn}(\text{Ox})(\text{O})(\text{H}_2\text{O})]^-$, while the structure that yielded the lowest free energy of deprotonation was $[\text{Zn}(\text{Ox})(\text{OH})_2]^-$; therefore, the third acid dissociation was only calculated for the remaining water molecule of $[\text{Zn}(\text{Ox})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})]$, giving the anionic species $[\text{Zn}(\text{Ox})(\text{OH})_2]^-$ (Supporting Information, Figure 7S), with a ΔG_{aq}^* value of 38.51 kcal/mol. The values depicted on Figure 3 suggest that the second deprotonation occurs on the oxime ligand, and the high ΔG_{aq}^* value for the third one suggests that high pH values are required for such a reaction. These results are in agreement with our previous assignment of the sequence of group deprotonation steps for the zinc complex of **1**⁶ and the feasibility of forming the $[\text{Zn}(\text{Ox})(\text{OH})_2]^-$ species in solution.

Reaction Kinetics. The kinetics of the cleavage of phenyl esters **2** was monitored spectrophotometrically by the appearance of the respective free-substituted phenol or phenolate anion, depending on the pH. Simple second-order kinetics, first-order in both the ester and catalyst, was observed with all employed substrates. Also, the cleavage of less activated esters **2** measured in the presence of 1 mM substrate, 0.01 mM ligand, and metal resulted, at pH 9.0, in the transformation of up to 80 and 25 mol equiv of the substrate per 1 mol of the complex in the presence of zinc and cadmium, respectively (Supporting Information, Figure 8S), showing that the reaction proceeds catalytically in accordance with Scheme 1, with a rate-determining acylation step, followed by a fast deacylation step, to regenerate the active oximate complex, as has been previously found with **2a**.⁶

Previous speciation studies demonstrated that at a M:L = 1:1 molar ratio [M = zinc(II), cadmium(II); L = 1] at pH ≥ 7 , for total metal concentrations above 0.1 mM, more than 90% of **1** is bound to the metal, and the active species are metal complexes of the oximate anion, $[\text{M}(\text{Ox})]^+$ for cadmium(II) and $[\text{M}(\text{Ox})(\text{OH})]$ for zinc(II).⁶ To determine the true rate constant $k_{\text{M}(\text{Ox})}$ corresponding to the acylation step of the individual $[\text{M}(\text{Ox})]^+$ complex (Scheme 1), the first-order observed rate constants, k_{obs} , were measured at fixed catalyst

Scheme 1. General Reaction Scheme for Ester Hydrolysis by Oximate Complexes (Nonreactive Aqua and Hydroxo Ligands Omitted for Clarity)



concentration and variable pH and superimposed with the species distribution plot, as illustrated in the Supporting Information (Figure 9S) for cadmium(II). The values of the second-order rate constants for the cadmium complex were calculated from the slope of the linear plots of k_{obs} as a function of the concentration of active $[\text{Cd}(\text{Ox})]^+$ species at each pH and averaged to find the final $k_{\text{Cd}(\text{Ox})}$ values, collected in Table 1.

Such treatment for zinc(II) and **2a** reported in ref 6 was limited to pH values below 9 because of the inaccuracy of the k_{obs} determination at high pH due to a very fast reaction rate. Figure 4A shows the pH profile for k_{obs} and Zn(II) with the much less reactive ester **2g**, which can be followed up to pH 11. Evidently, the profile is not saturated at pH above 9, where formation of the $[\text{Zn}(\text{Ox})(\text{OH})]$ species is already complete; instead, it continues to grow with an inflection point of around pH 10.5, reflecting the formation of a much more reactive species at higher pH. The same behavior was observed with all substrates. At the same time, the profile of k_{obs} as a function of the pH at pH < 9, shown in the inset in Figure 4A, follows very well the distribution curve for the $[\text{Zn}(\text{Ox})(\text{OH})]$ complex, indicating that this species is the reactive form at lower pH, as was concluded in ref 6.

Figure 4B shows the whole pH profile for **2g** in the logarithmic scale, clearly demonstrating the existence of two apparent $\text{p}K_{\text{a}}$ values, one around pH 8.5, which reflects the formation of $[\text{Zn}(\text{Ox})(\text{OH})]$, and another one around pH 10.5, reflecting the formation of a second hydroxo complex, supposedly $[\text{Zn}(\text{Ox})(\text{OH})_2]^-$. The solid line in Figure 4B is the fitting to the theoretical equation (1) derived for a simplified formal mechanism with the two reactive species $[\text{Zn}(\text{Ox})(\text{OH})]$ ($k_{\text{Zn}(\text{Ox})(\text{OH})}$) and $[\text{Zn}(\text{Ox})(\text{OH})_2]^-$

($k_{\text{Zn}(\text{Ox})(\text{OH})_2}$) generated by two consecutive deprotonation processes with dissociation constants $K_{\text{a}1}$ and $K_{\text{a}2}$.

$$k_{\text{obs}} = (k_{\text{Zn}(\text{Ox})(\text{OH})}[\text{H}^+]/K_{\text{a}1} + k_{\text{Zn}(\text{Ox})(\text{OH})_2}) / (1 + [\text{H}^+]/K_{\text{a}1} + [\text{H}^+]^2/K_{\text{a}1}K_{\text{a}2}) \quad (1)$$

Second-order rate constants corresponding to the reaction with the $[\text{Zn}(\text{Ox})(\text{OH})]$ complex were first estimated from the kinetic results obtained below pH 9, in the same manner as that for $[\text{Cd}(\text{Ox})]^+$ but using the distribution curve for $[\text{Zn}(\text{Ox})(\text{OH})]$, as illustrated in the Supporting Information (Figure S10); see also the inset in Figure 4A. The second-order rate constants for the $[\text{Zn}(\text{Ox})(\text{OH})_2]^-$ complex were then estimated by including the equilibria corresponding to the second water deprotonation with a $\text{p}K_{\text{a}}$ value of 10.5 (Supporting Information, Table S1), which essentially coincided with the “kinetic” $\text{p}K_{\text{a}2}$ value obtained from the rate–pH profiles fitted to eq 1. The final values for the second-order rate constants of $[\text{Zn}(\text{Ox})(\text{OH})]$ and $[\text{Zn}(\text{Ox})(\text{OH})_2]^-$ complexes were obtained by using multiple linear regressions on the pH dependence of the whole set of observed rate constants, k_{obs} , in accordance with eq 2:

$$k_{\text{obs}} = k_{\text{Zn}(\text{Ox})(\text{OH})}[\text{Zn}(\text{Ox})(\text{OH})] + k_{\text{Zn}(\text{Ox})(\text{OH})_2}[\text{Zn}(\text{Ox})(\text{OH})_2]^- \quad (2)$$

All second-order rate constants are collected in Table 1 together with rate constants of oximolysis by a free anion of **1** (k_{Ox}) and alkaline hydrolysis (k_{OH}). Analysis of the results in terms of a Bronsted-type relationship considering the reaction rate as a function of the acidity of the conjugate acid of the leaving aryloxy ion is illustrated in Figure 5, and the slopes β_{lg} of the linear portions of the dependencies are collected in Table 1.

For nucleophilic substitution in phenyl esters, the values of β_{lg} are located within the characteristic ranges associated with the type of rate-determining step: between -0.2 and -0.4 when this is the nucleophilic attack and between -0.9 and -1.3 when this is expulsion of the leaving phenolate anion.¹² The reaction with the free oximate anion of **1** has a low β_{lg} value, indicative of a rate-determining nucleophilic attack. This fact agrees well with the detail that the $\text{p}K_{\text{a}}$ value of the oxime ($\text{p}K_{\text{a}} = 11.74$) is larger than the $\text{p}K_{\text{a}}$ value of the conjugate acid of the leaving phenoxide ion for all substrates, the situation when the nucleophilic attack should be rate-determining. Under such conditions, the Bronsted slope for nucleophiles, β_{nuc} , should be small (ca. 0.3).¹² As mentioned earlier in the Introduction, the slope β_{nuc} for highly basic oximes ($\text{p}K_{\text{a}} > 8$) to which free **1**

Table 1. Rate Constants of the Cleavage of Esters 2a–2i

substituent	$\log k_{\text{OH}}$	$\log k_{\text{Ox}}$	$\log k_{\text{Cd}(\text{Ox})}$	$\log k_{\text{Zn}(\text{Ox})(\text{OH})}$	$\log k_{\text{Zn}(\text{Ox})(\text{OH})_2}$
<i>p</i> -NO ₂	1.15	1.78	4.04	3.95	4.9
<i>p</i> -COO [−]	0.041	1.17	3.90	3.60	4.18
<i>p</i> -Cl	0.20	1.32	3.62	3.15	3.98
<i>p</i> -Ph	−0.018	1.15	3.58	3.18	3.94
H	−0.060	1.01	3.28	2.30	3.20
<i>p</i> -Me	−0.174	0.87	3.28	2.20	3.18
<i>p</i> -Isop	−0.20	0.87	3.07	2.15	3.08
<i>p</i> -Tert	−0.21	0.86	3.05	2.00	3.08
<i>p</i> -MeO	−0.26	0.79	3.47	2.30	3.15
β_{lg}	−0.42 ± 0.03	−0.29 ± 0.03	−0.76 ± 0.06	−1.4 ± 0.2	−1.1 ± 0.1

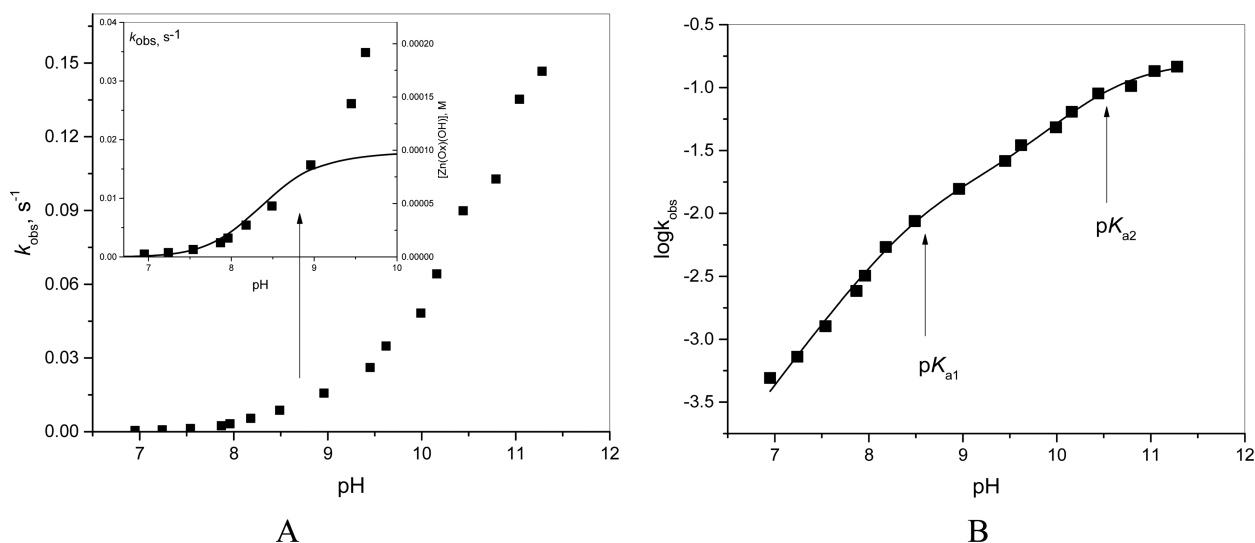


Figure 4. (A) Rate–pH profile for the cleavage of ester **2g** in the presence of a 0.1 mM zinc(II) complex of **1**. Inset: expanded profile at pH below 10 superimposed with the distribution curve for the $[\text{Zn}(\text{Ox})(\text{OH})]_2^-$ complex. (B) Same results in logarithmic coordinates.

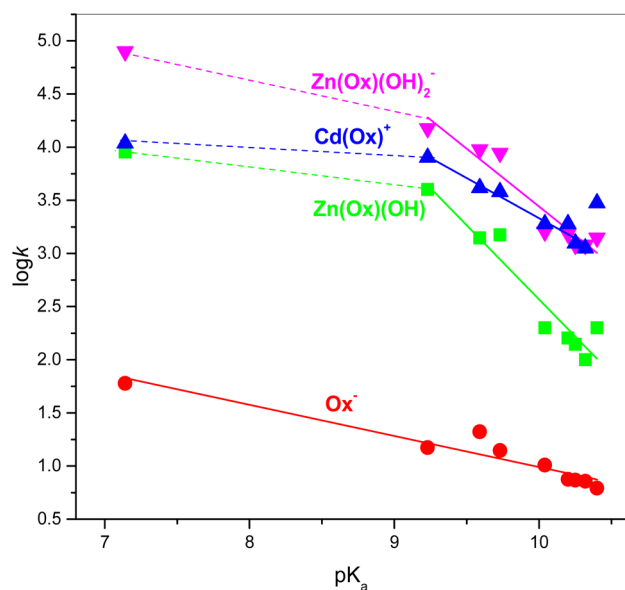


Figure 5. Dependence of the rate constants for the cleavage of esters **2** by different nucleophiles on the pK_a values of the conjugate acid of the leaving aryloxy ion.

belongs is essentially zero, but for low basic oximates, it is about 0.7.⁴ The leveling off effect for highly basic oximates is attributed to a “solvational imbalance”, but on the basis of the observed low β_{g} value, it seems that this effect can be at least partially attributed to a possible change in the rate-determining step, which for low basic oximates should be the leaving group expulsion.

The Bronsted plots for the metal complexes are linear in the range of pK_a above 9 with large slopes indicative of the rate-determining expulsion of the leaving phenoxide anion. The point corresponding to substrate **2a** deviates downward most probably due to the change in the rate-determining step to the nucleophilic attack with the very good 4-nitrophenolate leaving group. We see therefore that the coordination of oximate **1** to cadmium(II) or zinc(II) is accompanied by a change in the rate-determining step from the nucleophile attack to the leaving group expulsion. The most obvious reason for this is a decrease

in the pK_a value of the coordinated oxime down to 9.37 for the cadmium(II) complex and down to 8.17 in the case of the corresponding zinc(II) complex, making the pK_a value of the conjugated acid of the nucleophile lower than the pK_a value of the conjugated acids of the leaving groups of substrates.

The increased reactivity of the oximate anion coordinated to cadmium(II) or zinc(II) was attributed to the removal of the “solvational imbalance” effect in the coordination sphere of the metal ion, so that the coordinated oximate anion has the esterolytic reactivity closely related to its basicity.⁶ Here, we provide a logical explanation of this phenomenon by establishing a change in the nature of the rate-determining step comparing free to coordinated oximates. Indeed, if the nucleophilic attack is not the rate-determining step anymore, then the nucleophile solvation becomes irrelevant. An intriguing point is that coordination of the oximate group to the metal involves the lone electron pair on the nitrogen atom responsible for the α effect and, therefore, for the high reactivity observed for the oximate; nevertheless, the coordinated oximate can be much more reactive than the free one. Probably the nature of the M–N bond in these complexes has a large contribution of the ionic character, and the sharing of the N sp^2 orbital containing the lone electron pair with empty orbitals of the metal ion is relatively small.

The increased reactivity of $[\text{Zn}(\text{Ox})(\text{OH})_2]^-$ compared to $[\text{Zn}(\text{Ox})(\text{OH})]$ is generally in line with the hypothesis of a principal role of the removal of the “solvational imbalance”. Moreover, the dihydroxy species must have a significantly more basic oximate anion due to the inductive effect of a second hydroxide anion coordinated to the metal ion, and consequently it may possess a higher reactivity in the absence of the leveling-off effect created by the “solvational imbalance”. The rate constant estimated for **2a** and $[\text{Zn}(\text{Ox})(\text{OH})_2]^-$ (Table 1) is unprecedentedly large for both model and biological esterases; e.g., the rate constant for hydrolysis of **2a** by α -chymotrypsin is only $3 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$.¹³

Recently, a zinc(II) oximate complex with a different structure was found to possess an unusually high reactivity in the cleavage of activated phosphodiester.¹⁴ Testing zinc(II) and cadmium(II) complexes of **1** showed no reactivity with bis(4-nitrophenyl) phosphate, at pH values ranging from 7.0 to

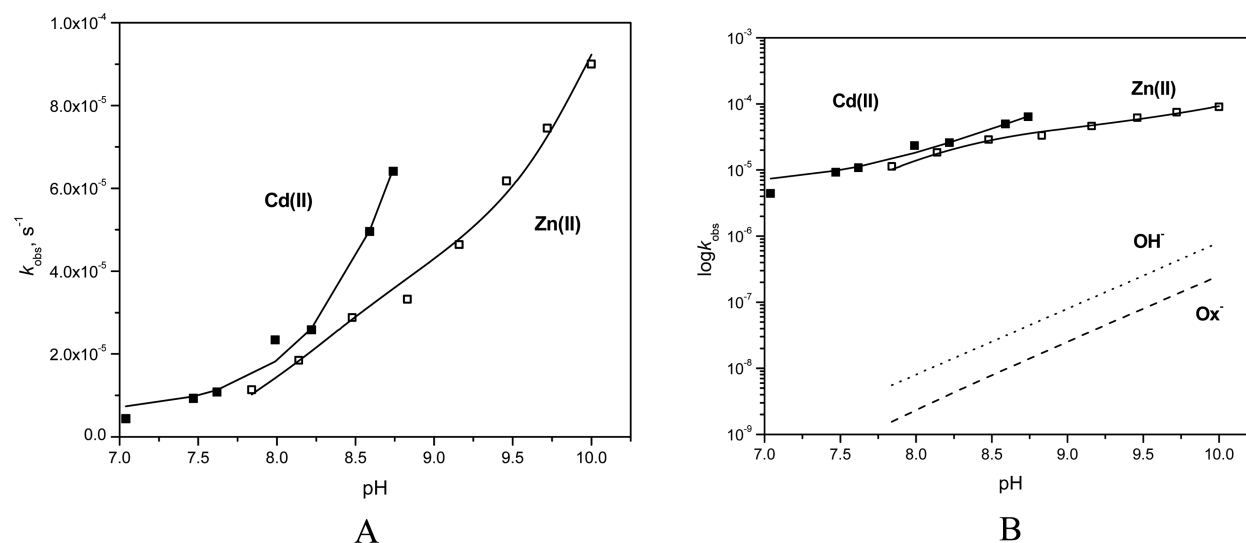


Figure 6. (A) First-order rate constants as a function of the pH for the cleavage of paraoxon by 0.5 mM zinc(II) (open squares) and cadmium(II) (solid squares) complexes of **1**. Solid lines are the theoretical fits according to the second-order rate constants provided in Table 2. (B) Logarithm of the first-order rate constants, $\log k_{\text{obs}}$, as a function of the pH for the cleavage of paraoxon by a 0.5 mM oximate anion of **1** (dashed line), hydroxide (background hydrolysis, dotted line), and 0.5 mM zinc(II) (open squares) and cadmium(II) (solid squares) complexes of **1**. Solid lines are the theoretical fits according to the second-order rate constants provided in Table 2.

Table 2. Second-Order Rate Constants and Rate Enhancement^a for Triester Cleavage by Cadmium(II) and Zinc(II) Complexes of **1 in Water at 25 °C**

species	paraoxon ^b		parathion ^b		NPDPP ^c	
	k ($\text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$)	$k_{\text{M(Ox)}}/k_{\text{Ox}}$	k ($\text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$)	$k_{\text{M(Ox)}}/k_{\text{Ox}}$	k ($\text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$)	$k_{\text{M(Ox)}}/k_{\text{Ox}}$
k_{OH}^d	8×10^{-3}		2.5×10^{-4} ^b		0.22	
k_{Ox}	0.028		0.0019		0.35	
$k_{\text{Cd(Ox)}}$	1.4	50	0.95	500	22	63
$k_{\text{Zn(Ox)(OH)}}$	0.11	3.9	0.048	25	18	51
$k_{\text{Zn(Ox)(OH)}_2}$	0.4	14.3	0.127	67	120	350

^aRate enhancement with respect to the free oximate anion of **1**. ^bThe solution for kinetic measurements contained 2% acetonitrile in volume. ^cThe solution for kinetic measurements contained 4% dioxane in volume. ^d k_{OH} measured in 0.1–5.0 mM aqueous NaOH solutions.

9.5, as well as with the 4-nitrophenyl phosphate monoester. On the other hand, these complexes were very efficient in the cleavage of paraoxon, parathion, and 4-nitrophenyldiphenyl phosphate (NPDPP) triesters. Figure 6 shows the pH profiles for the cleavage of paraoxon by zinc(II) and cadmium(II) complexes of **1**. Analysis of these observed rate constants was done by the same approach as above, and the second-order rate constants toward paraoxon, parathion, and NPDPP for each complex are summarized in Table 2, together with the constants for alkaline hydrolysis, k_{OH} , and oximolysis by the anion of **1**, k_{Ox} .

From these results, it is clear that all rate constants of the metal oximate complexes toward parathion, paraoxon, and NPDPP as substrates are significantly higher than the rate constant for oximolysis by a free oximate anion of **1**. The enhancement of the reactivity by the oximate metal complexes ($k_{\text{M(Ox)}}/k_{\text{Ox}}$) varies from complex to complex, but an average increase in the reactivity toward these phosphate triesters is around 50 times. However, a 500 times increase is found for the $[\text{Cd(Ox)}]^+$ complex toward parathion, which may reflect the affinity of cadmium to the sulfinyl group and a possible metal–substrate interaction. The reactivity of the $[\text{Zn(Ox)(OH)}_2]^-$ complex toward phosphate triesters is greater than the reactivity of the $[\text{Zn(Ox)(OH)}]$ species, in line with our results for carboxylic esters.

It has been previously reported that the complex formation of pyridineoximate anions with metal ions leads to an inhibitory effect on the cleavage of phosphate triesters, in contrast to an acceleration effect with carboxylic acid esters.¹⁵ The reason for this difference is unclear because mechanistically the nucleophilic substitution in both types of esters is quite similar. It has been noted previously that the reactivity of the metal oximate complexes is extremely sensitive to minor variations in the ligand structure, which is virtually impossible to rationalize yet.¹⁶ The strong promotional effects of zinc(II) and cadmium(II) in the oximolysis of both types of substrates by **1** shows that a possible reason for the contrasting effects of metal coordination on the reactivity with other oximate ligands toward phosphate and carboxylate esters as substrates may rely on some still poorly understood details of the ligand structures.

CONCLUSION

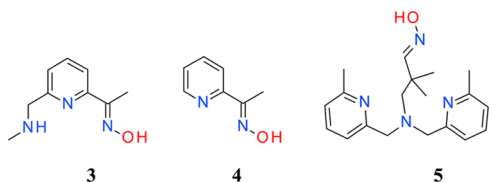
This paper is concerned with three aspects of the nucleophilic reactivity of coordinated oximate anions: substrate specificity, detailing the mechanism of the cleavage of carboxylic acid esters, and improvement of the absolute esterase reactivity. With respect to the substrate selectivity, the major mechanistic difference between the catalytic cleavage of noncoordinating neutral carboxylic acid esters or phosphate triesters on the one side and anionic phosphodiester or monoesters on the other

side is that the cleavage of the anionic substrates involves metal coordination of the phosphoryl group. The absence of reactivity toward the latter group of substrates indicates therefore that the metal complexes of **1** act via a simple bimolecular attack to the carbonyl or phosphoryl group without the simultaneous coordination of these groups to the metal ion. However, some contribution of such coordination is seen in the cleavage of parathion by the cadmium(II) complex.

The change in the rate-determining step from the nucleophilic attack for free oximate to leaving group dissociation for coordinated oximate explains why the solvational imbalance effect becomes less significant for oximate complexes, and this allows one to reach the nucleophilic reactivity much above the limiting value about $50 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (for the most common ester substrate **2a**), previously reported for highly basic oximate anions.

An unexpected result of this study is the observation that, at pH values above 9, Zn(**1**) is transformed into a bis(hydroxo)-oximate complex, a much more reactive chemical form than other previously identified catalytic species. Results for 4-nitrophenyl acetate (**2a**), a substrate most widely used for the assay of esterase catalysts, which allows us to make comparisons with a large number of reported systems, demonstrate that the $[\text{Zn}(\text{Ox})(\text{OH})_2]^-$ complex surpasses by its reactivity all known-so-far chemical and biological esterases. The highest reported reactivity belongs to the “pseudoenzymatic” cleavage of **2a** by human serum albumin¹⁷ with the second-order rate constant $k_{\text{cat}}/K_{\text{S}} = 3.3 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, while the second-order rate constant for the $[\text{Zn}(\text{Ox})(\text{OH})_2]^-$ complex is $7.9 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$.

At the same time, it should be noted that the trends in the reactivity of coordinated oximates are still not well understood. For example, the zinc(II) complex of ligand **3**, which is essentially an isomer of **1** with the pyridine group directly linked to the oximate anion, is 1000 times less reactive than the complex with **1**, although the oximate group in the complex with **3** has only a slightly smaller basicity ($\text{p}K_{\text{a}} = 7.7$);¹⁶ however, the zinc(II) complex of the pyridineoxime ligand **4** is ca. 100 times more reactive than the complex with **3**, although it possesses an even less basic oximate group ($\text{p}K_{\text{a}} = 7.0$).¹⁸ Another intriguing question is what makes the zinc(II) complex of tetradentate ligand **5** one of the most reactive catalysts in phosphodiester hydrolysis,¹⁴ while the zinc(II) complex of **1** does not have any phosphodiesterolytic reactivity at all. Answering these questions may lead to the future discovery of even more potent artificial esterases and/or phosphoesterases on the basis of coordinated oximates.



EXPERIMENTAL AND COMPUTATIONAL SECTION

General Methods. 4-X-substituted phenols [$X = \text{H}, \text{CH}_3, (\text{CH}_3)_2, \text{CH}(\text{CH}_3)_2, \text{OCH}_3, \text{Cl}, \text{C}_6\text{H}_5, \text{and COOH}$], acetyl chloride, and acetic anhydride for synthesis purposes, as well as biological buffers and inorganic salts, were used as purchased from Sigma-Aldrich. Reagent-grade solvents were used without further purification and dried, and dioxane was tested as peroxide-free. 4-Nitrophenol and 4-nitrophenyl acetate were purified by recrystallization from hot water and dichloromethane¹⁹ and ethanol,²⁰ respectively. Stock solutions of

perchlorate salts of zinc(II) and cadmium(II) were standardized against ethylenediaminetetraacetic acid and zinc chloride using Eriochrome Black T as a metallochromic indicator; their concentrations were also confirmed by atomic absorption spectroscopy. pH measurements were carried out using a Thermo Scientific Orion 4-Star research digital pH meter equipped with a ROSS Ultra pH glass electrode. Kinetic measurements were performed on a Hewlett-Packard 8453 diode-array spectrophotometer with a water-thermostated multicell compartment ($\pm 0.1 \text{ }^\circ\text{C}$). Barnstead nanopure distilled and deionized water was used in all experiments.

The ligand HOxAPy was synthesized according to the method that we previously reported.⁶ Phenyl esters used as substrates were prepared by the O-acylation of the corresponding substituted phenols with acetyl chloride according to literature procedures,²¹ except for the 4-carboxyphenyl ester, which was prepared using acetic anhydride as the acylating agent catalyzed by sulfuric acid.²² All of the substrates were obtained as clear oils or white solids (4-carboxy and 4-phenyl) and purified by column chromatography in SiO_2 (9:1 hexane–ethyl acetate), and their identity was confirmed by ¹H and ¹³C NMR.

Kinetic Methods. Reaction solutions were prepared by mixing appropriate amounts of water, metal stock, ligand stock, and buffer solutions to the desired volume (ca. 2.45 mL); the pH was adjusted by adding small volumes of an aqueous HCl solution as required and included in the total volume. Biological nonchelating buffers were used depending on the desired pH: MES (5.5–6.7), MOPS (6.5–8.2), CHES (8.3–10.0), and CAPS (9.7–11.2), all of them 50 mM. The pH of each solution was checked just before the substrate was added and at the end of each reaction, confirming that it remained constant. Reactions were initiated by adding 50 μL of a stock solution of the substrate (2.5 mM freshly prepared in acetonitrile or dioxane), so the reaction mixture contained 2% in volume of each of these solvents. The course of the phenyl ester cleavage was monitored spectrophotometrically at the maximum wavelength of absorption of the corresponding phenol and phenolate anions. These wavelengths, the extinction molar coefficient, and the $\text{p}K_{\text{a}}$ value of each substrate were determined by spectrophotometric titrations under the same experimental conditions (Supporting Information, Table S3); all of them agree with the reported values.²³ Kinetic measurements used a 50 μM substrate, varying concentrations of metal salts and ligands, and varying pH in a 50 mM buffer (TRIS, CHES, or CAPS) at 25 $^\circ\text{C}$.

The observed first-order rate constants (k_{obs}) were calculated by two methods. The integral method was used when at least 90% of conversion was attained, and the initial rates were used for slow reactions before 10% of conversion. The second-order rate constants for the cleavage of substrates by an active cadmium(II) complex were calculated by linear regression from the plots of k_{obs} versus CdL species concentration with correlation coefficients better than 0.985. In the case of zinc(II), the second-order rate constants of individual species were calculated by means of multiple regression on the pH dependence of k_{obs} according to eq 2.

ESI-MS. Aqueous samples of 0.1 mM solutions of **1** and $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_4$ at pH values ranging from 9.5 to 11.0 were transferred into a syringe and introduced into the ESI source of a 6530 QTOF mass spectrometer (Agilent) with the aid of a syringe pump (PNS190-1530, Agilent) at a flow rate of 5 $\mu\text{L}/\text{min}$. The spray then passed through a heated capillary held at 100 $^\circ\text{C}$. The capillary voltage was set at 3.0 kV, and nitrogen was used as a sheath gas at 30 psig. Data were collected and analyzed on MassHunter Workstation software.

Computational Details. DFT calculations were realized to clarify which are the most stable structures of the zinc complexes of **1** in solution and where the deprotonation processes occur using simple thermodynamic cycles of the standard-state free energy of each possible reaction in the aqueous phase. Calculations were performed using the suites *Terachem*²⁴ and *Gaussian 09*.²⁵ An initial gas-phase DFT geometry optimization for the cation $[\text{Zn}(\text{Ox})(\text{H}_2\text{O})_2]^+$ was performed using *Terachem*, employing a combination of the PBE/DZVP^{26,27} level of theory and the gas-phase BOMD at 300 K with an integration step of 1 fs; this molecular dynamics simulation was conducted in a time frame of 30 ps. No $[\text{Zn}(\text{Ox})(\text{H}_2\text{O})_2]^+$ structure with low energy was found, and instead calculations led to a

[ZnHOx(OH)(H₂O)]⁺ structure with lower energy. [Zn(OxH)(OH)(H₂O)]⁺ was optimized with *Gaussian 09*, using the PBE0²⁸ level of theory in the gas phase. Harmonic frequency calculation was performed to obtain the corresponding thermochemical corrections and to confirm that the structures used were stationary points on the potential energy surface. Because the objective of the previous procedure was to obtain optimized structures for studies that include solvent effects, subsequent geometry optimizations were conducted with *Gaussian 09* by means of the implicit solvation model based on the density of Marenich et al.²⁹ (SMD) using the PBE0 exchange-correlation functional and Def2-TZVP basis set.³⁰ The optimized structure of [Zn(OxH)(OH)(H₂O)]⁺ was used as a starting point for all other complexes. Their optimizations and harmonic frequencies were also calculated with *Gaussian 09* at the PBE0 level of theory. Afterward, a single point using the SMD solvation model was calculated, yielding the solvation free energy, ΔG_{solv}^* , of each species in aqueous solution.

In order to study the sequence of deprotonation, a simple thermodynamic cycle³¹ (Figure 7) was employed to obtain free-energy changes for the reaction in the aqueous phase.

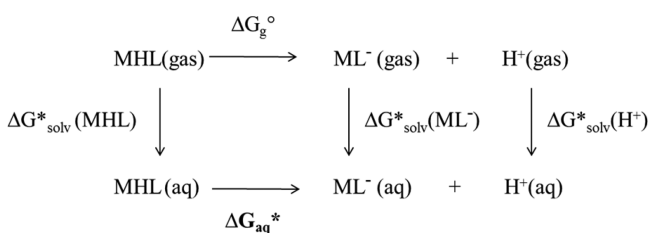
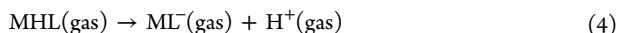
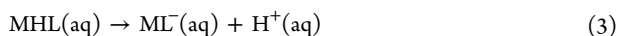


Figure 7. Thermodynamic cycle used to predict the pK_a values.

The deprotonation reaction of a ligand, in the gas and aqueous phases, is represented by eqs 3 and 4, where MHL, ML[−], and H⁺ represent an acid, a conjugate base of a metal complex, and a proton, respectively.



According to Figure 6, the free energy, ΔG_{aq}^* , can be expressed in terms of the gas-phase acidity, $\Delta G_{\text{gas}}^{\circ}(\text{MHL})$, and the solvation free energies of each of the species, ΔG_{solv}^* , as

$$\begin{aligned} \Delta G_{\text{aq}}^*(\text{MHL}) &= \Delta G_{\text{gas}}^{\circ}(\text{MHL}) + \Delta G_{\text{solv}}^*(\text{ML}^{\text{−}}) \\ &\quad - \Delta G_{\text{solv}}^*(\text{MHL}) + \Delta G_{\text{solv}}^*(\text{H}^{\text{+}}) + \Delta G^{\circ \rightarrow *} \end{aligned} \quad (5)$$

where $\Delta G_{\text{gas}}^{\circ}(\text{MHL})$ is the free energy of the metal–complex acid dissociation in the gas phase, which is calculated from eq 6.

$$\Delta G_{\text{gas}}^{\circ}(\text{MHL}) = G_{\text{gas}}^{\circ}(\text{ML}^{\text{−}}) + G_{\text{gas}}^{\circ}(\text{H}^{\text{+}}) - G_{\text{gas}}^{\circ}(\text{MHL}) \quad (6)$$

Here, $\Delta G_{\text{gas}}^{\circ}(\text{MHL})$ and $\Delta G^{\circ \rightarrow *}$ denote the absolute free energy of the complex and the free energy change resulting from modification of the standard state gas phase to the standard state aqueous phase. According to Tissandier et al.,³² the best values for $\Delta G_{\text{solv}}^*(\text{H}^{\text{+}})$ and $G_{\text{gas}}^{\circ}(\text{H}^{\text{+}})$ are -263.98 and -6.28 kcal/mol, respectively, and the most accepted value of $\Delta G^{\circ \rightarrow *}$ at 298 K is 1.89 kcal/mol. All of the other values were determined using DFT calculations.

■ ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge on the ACS Publications website at DOI: 10.1021/acs.inorgchem.6b02739.

Additional spectroscopic data, DFT calculation data, updated formation and pK_a constants for the zinc

complex of 1, spectral data for substituted phenols, and additional kinetic data (PDF)

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Authors

*E-mail: pao@unam.mx. Tel: +52 55 56223813. Fax: +52 55 56162010.

*E-mail: anatoli@unam.mx. Tel: +52 55 56223813. Fax: +52 55 56162010.

ORCID

Paola Gómez-Tagle: 0000-0002-4713-8774

Jorge M. del Campo: 0000-0002-4195-3487

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

Financial support from DGAPA-UNAM-PAPIIT (Project IN 214514) and FQ-UNAM-PAIP is gratefully acknowledged. J.M.C. thanks DGTIC-UNAM (Project SC16-1-IR-12) for providing the computational resources and DGAPA-UNAM (Grant IA-104516). J.C.L.-G. and X.H. also thank the National Council for Science and Technology of Mexico (CONACyT) for their graduate fellowships. We thank Dr. R. C. Cañas-Alonso and USIP for ESI-MS analysis.

■ REFERENCES

- (1) (a) Morales-Rojas, H.; Moss, R. A. Phosphorolytic Reactivity of *o*-Iodosylcarboxylates and Related Nucleophiles. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2497–2521. (b) Estour, F.; Letort, S.; Müller, S.; Kalakuntla, R. K.; Le Provost, R.; Wille, T.; Reiter, G.; Worek, F.; Lafont, O.; Gouhier, G. Functionalized Cyclodextrins Bearing an Alpha Nucleophile – A promising Way to Degrade Nerve Agents. *Chem.-Biol. Interact.* **2013**, *203*, 202–207.
- (2) (a) Kiderlen, D.; Worek, F.; Klimmek, R.; Eyer, P. The Phosphoryl Oxime-Destroying Activity of Human Plasma. *Arch. Toxicol.* **2000**, *74*, 27–32. (b) Saint-Andre, G.; Kliachyna, M.; Kodepelly, S.; Louise-Lerich, L.; Gillon, E.; Renard, P.-Y.; Nachon, F.; Baati, R.; Wagner, A. Design, Synthesis and Evaluation of New α -Nucleophiles for the Hydrolysis of Organophosphorus Nerve Agents: Application to the Reactivation of Phosphorylated Acetylcholinesterase. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6352–6361. (c) Worek, F.; Thiermann, H.; Sznincz, L.; Eyer, P. Kinetic Analysis of Interactions Between Human Acetylcholinesterase, Structurally Different Organophosphorus Compounds and Oximes. *Biochem. Pharmacol.* **2004**, *68*, 2237–2248.
- (3) (a) Wallace, K. J.; Fagbemi, R. I.; Folmer-Andersen, F. J.; Morey, J.; Lynth, V. M.; Anslyn, E. V. Detection of Chemical Warfare Simulants by Phosphorylation of a Coumarin Oximate. *Chem. Commun.* **2006**, 3886–3888. (b) Dale, T. J.; Rebek, J., Jr. Hydroxy Oximes as Organophosphorus Nerve Agent Sensors. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 7850–7852.
- (4) (a) Terrier, F.; Rodriguez-Dafonte, P.; Le Guével, E.; Moutiers, G. Revisiting the Reactivity of Oximate α -Nucleophiles with Electrophilic Phosphorus Centers. Relevance to Detoxification of Sarin, Soman and DFP under Mild Conditions. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4352–4363. (b) Um, I.-H.; Lee, E.-J.; Buncel, E. Solvent Effect on the α -Effect for the Reactions of Aryl Acetates with Butane-2,3-dione Monoximate and *p*-Chlorophenoxide in MeCN-H₂O Mixtures. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4859–4864. (c) Um, I.-H.; Hwang, S.-J.; Buncel, E. Solvent Effect on the α -Effect: Ground-State versus Transition-State Effects; a Combined Calorimetric and Kinetic Investigation. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 915–920. (d) Terrier, F.; Le Guével, E.; Chatrousse, A. P.; Moutiers, G.; Buncel, E. 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.* **2003**, 600–601.

(5) (a) Buncel, E.; Cannes, C.; Chatrousse, A. P.; Terrier, F. Reactions of Oximate α -Nucleophiles with Esters: Evidence from Solvation Effects for Substantial Decoupling of Desolvation and Bond Formation. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8766–8767. (b) Bernasconi, C. F. The Principle of Nonperfect Synchronization: Recent Developments. In *Advances in Physical Organic Chemistry*; Richard, J. P., Ed.; Academic Press: London, 2010; Vol. 44, pp 223–234. (c) Stefanidis, D.; Bunting, J. W. Transition-state imbalance in the general-base catalysis of the deprotonation of 4-phenacylpyridinium cations. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 991–995. (d) Sayer, J. M.; Jencks, W. P. Imine-forming elimination reactions. 2. Imbalance of charge distribution in the transition state for carbinolamine dehydration. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 464–474. (e) Jencks, W. P.; Brant, S. R.; Gandler, J. R.; Fendrich, G.; Nakamura, C. Nonlinear Brønsted correlations: The roles of resonance, solvation, and changing transition-state structure. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7045–7051.

(6) Gómez-Tagle, P.; Lugo-González, J.; Yatsimirsky, A. K. Oximate Metal Complexes Breaking the Limiting Esterolytic Reactivity of Oximate Anions. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 7717–7719.

(7) (a) Nomura, Y.; Kubozono, T.; Hidaka, M.; Horibe, M.; Mizushima, N.; Yamamoto, N.; Takahashi, T.; Komiyama, M. Predominant Role of Basicity of Leaving Group in α -Effect for Nucleophilic Ester Cleavage. *Bioorg. Chem.* **2004**, *32*, 26–37. (b) Menger, F. M.; Ladika, M. Origin of Rate Accelerations in an Enzyme Model: The *p*-Nitrophenyl Ester Syndrome. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3145–3146. (c) Kirsch, J. F.; Jencks, W. P. Nonlinear Structure-Reactivity Correlations. The Imidazole-Catalyzed Hydrolysis of Esters. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 837–846.

(8) Smith, R. M.; Martell, A. E. *Critical Stability Constants*; Plenum Press: New York, 1989; Vol. 6, p 9.

(9) Salonen, M.; Saarinen, H.; Orama, M. Formation of Zinc(II) and Cadmium(II) Complexes with Pyridine Oxime Ligands in Aqueous Solution. *J. Coord. Chem.* **2003**, *56*, 1041–1047.

(10) Nicholson, G. A.; Petersen, J. L.; McCormick, B. J. Comparison of the Molecular Structures of Five-Coordinate Copper(II) and Zinc(II) Complexes of 2,6-Diacetylpyridine Dioxime. *Inorg. Chem.* **1982**, *21*, 3274–3280.

(11) Bhattacharyya, S.; Kumar, S. B.; Dutta, S. K.; Tiekink, E. R. T.; Chaudhury, M. Zinc(II) and Copper(II) Complexes of Pentacoordinating (N_4S) Ligands with Flexible Pyrazolyl Arms: Syntheses, Structure, and Redox and Spectroscopic Properties. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 1967–1973.

(12) (a) Hupe, D. J.; Jencks, W. P. Nonlinear Structure-Reactivity Correlations. Acyl Transfer between Sulfur and Oxygen Nucleophiles. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 451–464. (b) Gresser, M. J.; Jencks, W. P. Ester Aminolysis. Structure-Reactivity Relationships and the Rate-Determining Step in the Aminolysis of Substituted Diphenyl Carbonates. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6963–6970.

(13) Bender, M. L.; Clement, G. E.; Kézdy, F. J.; Heck, H. d'A. The Correlation of the pH (pD) Dependence and the Stepwise Mechanism of α -Chymotrypsin-Catalyzed Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3680–3690.

(14) Tirel, E. Y.; Williams, N. H. Enhancing Phosphate Diester Cleavage by a Zinc Complex through Controlling Nucleophile Coordination. *Chem. - Eur. J.* **2015**, *21*, 7053–7056.

(15) (a) Hampl, F.; Liska, F.; Mancin, F.; Tecilla, P.; Tonellato, U. Metallomicelles Made of Ni(II) Complexes of Lipophilic 2-Pyridinylketoximes as Powerful Catalysts of the Cleavage of Carboxylic Acid Esters. *Langmuir* **1999**, *15*, 405–412. (b) Cibulka, R.; Hampl, F.; Martinů, T.; Mazáč, J.; Totevová, S.; Liška, F. Metal Ion Chelates of Lipophilic Alkyl Diazinyl Ketoximes as Hydrolytic Catalysts. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1999**, *64*, 1159–1179.

(16) Mancin, F.; Tecilla, P.; Tonellato, U. Activation of Oximic Nucleophiles by Coordination of Transition Metal Ions. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *2000*, 1045–1050.

(17) Ascenzi, P.; Gioia, M.; Fanali, G.; Coletta, M.; Fasano, M. Pseudo-Enzymatic Hydrolysis of 4-Nitrophenyl acetate by Human

Serum Albumin: pH-Dependence of Rates of Individual Steps. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2012**, *424*, 451–455.

(18) Suh, J.; Cheong, M.; Han, H. Multifunctional Catalysis by Metal Complexes 1. Ester Hydrolysis Catalyzed by Oximinatozinc(II) Ions. *Bioorg. Chem.* **1984**, *12*, 188–196.

(19) Bowers, G. N., Jr.; McComb, R. B.; Christensen, R. G.; Schaffer, R. High-Purity 4-Nitrophenol: Purification, Characterization, and Specifications for Use as a Spectrophotometric Reference Material. *Clin. Chem.* **1980**, *26*, 724–729.

(20) Moss, R. A.; Hendrickson, T. F.; Bizzigotti, G. O. Esterolytic Chemistry of a Vesicular Thiocholine Surfactant. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5520–5527.

(21) Simion, A. M.; Hashimoto, I.; Mitoma, Y.; Egashira, N.; Simion, C. O-Acylation of Substituted Phenols with Various Alkanoyl Chlorides Under Phase-Transfer Catalytic Conditions. *Synth. Commun.* **2012**, *42*, 921–931.

(22) Chen, H.; Luo, J.; Li, X.; Liu, P.; Jiang, R. The Synthesis of Tempol-Phenol Derivatives and their Protection Against Radical-Induced Damage. *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **2013**, *298*, 443–447.

(23) Pocker, Y.; Beug, M. Kinetic Studies of Bovine Carbonic Anhydrase Catalyzed Hydrolyses of Para-Substituted Phenyl Esters. *Biochemistry* **1972**, *11*, 698–707.

(24) (a) Ufimtsev, I. S.; Martinez, T. J. Quantum Chemistry on Graphical Processing Units. 3. Analytical Energy Gradients, Geometry Optimization, and First Principles Molecular Dynamics. *J. Chem. Theory Comput.* **2009**, *5*, 2619–2628. (b) Kästner, J.; Carr, J. M.; Keal, T. W.; Thiel, W.; Wander, A.; Sherwood, P. DL-FIND: An Open-Source Geometry Optimizer for Atomistic Simulations. *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 11856–11865.

(25) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09*, revision D.01; Gaussian Inc.: Wallingford, CT, 2013.

(26) Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. Generalized Gradient Approximation Made Simple. *Phys. Rev. Lett.* **1996**, *77*, 3865–3868.

(27) Godbout, N.; Salahub, D. R.; Andzelm, J.; Wimmer, E. Optimization of Gaussian-Type Basis Sets for Local Spin Density Functional Calculations. Part I. Boron through Neon, Optimization Technique and Validation. *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 560–571.

(28) Adamo, C.; Barone, V. Toward Reliable Density Functional Methods without Adjustable Parameters: The PBE0 Model. *J. Chem. Phys.* **1999**, *110*, 6158–6170.

(29) Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378–6396.

(30) Weigend, F.; Ahlrichs, R. Balanced Basis Sets of Split Valence, Triple Zeta Valence and Quadruple Zeta Valence Quality for H to Rn: Design and Assessment of Accuracy. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 3297–3305.

(31) Kelly, C. P.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. Aqueous Solvation Free Energies of Ions and Ion-Water Clusters Based on an Accurate Value for the Absolute Aqueous Solvation Free Energy of the Proton. *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 16066–16081.

(32) Tissandier, M. D.; Cowen, K. A.; Feng, W. Y.; Gundlach, E.; Cohen, M. J.; Earhart, A. D.; Coe, J. V.; Tuttle, T. R. The Proton's

Absolute Aqueous Enthalpy and Gibbs Free Energy of Solvation from Cluster-Ion Solvation Data. *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 7787–7794.