

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS

PREPARACION, CARACTERIZACION Y ESTUDIOS CINETICOS DE COMPLEJOS
DE IONES METALICOS CON LIGANDOS DE INTERES BIOLOGICO Y/O FARMA-
COLOGICO

TESIS

PEDRO JUAN MORANDO

1981

Este trabajo fue realizado en la Orientación Fisicoquímica del Departamento de Fisicoquímica (posteriormente Química Analítica y Fisicoquímica) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires, bajo la dirección del Prof. Dr. Miguel A. Blesa y el patrocinio en carácter de codirector del Prof. Dr. Pedro J. Aymonino. El mismo se presenta a consideración de las autoridades de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata para optar al título de Doctor en Ciencias Bioquímicas, orientación Industrias Bioquímicas.

Agradecimientos

Al Prof. Dr. Miguel A. Blesa, por haber sabido ser director y amigo sin dejar que una función interfiriera sobre la otra.

Al Prof. Dr. P. J. Aymonino, por hacer posible la presentación de este trabajo y por la atenta lectura de los originales, que se tradujo en útiles sugerencias.

Al Prof. Dr. J. A. Olabe, por su valiosa colaboración en la discusión de resultados.

A las Bioq. E. B. Borghi, I. A. Funai, V. I. E. Bruyere y a la Lic. L. M. de Schteingart, por su valiosa ayuda en algunos aspectos de la parte experimental.

A la Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires, por haberme otorgado sendas becas de estudio (año 1978) y perfeccionamiento (1979 y 1980).

A la Cátedra de Química Inorgánica de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata, que además de brindar ayuda material en la forma de uso libre de instrumental, se constituyó en un importante apoyo, ya que el ambiente allí imperante permitió un fértil intercambio de ideas.

Al Departamento de Elementos Combustibles (Tecnología de Plutonio) de la Comisión Nacional de Energía Atómica, por la realización de los termogramas.

Al Departamento Química de Reactores de la Comisión Nacional de Energía Atómica, por el amplio apoyo brindado en las últimas etapas de este trabajo.

Al Departamento Química Orgánica de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires, por la realización de análisis elementales.

Al Prof. Dr. S. Lamdan, por la donación de drogas.

A la Srta. Silvia A. Moya, responsable del mecanografiado de estas páginas, por su infinita paciencia.

I N D I C E

	Página
INTRODUCCION	1
CAPITULO I: PREPARACION Y CARACTERIZACION DE ALGUNOS COMPLEJOS DEL TIPO $\text{Na}_x[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{L}]$ Y H_2O DONDE L ES UN DERIVADO PIRIDINICO DE INTERES BIOLÓGICO Y/O FARMACOLÓGICO	
1. 1. INTRODUCCION	6
1. 2. PARTE EXPERIMENTAL	13
1. 2. 1. Drogas	13
1. 2. 2. Preparación de los complejos sólidos	13
1. 2. 3. Análisis elemental	16
1. 2. 4. Análisis termogravimétricos	17
1. 2. 5. Espectros electrónicos	17
1. 2. 6. Espectros infrarrojos	17
1. 2. 7. Espectros de resonancia magnética nuclear de hidrógeno.	18
1. 2. 8. Titulaciones potenciométricas	18
1. 3. RESULTADOS Y DISCUSION	19
1. 3. 1. Análisis químicos	19
1. 3. 2. Análisis termogravimétricos	19
1. 3. 3. Espectros electrónicos.	30
1. 3. 4. Espectros infrarrojos	32
1. 3. 5. Espectros de resonancia magnética nuclear de protones	56

CAPITULO II: REACCIONES DE SUSTITUCION: ESTUDIOS
CINETICOS Y DE EQUILIBRIO

2. 1. INTRODUCCION	67
2. 2. PARTE EXPERIMENTAL	87
2. 2. 1. Medidas cinéticas	87
2. 2. 2. Titulaciones potenciométricas	88
2. 2. 3. Soluciones buffer	88
2. 3. RESULTADOS Y DISCUSION	89
2. 3. 1. Dependencia de la constante de velocidad con la concentración de los ligandos sa- liente y entrante	89
2. 3. 2. Valores de k_{-L}	91
2. 3. 3. Dependencia de k_{-L} con la energía del en- lace	91
2. 3. 4. Dependencia de k_{-L} con la temperatura: parámetros de activación	115
2. 3. 5. Estabilidad de los complejos	137

CAPITULO III: REACTIVIDAD DE LIGANDOS COORDINADOS,
LA REACCION DEL ANION NITROPRUSIATO
CON CISTEINA

3. 1. INTRODUCCION	142
3. 2. PARTE EXPERIMENTAL	151
3. 2. 1. Drogas	151
3. 2. 2. Experiencias cinéticas	151
3. 2. 3. Medidas espectrales	152
3. 2. 4. Titulaciones potenciométricas	154
3. 3. RESULTADOS Y DISCUSION	154
3. 3. 1. Esquema general de la reacción	154
3. 3. 2. Reacción de formación del color	160
3. 3. 3. Reacción de decoloración	166

	Página
CONCLUSIONES GENERALES	178
BIBLIOGRAFIA	181

--- * ---

INTRODUCCION

Tradicionalmente los problemas de la Química Biológica se han considerado como íntimamente relacionados con la Química Orgánica. Sin embargo, los iones metálicos son también constituyentes de los seres vivos, y para la comprensión de su papel, en los últimos tiempos, ha surgido una nueva forma de estudio que recurre a sistemas inorgánicos sencillos para la determinación de parámetros, que resultan de mucha utilidad en la posterior comprensión de sistemas biológicos. Este hecho ha dado lugar al nacimiento de una nueva disciplina: la Química Bioinorgánica. La misma emplea las herramientas de la Química Inorgánica para enfrentar problemas como ser la fijación de nitrógeno, mecanismos de activación de metaloenzimas, etc. Ultimamente el auge de la Química Bioinorgánica es tal que gran parte de las revistas de Química Inorgánica han incorporado secciones fijas de esta disciplina (ver, por ejemplo, Inorg. Chem. Acta o J. Inorg. Nucl. Chem.), han aparecido otras específicas (por ejemplo Bioinorg. Chem.), se han publicado varios textos sobre el tema ^(1 - 3) y una publicación anual ⁽⁴⁾.

Este trabajo está inscripto en esta línea, buscando aportar mayores conocimientos sobre la interacción de iones metálicos y moléculas de interés biológico.

No es novedoso señalar la importancia de los iones metálicos en los procesos biológicos. Si nos atenemos exclusivamente a los iones de transición, podemos, a partir de los datos de Ochiai ⁽³⁾ presentar una tabla muy ilustrativa.

Elemento	Contenido en p.p.m. en un hombre adulto	Función	Ejemplo
Fe	50	Sitio activo de metaloenzimas para reacciones redox, oxigenación, proteínas transportadoras de O ₂	hemo: hemoglobina, peroxidasa, citocromoc nohemo: pirocatecasa, ferredoxina, ferritina.
Cu	4	Idem hierro	tirosinasa superóxido amino-oxidasa, etc.
Mn	1	Acido de Lewis	
Mo	0,2	Enzimas redox	
Co	0,04	Acido de Lewis Componente Vit. B ₁₂ .	glutamato mutasa, metionina sinte-tasa, dipeptidasa.

Los iones metálicos de transición presentan dos particularidades que les permiten llevar a cabo su rol polifuncional:

- La capacidad de tomar varios estados de oxidación (lo que les hace posible participar en reacciones redox en ambas direcciones).
- Su tendencia a formar complejos, esto es la capacidad de interaccionar directamente con otras sustancias por coordinación.

En comparación con los sistemas inorgánicos más estudiados, las moléculas y procesos biológicos en que intervienen iones metálicos son muy complicados. La comprensión de los aspectos básicos fundamentales de las interacciones metal-molécula orgánica implica el estudio de tres aspectos fundamentales de la química de dichos sistemas, ellos son:

- Estructura
- Estabilidad termodinámica de los compuestos de coordinación (medida a través de las constantes respectivas)
- Reactividad (incluye intercambio de ligandos, transferencia de electrones y reacciones de moléculas coordinadas)

Dada la multiplicidad de las posiciones de coordinación de los iones metálicos (su número de coordinación varía normalmente de 4 a 8 siendo de gran importancia la coordinación 6) y de las moléculas orgánicas de interés (generalmente polifuncionales y por ende capaces de actuar como ligandos multidentados) es muchas veces difícil de determinar la naturaleza de las especies formadas.

Este hecho sumado a la complejidad propia del problema a estudiar, ha llevado al desarrollo de modelos inorgánicos que en muchos casos han obtenido óptimos resultados. Basta como ejemplo el mencionar el caso del complejo obtenido por Schrauzer ⁽⁵⁾ como modelo de nitrogenasa, el cual no sólo realiza con éxito la fijación de nitrógeno, sino que se ha manifestado como ATP dependiente, o el enorme avance registrado en la fijación reversible de O₂ por distintos complejos de Fe y Co ⁽⁶⁾.

Este trabajo se centra en el estudio de las interacciones del ion $\text{Fe}(\text{CN})_5^{3-}$ con distintas aminas de interés biológico y/o farmacológico. La elección de este "nucleo central"

está basada en que al presentar al Fe(II) de bajo espín y con una sola posición libre de coordinación se manifiesta como un modelo inorgánico muy sencillo del estado del hierro en ciertas moléculas biológicas.

Dicho agrupamiento, por supuesto, no puede reproducir las funciones de moléculas de alta especificidad, pero en los tres aspectos antes mencionados existen grandes analogías que hace valiosa, desde el punto de vista bioquímico, la información obtenida.

En este trabajo se presentan resultados que corresponden a esos tres aspectos esenciales (estabilidad, reactividad y estructura) con particular énfasis en lo referente a reactividad. Por ello se ha dividido la presentación en tres partes:

- en la primera de ellas se estudian la preparación y caracterización de los complejos formados por el $\text{Fe}(\text{CN})_5^{3-}$ con distintos derivados de la piridina (isoniacida, nicotinamida, coramina, etc.) de reconocido interés biológico y/o farmacológico;
- en el segundo capítulo se estudia la cinética de intercambio de ligando de los complejos antes mencionados y los equilibrios de protonación de ligandos coordinados en los casos en que los mismos son susceptibles de presentar tal equilibrio;
- por último, en el tercer capítulo, se revisa la reactividad del NO^+ coordinado al $\text{Fe}(\text{CN})_5^{3-}$, frente a bases, y específicamente se dilucida el mecanismo de su reacción con el aminoácido cisteína.

No se hace en el presente trabajo un intento de aplicar directamente los resultados obtenidos a los sistemas biológicos relacionados. En este sentido, solamente se resumen las posibles conclusiones al final del trabajo y el énfasis está puesto en la caracterización y discusión de los sistemas inorgánicos sencillos estudiados. Si bien es relativamente fácil ampliar las ideas señaladas en las conclusiones, se entendió que la discusión más detallada de los sistemas biológicos debe ir acompañada de adicionales estudios experimentales y constituye una etapa posterior a la conclusión del presente estudio.

CAPITULO 1

PREPARACION Y CARACTERIZACION DE ALGUNOS COMPLEJOS DEL TIPO
 $\text{Na}_x[\text{Fe}(\text{CN})_5 \text{L}] \text{Y } \text{H}_2\text{O}$ DONDE L ES UN DERIVADO PIRIDINICO
DE INTERES BIOLÓGICO Y/O FARMACOLÓGICO

1. 1. INTRODUCCION

El presente capítulo describe la preparación de sólidos que contienen aniones del tipo $\text{Fe}(\text{CN})_5\text{L}^{n-}$, y analiza las propiedades espectrales más importantes de dichos sólidos, así como su estabilidad térmica. También se analiza algunas propiedades espectroscópicas en solución, a saber sus espectros visibles y de resonancia magnética de protones. Esta información permite poner en evidencia las características estructurales y energéticas más importantes de la unión Fe-L, brindando información sobre la posición de coordinación (en caso de ligandos que pueden coordinarse a través de más de un átomo donador) sobre la energía de la unión Fe-L (esencialmente a través de su espectro visible), y sobre los modos de descomposición de los compuestos a temperaturas elevadas. La información referida a la estabilidad en solución se verá completada en el Capítulo 2, con una estimación de las respectivas constantes de equilibrio.

No existe en la bibliografía excesiva información estructural de complejos sólidos similares a los descritos en este Capítulo; sólo cabe mencionar el complejo de piridina⁽⁴²⁾, de la 3- y la 4-cianopiridina⁽³⁹⁾, así como el estudio de la termólisis del complejo de piridina⁽¹²⁹⁾, y el análisis de los espectros Moessbauer de una serie de estos complejos^(131,132).

Por otra parte, interesa ubicar a estos iones complejos dentro de la química de coordinación de los ligandos estudiados. Para ello comenzaremos con un análisis de la bibliografía en este campo.

Existe abundante literatura sobre la interacción de sales de iones metálicos en medios acuosos con las moléculas orgánicas estudiadas en el presente trabajo. Dada la ardua tarea que implica resumir la bibliografía en un campo tan vasto, se incluye a continuación una breve descripción de publicaciones previas en este tema.

En 1968 De Angelis ⁽⁷⁾ presentó el estudio por rayos X y espectroscopía infrarroja de complejos sólidos con relación 1:1 y 2:1 entre Cr^{3+} y ácido nicotínico e isonicotínico.

Al año siguiente Sekizaki y colaboradores ⁽⁸⁾ determinaron la estructura de complejos de cobre con nicotinamida y pirazincarboxamida. Obtuvieron los complejos del tipo Cu_2X_2 (nicotinamida) y Cu_2X_2 (pirazinamida), donde X es un halógeno; los estudiaron por espectroscopía IR y determinaron sus momentos magnéticos demostrando que ambos ligandos coordinan por N aromático, mientras que en el complejo NiCl_2L_2 sólo la nicotinamida coordina por el N piridínico, en tanto que la pirazincarboxamida lo hace por el oxígeno.

Alyawiye y otros ⁽⁹⁾ obtuvieron, a partir de la reacción de acetato o haluros de cadmio con los ácidos nicotínico e isonicotínico los complejos $\text{CdCl}_2(\text{nic})_2$, $\text{Cd}(\text{nic})_2$, $\text{CdCl}_2(\text{isonic})_2$, $\text{Cd}(\text{isonic})_2$. En ellos el ácido nicotínico coordina por los dos átomos de oxígeno del carboxilo, mientras que el $\text{CdCl}_2(\text{isonic})$ forma una larga cadena, al coordinar el ácido isonicotínico por el N aromático y formar puentes de hidrógeno por medio

de grupos carboxilos.

Paul y otros ⁽¹⁰⁾ prepararon complejos tipo $M^{(II)}Cl_2 \cdot 2L$ con $M = Cu, Hg, Cd, Ni, Zn, Mn$; $M^{(III)}Cl_3 \cdot 3L$ con $M = Al, In, Sb, SbCl_5$; $M^{(IV)}Cl_4 \cdot 2L$ ($M = Sn, Zn, Ti$) siendo L en todos los casos nicotinamida coordinada por N aromático.

Khakimov y Azizov ⁽¹¹⁾ determinaron la coordinación octaédrica para el Co en complejos mixtos con halógenos, ácido nicotínico o isonicotínico y agua. También usaron como ligandos ésteres y aminas de los ácidos mencionados y concluyeron que las posiciones de coordinación están ocupadas por dos halógenos, 2 moléculas de L y 2 de agua.

Distintos autores dan datos de preparación y caracterización de complejos de hierro con estos ligandos ^(12, 13), así como estudios termogravimétricos ⁽¹⁴⁾, de RMN ⁽¹⁵⁾ y RPE ⁽¹⁶⁾ de complejos metálicos con ácido nicotínico, isonicotínico y nicotinamida. El grupo de Biagini Cingi estudió la estructura molecular y cristalina de complejos de distintos iones metálicos con los ácidos piridincarboxílicos. Así presentaron la estructura resuelta por rayos X del $Pb(isonic)_2(OH_2)_2$ ⁽¹⁷⁾. Encontraron que el complejo cristaliza en el sistema monoclinico, siendo el poliedro de coordinación un dodecaedro distorsionado. El mismo está formado por 5 átomos de oxígeno provenientes de grupos carboxílicos, 2 átomos de oxígeno provenientes del agua y un nitrógeno piridínico. Un átomo de oxígeno de un carboxilo y otro proveniente del H_2O sirven de puentes con el poliedro adyacente por lo que se presentan unidos formando cadenas en zig zag. En el estado cristalino, pues, se presentan como un polímero en el que tanto el N como el O coordinan con el Pb a diferencia de lo que ellos mismos encontraron ⁽¹⁸⁾ para el $[Cd(H_2O)_4(isonic)_2]^{2+}$ y $[Zn(H_2O)_4(isonic)]^{2+}$

donde el ácido isonicotínico sólo coordina por N piridínico. También este grupo estudió las estructuras de las sales de metales con el anión piridin-2,6-dicarboxílico ⁽¹⁹⁾ encontrando, por ej., un poliedro de coordinación octaédrico para el Ni con dos ligandos semiprotonados y una fórmula estequiométrica $Ni(C_7H_4NO_4)_2 \cdot 3H_2O$ y un octaedro distorsionado a la forma bipiramidal (como es esperable por efecto Jahn Teller) para el Cu (II). En este caso las dos moléculas de ligando son distintas y una se presenta totalmente protonada en sus carboxilos, mientras la otra lo hace con todos los grupos desprotonados.

J. W. Moore y otros ⁽²⁰⁾ presentaron el estudio de los nicotinas hidratados de lantánidos realizados por rayos X observando coordinación por el O del carboxilo.

Yamada y otros han preparado complejos con bases Schiff de piridoxal y aminoácidos con Ni ⁽²¹⁾, Co ⁽²²⁾ y Cu ⁽²³⁾ midiendo las propiedades magnéticas. Capasso y otros ⁽²⁴⁾ determinaron las estructuras cristalinas por rayos X de complejos de piridoxilidenválinatos con Ni y Zn, buscando un modelo para reacciones catalizadas por piridoxal.

En 1975 Dutt y Sem Gupta ⁽²⁵⁾ reportaron la preparación y caracterización de complejos de isoniácida con iones lantánidos. La estequiometría de estos complejos es $Ln(NO_3)_3 \cdot 3Inh$, para $Ln = La, Nd, Gd, Er$ y $Ln(ClO_4)_3 \cdot 5 inh$ para $Ln = La$ y Nd y $Ln(ClO_4)_3 \cdot 3 inh$ para $Ln = Er$ e Y . Presentan los espectros visibles e ir interpretando estos últimos en base al espectro del ligando libre. Como conclusión resaltan la coordinación de isoniácida al metal a través del N piridínico, confirmando lo observado por Nagano y otros ⁽²⁶⁾ en complejos de cadmio.

En los últimos tiempos se han publicado numerosos trabajos sobre estos compuestos en revistas de la U.R.S.S. Así

Khodashova y otros (27) dan cuenta de la preparación y caracterización del complejo $Zn(N,N \text{ dietilnicotinamida})_2Cl_2$. El Zn presenta coordinación tetraédrica a 2 Cl y 2 N piridínicos de la coramina.

Vicentinni y otros (28) prepararon aductos de lantánidos con N-óxido de pirazina. Estos complejos tienen la fórmula general $LnI_3L_8H_2O$ donde Ln = Ce, Nd, Eu, Tb, Yb e Y y L = N-óxido de pirazina. A partir de datos de conductividad (comportamiento como electrolito 1:2) sugieren coordinación 12, siendo la coordinación del N-óxido de pirazina a través del átomo de oxígeno.

Batyr y otros (29) presentan datos de espectroscopía infrarroja de complejos $M(\text{acetilacetona})_2nL$ con $M = VO^{2+}$, Fe, Co, Ni y $L = \text{piridina}$ y $Co(\text{acac})_2Q$ con $Q = \text{picolina}$ y nicotinamida. A partir de los espectros estudian el efecto quelante producido por la coordinación axial del N básico en el aducto, concluyendo que el aumento del carácter donador del N básico reduce la estabilidad del quelato.

Complejos de nicotinamida con acetatos de metales bivalentes fueron estudiados por Khodzhaev y otros (30). Los complejos son del tipo $M(OAc)_2 2L$ con $M = Mn, Ni, Cd$ y Mg y $Cu(OAc)_2 2L$ y $Zn(OAc)_2 L \cdot H_2O$. Estudiaron los espectros ir concluyendo que la nicotinamida coordina a través de N piridínico y que el acetato actúa como bidentado. El complejo de Cu presenta la particularidad de ser dimérico.

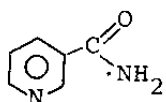
Tsintsadze y otros (31) han determinado la estructura cristalina por rayos X del isotiocianatodiacuodinicotinamida cobalto(II). Los cristales triclínicos presentan moléculas discretas de Co coordinando octaédricamente a dos N de nicotinamida, 2 de tiocianato y dos átomos de oxígeno del H_2O .

Como puede observarse existen muchos trabajos que se ocupan de la caracterización de complejos en los que existe una única interacción M-L o a lo sumo A-M-L donde A es el anión o agua. Sin embargo, existen escasos estudios de la formación de complejos mixtos en solución acuosa del tipo de los que nos ocupan, esto es presentando una unión metal ligando distinta de las demás, lo que permite el estudio de características propias de este enlace. En este sentido cabe destacar el estudio estructural de los complejos de 3 y 4 cianopiridinas con $\text{Fe}(\text{CN})_5^{3-}$ realizado por Katz ⁽³²⁾, llevado a cabo con posterioridad a los estudios descritos en este capítulo, donde se pone en evidencia la coordinación por N aromático a diferencia de lo que ocurre con los mismos ligandos y un núcleo central muy comparable al $\text{Fe}(\text{CN})_5^{3-}$, el $\text{Ru}(\text{NH}_3)_5^{2+}$ ⁽³³⁾. Con este último núcleo central cabe destacar los trabajos de Taube y otros ⁽³⁴⁾ que usaron algunos ligandos utilizados en este trabajo.

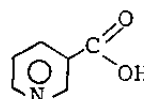
En esta primera sección se da cuenta de la preparación y caracterización de complejos del tipo $\text{Na}_x[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{L}] \text{Y H}_2\text{O}$. En la tabla I se presentan las fórmulas de los ligandos "L" utilizados y la forma en que se los designará en el presente trabajo.

Tabla I

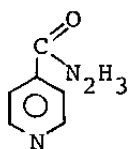
Fórmula y designación de cada uno de los ligandos estudiados



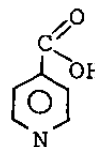
nicotinamida: nida



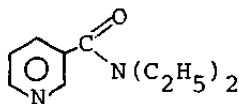
ácido nicotínico Hnic
(anión nicotinato nic^-)



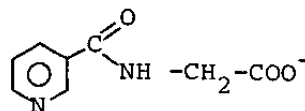
isoniacida: Hinh
(anión inh^-)



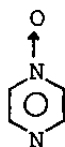
ácido isonicotínico: Hisonic
(anión isonic^-)



coramina: cora



anión nicotinoilglicinato:
 nicgli^-



N-óxido de pirazina: NOPz

1. 2. PARTE EXPERIMENTAL

1. 2. 1. Drogas: en todos los casos en que se usaron drogas comerciales, fueron de calidad p.a. Las drogas obtenidas o recibidas en donación fueron recristalizadas en el solvente adecuado.

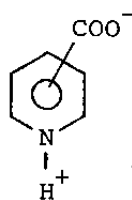
1. 2. 2. Preparación de los complejos sólidos: en todos los casos se partió de $\text{Na}_3[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NH}_3] \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$, el que fue preparado según la técnica de la literatura ⁽³⁵⁾, que consiste en agregar, en baño de hielo, 3 g de nitroprusiato de sodio sobre 10cm^3 de amoníaco conteniendo un gramo de acetato de sodio. Se deja en heladera 12 hs y luego se separan los cristales por filtración. En caso que las aguas madres presenten color oscuro, se agrega 0,5 g de acetato de sodio y se precipita con etanol frío. El precipitado obtenido se lava con etanol y éter fríos y se seca sobre CaCl_2 . La comprobación de pureza se hace por espectroscopía infrarroja. A continuación se detallan los métodos que resultaron más apropiados para la preparación de cada uno de los complejos estudiados.

Preparación de los complejos de isoniácida y nicotina
mida: se disuelve en una solución de metanol al 80%, 1 g de $\text{Na}_3[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NH}_3] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. Sobre esta solución y agitando constantemente se agrega un exceso (5 a 10 veces) del ligando a incorporar. Se calienta suavemente en platina con agitador magnético manteniendo la temperatura entre 50 y 60°C hasta disolución total. Si la misma no hubiese ocurrido al cabo de 2 horas,

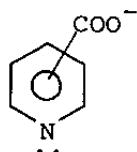
se filtra y se descarta el sólido. Se enfría el sobrenadante y por agregado de etanol frío se precipita el complejo buscado. Se filtra y lava sucesivamente con alcohol y éter fríos. Se seca sobre CaCl_2 . La recristalización se realiza en metanol al 80%.

Preparación de los complejos conteniendo los aniones nicotinato, isonicotinato y nicotinoilglicinato: Se utiliza una técnica similar a la empleada por Toma y Malin (36); se parte de 2 g de $\text{Na}_3[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NH}_3] \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$ disueltos en 10 ml de H_2O destilada. Se coloca en baño de hielo y se agrega aproximadamente 5 veces de exceso de ligando a incorporar disuelto en solución alcalina. Se deja 30 minutos a la oscuridad y luego se precipita por agregado de metanol frío. Se filtra, se lava con etanol y éter fríos y se seca sobre CaCl_2 .

Estos tres ligandos presentan una característica particular. Los tres son escasamente solubles en medio ácido siendo la forma de encontrarse en solución la de zwitterión, esto es:



A valores de pH lo suficientemente alcalinos se genera el anión:



Esto hace imposible la obtención directa de los complejos protonados. La forma zwitteriónica tampoco es útil, ya que la coordinación al centro metálico se realiza a través del par libre del N piridínico (ver más adelante). Por lo tanto, es necesario disolver estas sustancias en solución alcalina antes de agregarlas a la solución de $\text{Na}_3[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NH}_3] \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$, asegurando de esta manera que el equilibrio de protonación estará totalmente desplazado hacia la forma aniónica y la coordinación será posible. De esta forma se obtienen, como queda dicho, los complejos conteniendo los respectivos aniones; sin embargo, en solución, es sencillo producir la protonación del ligando coordinado lo que se logra por simple ajuste del pH. Lógicamente, los iones complejos así generados son inestables respecto a la liberación del ligando (ver capítulo II).

Una particularidad que se presenta en estos complejos es la tendencia a formar aceites al precipitar. Para evitarlo se debe trabajar con todo el material frío y saturar, antes de la precipitación, con NaI.

Preparación del complejo de coramina: se sigue la misma técnica que para los complejos de isoniácida y nicotina_mida. La precipitación debe hacerse con una mezcla de propanol y etanol ya que el complejo es bastante soluble en etanol, metanol y en mezclas metanol-agua y metanol-etanol. Aún con propanol-etanol, y previa saturación con NaI es alta la probabilidad de obtener aceites y son bajos los rendimientos lo que se mejora en parte dejando digerir el precipitado durante 12 horas en heladera.

Preparación del complejo de N-óxido de pirazina: para

preparar este complejo se comienza por la obtención del ligando. Se empleó la técnica de Koelsch y Gumprecht (37). Se partió de pirazina Fluka p.a. la cual se trata con H_2O_2 durante 9 horas a $80^\circ C$. El producto obtenido se destila a presión reducida, se toma el residuo con Cl_3CH , se evapora el solvente en baño de vapor y el sólido obtenido se recristaliza en benceno. El N-óxido obtenido se confirma por análisis elemental (C% calc. 50,0 obt. 51,1; N% calc. 29,15 obt. 28,0; H% calc. 4,20 obt. 5,0) y punto de fusión (tabulado $114^\circ C$; encontrado $114^\circ C$). Posteriormente se siguió la técnica habitual precipitando con etanol.

1. 2. 3. Análisis elemental: El análisis de C, H y N fue realizado en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. El análisis de sodio se realizó por espectroscopía de llama en un equipo Evans Electroselenium LTD a partir de una curva de calibración obtenida con soluciones patrón preparadas a tal efecto. El análisis de hierro se realizó colorimétricamente según método de bibliografía (38). Para ello se trata previamente la muestra con H_2SO_4 , se calienta hasta humos blancos de SO_3 , se trata con HNO_3 , se calienta a humos pardos y se agrega HCl y se calienta hasta ebullición. Posteriormente se diluye a un volumen adecuado. A una alícuota conteniendo 100-120 μg de Fe se le agrega clorhidrato de hidroxilamina de manera de pasar todo el Fe(II) a Fe(III)[?]. Se lleva a pH entre 4 y 5 con acetato de sodio y se agrega ortofenantrolina. Se lee la absorbencia

a 510 nm frente a un blanco de reactivos, y se la compara con una curva patrón obtenida con soluciones que contienen cantidades conocidas de hierro.

1. 2. 4. Análisis termogravimétricos: Se realizaron en un termooanalizador Mettler Recording mod 1 de la Comisión Nacional de Energía Atómica. Se trabajó en atmósfera de nitrógeno con una velocidad de calentamiento de 6°C por minuto.

1. 2. 5. Espectros electrónicos: Se obtuvieron en un equipo Spectronic 600 de Bausch y Lomb propiedad de la Cátedra de Química Inorgánica de la Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata y en equipos Beckman 25 y Shimadzu de la C.N.E.A.

Para la obtención de espectros visibles se disolvió el complejo sólido en una concentración del orden de 10^{-4} M en presencia del ligando libre (aprox. 10^{-2} M) a los efectos de evitar la acuación. Para los espectros u.v. se prepararon soluciones del complejo de un orden de magnitud menor sin presencia de ligando libre.

En aquellos casos en que el ligando presenta la posibilidad de distintos estados de protonación se realizaron espectros a distintos pH. Las mediciones a bajo pH deben hacerse con rapidez por los motivos ya señalados. Todas las medidas se hicieron en celdas de 1 cm de camino óptico.

1. 2. 6. Espectros infrarrojos: Fueron obtenidos en un espectrofotómetro Perkin Elmer 427 perteneciente a la Cátedra

de Química Inorgánica de la Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata. Fueron realizados en discos de KBr a excepción del correspondiente a coramina que se realizó en mull de nujol.

1. 2. 7. Espectros de resonancia magnética nuclear de hidrógeno:

Se realizaron en un equipo Perkin Elmer R-12 de 60 MHz perteneciente a la Cátedra de Fitoquímica de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, usando TMS como referencia interna.

1. 2. 8. Titulaciones potenciométricas: Se realizaron con una bureta pistón Metrohm y un pHmetro digital Radiometer pH M-52.

1. 3. RESULTADOS Y DISCUSION

1. 3. 1. Análisis químicos

En la tabla II se resumen los datos de análisis elemental (C, H, O), Na, Fe y porcentaje de agua.

1. 3. 2. Análisis termogravimétricos

En las figuras 1 a 7 se presentan los termogramas de los distintos complejos; en las mismas se muestran las curvas de pérdida de peso ("peso"), análisis térmico diferencial ("dta") y temperatura de calentamiento ("temp"). En la tabla III se resume la información recogida, y se compara la pérdida de peso medida con la esperada en cada caso.

En todos los casos, los picos en el dta encontrados a temperaturas más bajas corresponden a la pérdida, muchas veces en varias etapas, de las moléculas de agua de hidratación. Logicamente, dichas deshidrataciones son endotérmicas, tal como se aprecia en las figuras. Con la única excepción del complejo de isoniácida, al cabo de las sucesivas deshidrataciones se obtiene el correspondiente complejo anhidro. Para el caso del complejo de isoniácida, en la Tabla III se ha separado la última etapa de pérdida de agua de la etapa de descomposición de una manera bastante arbitraria, ya que la figura 7 muestra que la meseta correspondiente es prácticamente inexistente.

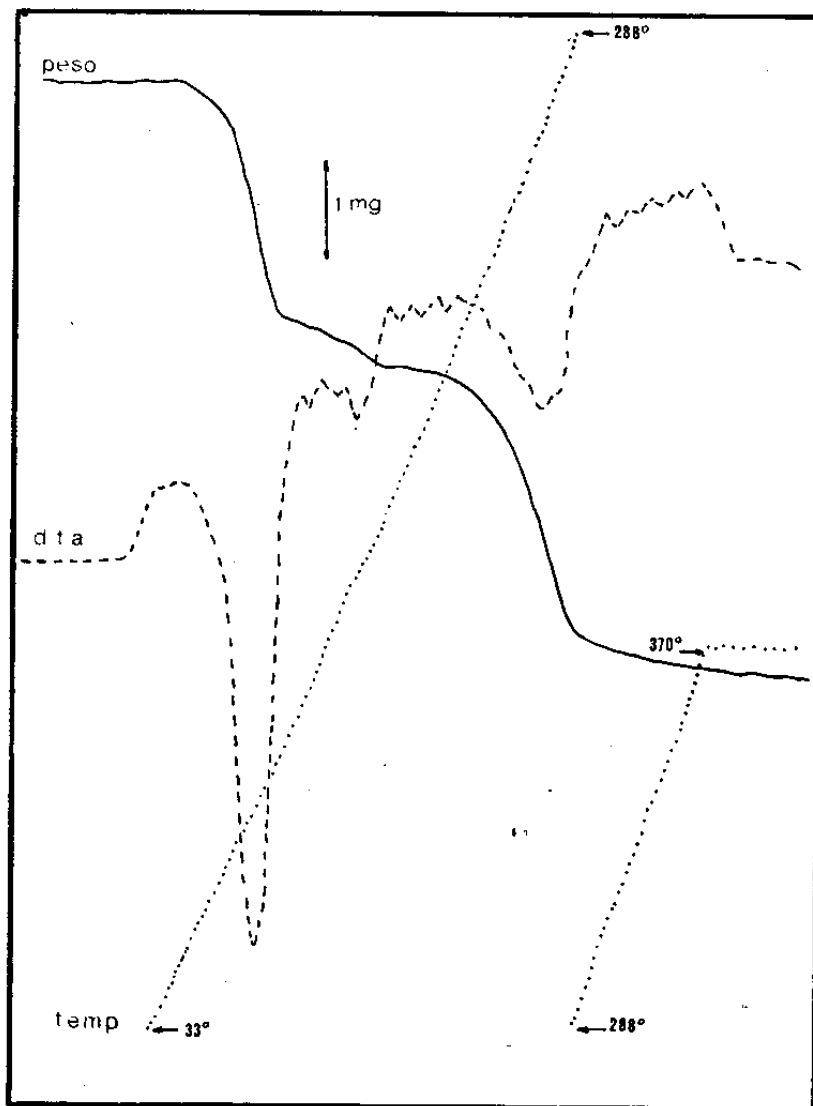
El comportamiento posterior de los sólidos puede

Tabla II
Datos de análisis químicos

Fórmula	Valores calculados					Valores medidos						
	% C	% H	% N	% Fe	% Na	% H ₂ O	% C	% H	% N	% Fe	% Na	% H ₂ O
Na ₃ [Fe(CN) ₅ nida].6H ₂ O	27,2	3,8	20,2	11,6	14,2	22,2	27,5	4,4	20,2	12,2	14,3	22,7
Na ₄ [Fe(CN) ₅ isonic].6H ₂ O	26,0	3,2	16,5	11,0	18,1	21,3	25,9	4,0	16,2	11,7	18,4	21,0
Na ₄ [Fe(CN) ₅ nicgli].4H ₂ O*	29,5	2,9	18,5	10,6	17,4	13,6	24,2	4,4	18,4	11,2	17,3	13,9
Na ₄ [Fe(CN) ₅ nic].6H ₂ O	26,0	3,2	16,5	11,0	18,1	21,3	26,0	2,9	16,4	11,6	17,5	21,6
Na ₃ [Fe(CN) ₅ cora].4H ₂ O*	35,7	4,4	19,4	11,1	13,7	14,3	31,8	4,4	20,2	12,4	13,4	13,4
Na ₃ [Fe(CN) ₅ NOpz].5H ₂ O	24,5	3,2	22,2	12,7	15,6	20,4	24,1	3,1	21,2	12,5	15,0	20,8
Na ₃ [Fe(CN) ₅ Hinh].6H ₂ O	26,4	3,8	22,4	11,2	13,8	21,6	26,7	3,5	22,3	11,8	14,0	20,8

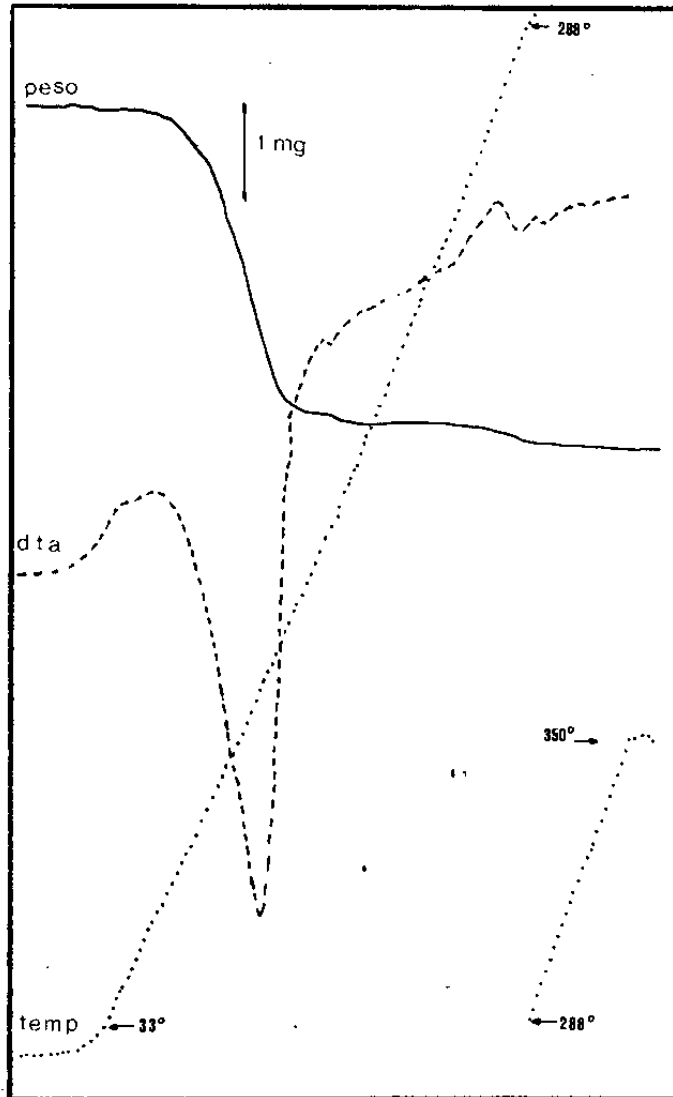
* En estos complejos los valores experimentales de contenido de carbono fueron anormalmente bajos; este hecho suele observarse en complejos de este tipo y se atribuyen a la posible formación de carburos de hierro con retención parcial del carbono durante la oxidación empleada para transformar carbono orgánico en CO₂.

Figura 1



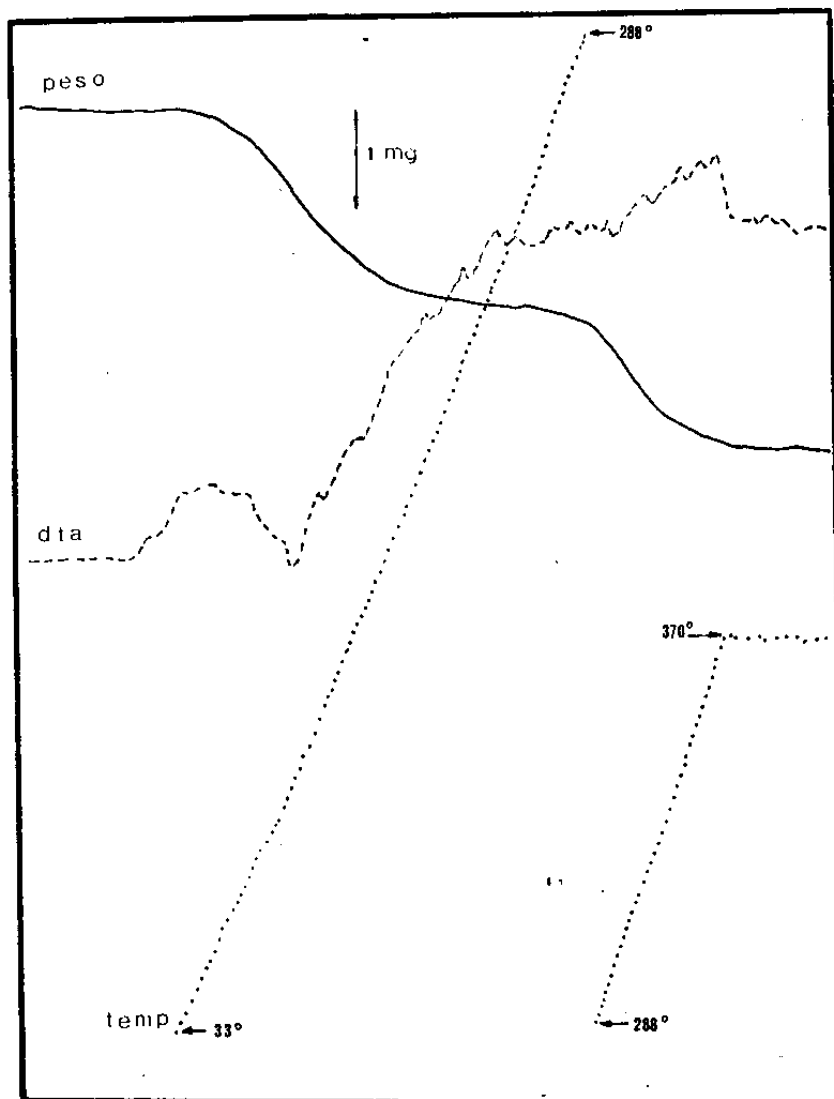
Termograma del complejo de nicotinamida

Figura 2



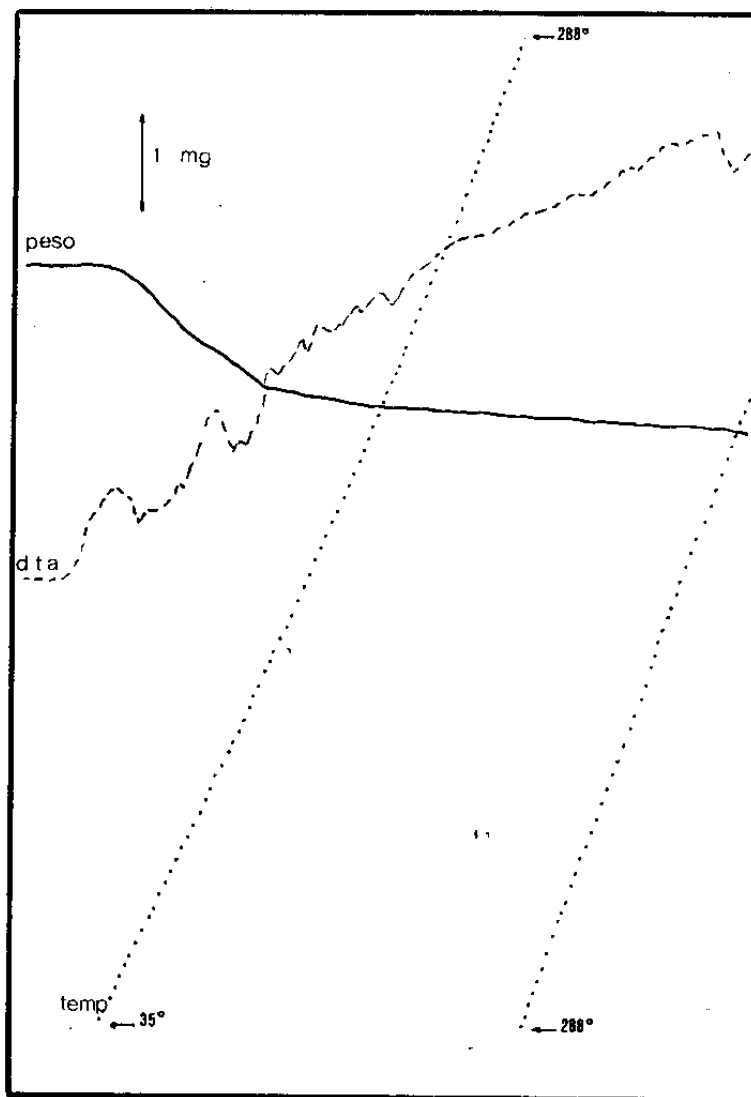
Termograma del complejo del anión nicotinato.

Figura 4



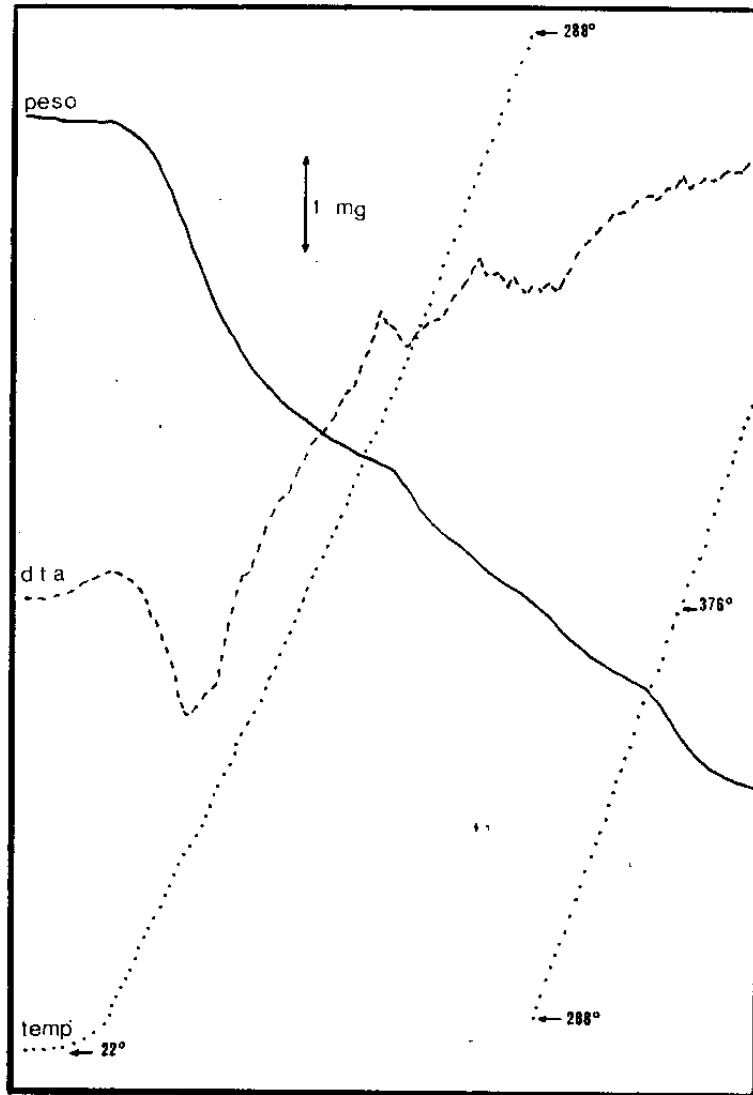
Termograma del complejo de nicotinoilglicinato.

Figura 5



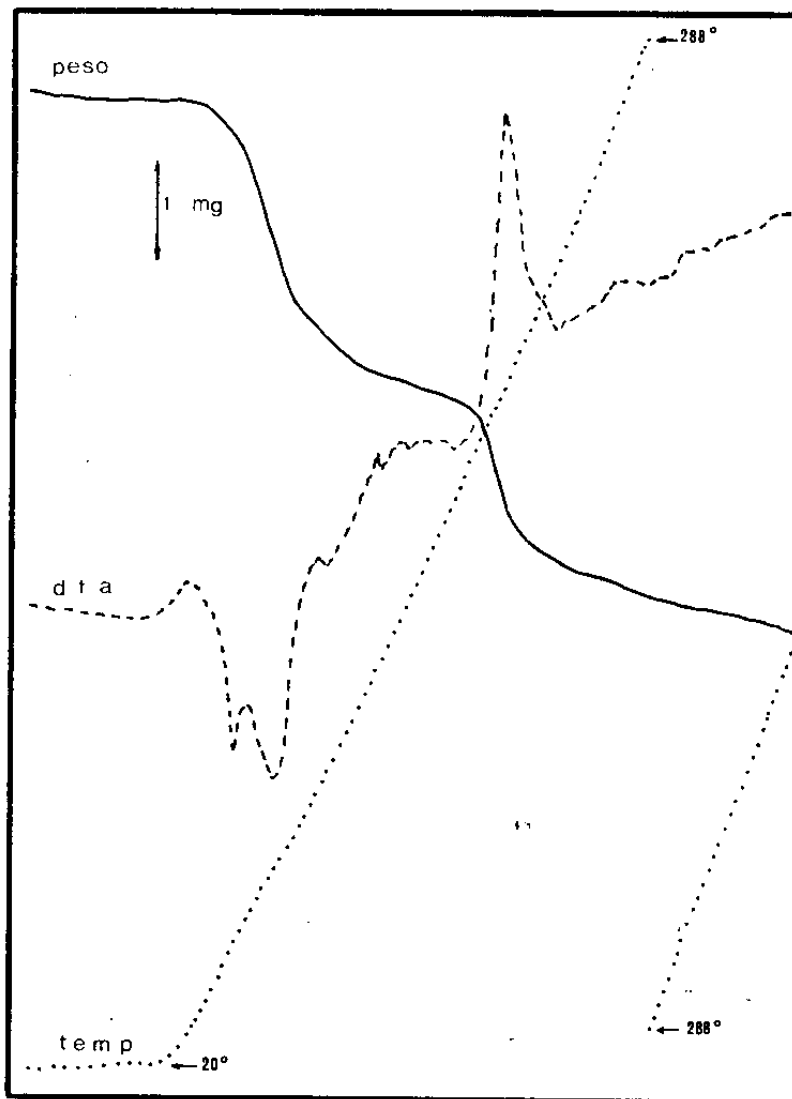
Termograma del complejo del anión isonicotinato.

Figura 6



Termograma del complejo de isoniacida.

Figura 7



Termograma del complejo de N-óxido de pirazina.

Datos termogravimétricos

Complejo	Temperatura y tipo de pico (DTA)	Pérdida de peso calculada	Pérdida de peso medida	Probable producto perdido
$\text{Na}_3[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{nida}]\cdot 6\text{H}_2\text{O}$	100°C, endotérmico	18,5	18,9	5 H ₂ O
	160°C, endotérmico	3,7	3,6	1 H ₂ O
	277°C, endotérmico	25,0	24,3	1 nida
$\text{Na}_3[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{cora}]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$	104°C, endotérmico	14,3	14,0	5 H ₂ O
	235°C, endotérmico	35,0	29,0 (?)	1 cora
$\text{Na}_4[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{nic}]\cdot 6\text{H}_2\text{O}$	130°C, endotérmico	21,3	21,6	6 H ₂ O
$\text{Na}_4[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{isonic}]\cdot 6\text{H}_2\text{O}$	60°C, endotérmico	10,65	10,8	3 H ₂ O
	120°C, endotérmico	10,65	10,8	3 H ₂ O
$\text{Na}_4[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{nicgii}]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$	113°C, endotérmico	13,6	13,9	4 H ₂ O
	315°C, endotérmico	-	12,5	Product.descomp.ligando
$\text{Na}_3[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{nopz}]\cdot 5\text{H}_2\text{O}$	59°C, endotérmico	12,3	~14,6	3 H ₂ O
	82°C, endotérmico	4,0	~3,1	1 H ₂ O
	110°C, endotérmico	4,0	~3,1	1 H ₂ O
	202°C, exotérmico	18,1 (?)	15,4	Product.descomp.ligando
$\text{Na}_3[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{hinh}]\cdot 6\text{H}_2\text{O}$	83°C, endotérmico	21,6	20,8	6 H ₂ O
	100°C, endotérmico			
	213°C, endotérmico	27,4	26,7	Product.descomp.ligando
	376°C, endotérmico			
531°C, endotérmico				

clasificarse en tres grupos: a) ligandos neutros que no sufren descomposición; b) ligandos aniónicos que no sufren descomposición; c) ligandos (neutros o aniónicos) que sufren descomposición.

Para los complejos que contienen ligandos del tipo a), tal como cabía esperar, se observa la volatilización del ligando a temperaturas superiores a 200°C. Como referencia, la pérdida de piridina del complejo $\text{Na}_3\text{Fe}(\text{CN})_5\text{py} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ tiene lugar a 200°C⁽¹²⁹⁾; las variaciones en la temperatura de descomposición pueden estar relacionadas con la energía del enlace Fe-L, aunque más probablemente reflejen las diferentes volatilidades de los ligandos.

Para los complejos con ligandos aniónicos térmicamente estables nic^- e isonic^- no se observa la salida de los mismos en el intervalo de temperatura medido.

Los complejos de los tres ligandos restantes pierden a los mismos con descomposición simultánea de la molécula que sale. No disponemos de evidencias adecuadas acerca de los fragmentos que se pierden, pero cabe hacer las siguientes observaciones: a) la pérdida de peso en el complejo de NOpz se acerca a la esperada si el átomo de oxígeno del ligando es cedido al centro metálico y por lo tanto retenido en el sólido (con consiguiente oxidación); de acuerdo con las propiedades oxidantes del NOpz , esto es bastante razonable, y se manifiesta en la curva de dta como un pico fuertemente exotérmico centrado en 202°C; b) la pérdida de peso experimentada por el complejo de nicotinoilglicinato es pequeña en relación con la masa del ligando, lo que indica que en la descom-

posición del ligando sólo se evapora un residuo pequeño, sobre cuya naturaleza no disponemos información experimental; c) la descomposición de la isoniácida en el complejo $\text{Na}_3 \text{Fe}(\text{CN})_5 \text{Hinh} \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ocurre en un intervalo muy amplio de temperatura, que comienza ya antes que se haya completado la deshidratación del sólido. En principio, es posible identificar tres transiciones endotérmicas, pero no se dispone de información adecuada como para intentar una asignación de especies a las transiciones observadas; seguramente alguna de las mismas involucra la ruptura de la unión N-N del grupo hidracida, tal como cabe esperarse de las propiedades de dicho grupo funcional. En relación con esto, ya en solución acuosa se manifiesta en cierto grado la inestabilidad de este ligando, que trae aparejada la descomposición de las soluciones de su complejo en el lapso de algunas horas.

Es experimentalmente factible obtener un mayor caudal de información sobre la naturaleza de los productos de la descomposición térmica de estos sólidos recurriendo a técnicas espectroscópicas para la identificación de las fases sólidas residuales luego de cada pico^(129,130). En particular, resultan de suma utilidad la espectroscopía ir y la espectroscopía Moessbauer. Dada la finalidad del presente trabajo, no se continuó dicha línea, ya que se excedería los alcances del mismo.

1. 3. 3. Espectros electrónicos

En la tabla IV se presentan los valores de la

Tabla IV

Máximos de absorberencia y absorptividad molar de los complejos estudiados.

Ligando	λ_m/nm	$\epsilon/\text{dm}^3 \text{mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$
nida	392	3870
cora	392	3900
nic ⁻	380	4050
isonic ⁻	418	4100
nicgli ⁻	395	2540
NOpz	518	5440
Hinh	437	4700

longitud de onda de los máximos de absorbancia y la absorptividad molar para todos los complejos estudiados.

En la zona u.v. se encontró la banda característica de transferencia de carga $d_{\pi}(\text{Fe}) \rightarrow \pi^*(\text{CN}^-)$ y bandas del ligando tal como fueron discutidos por Katz (39) para el caso de las cianopiridinas.

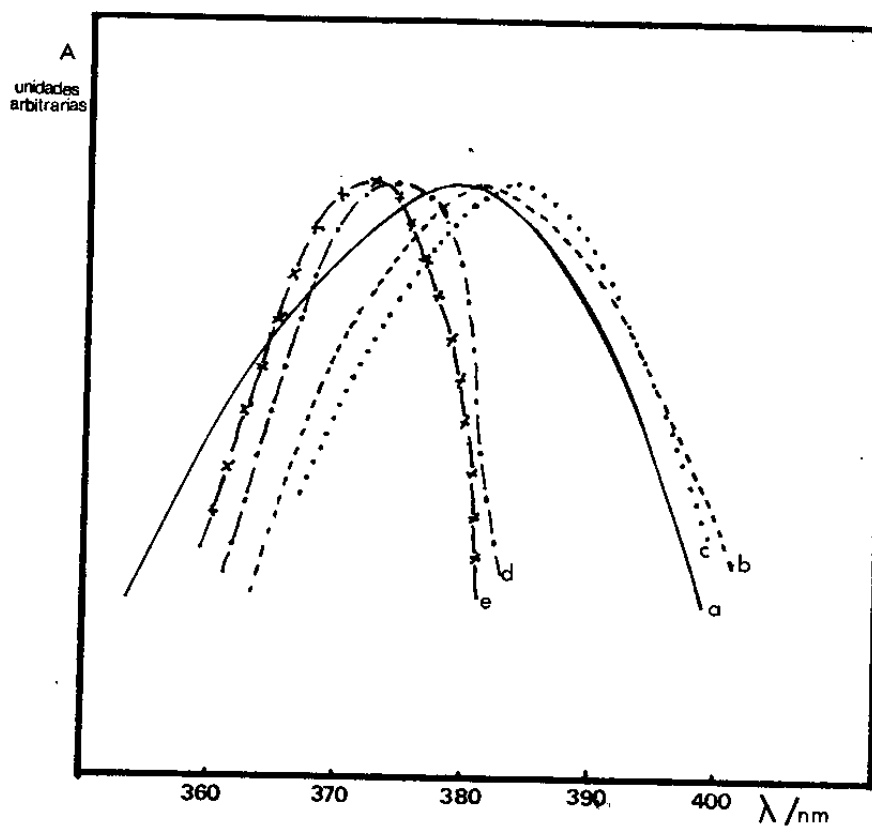
En la zona visible se presenta en todos los casos la banda de transferencia de carga metal \rightarrow ligando: $d_{\pi} \rightarrow \pi^*$. En los casos en que el ligando presenta posibilidad de tomar parte en un equilibrio ácido-base (nicotinato, isoniácida, isonicotinato) se realizaron espectros a distintos valores de pH. En la figura 8 se ejemplifica esto para el ácido isonicotínico. Se observa que al descender el pH se produce un corrimiento hacia mayores longitudes de onda, que se interpreta como debido a la protonación del ligando coordinado, y luego se produce un corrimiento hacia menores longitudes de onda, lo que está de acuerdo con los datos presentados en la literatura para la protonación del CN^- (40, 41).

Los valores de λ_m encontrados se corresponden perfectamente en la correlación sugerida por Toma y Malin (41) entre el máximo de absorbancia y la fuerza del enlace π en complejos de piridinas sustituidas. En el capítulo II retomaremos este tema.

1. 3. 4. Espectros infrarrojos

En las figuras 9 a 15 se presentan los espectros ir de todos los complejos obtenidos, habiéndose superpuesto los espectros de los ligandos libres.

Figura 8



Espectros visibles del complejo de ácido isonicotínico a distintos pH:

a: pH = 7.0

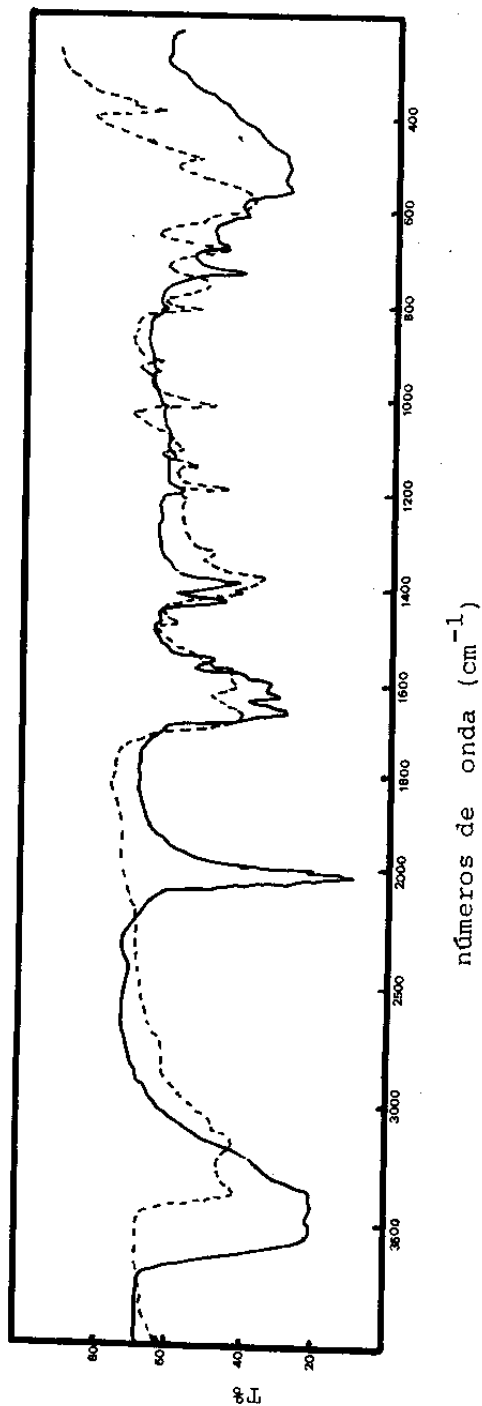
b: pH = 3.88

c: pH = 2.95

d: pH = 1.6

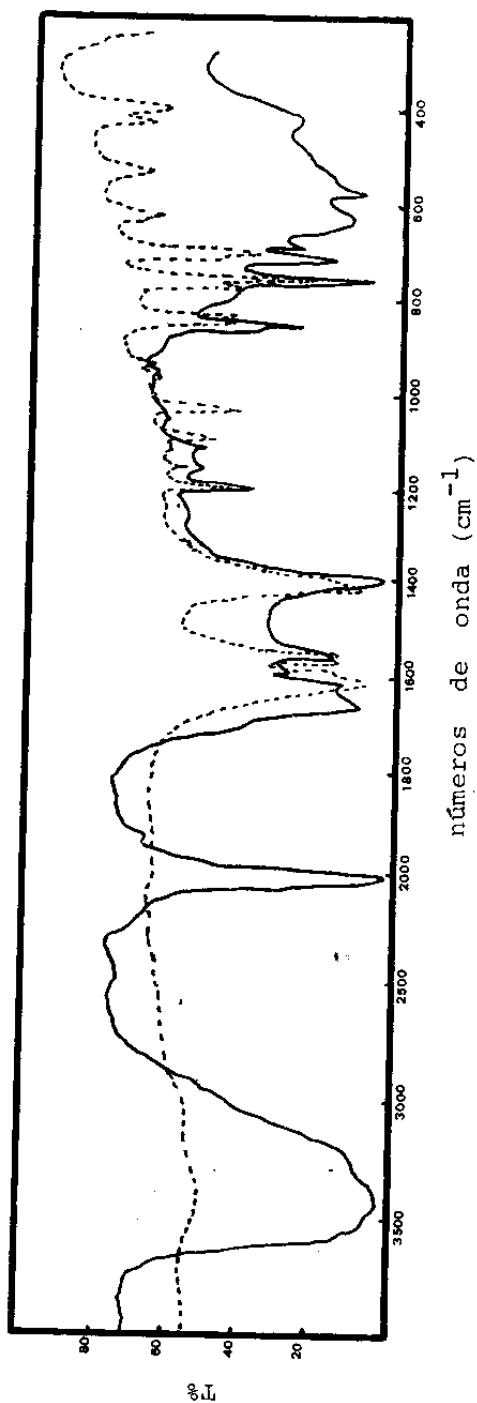
e: pH = 1.26

Figura 9



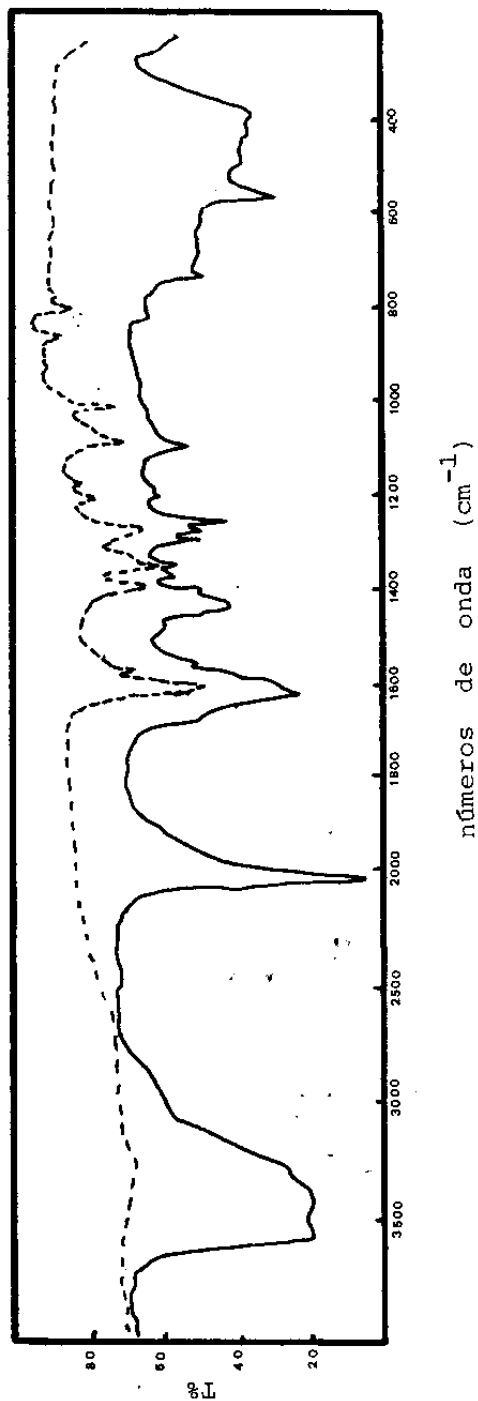
Espectro ir del complejo de nicotinamida (—) en comparación con el ligando libre (---).

Figura 10



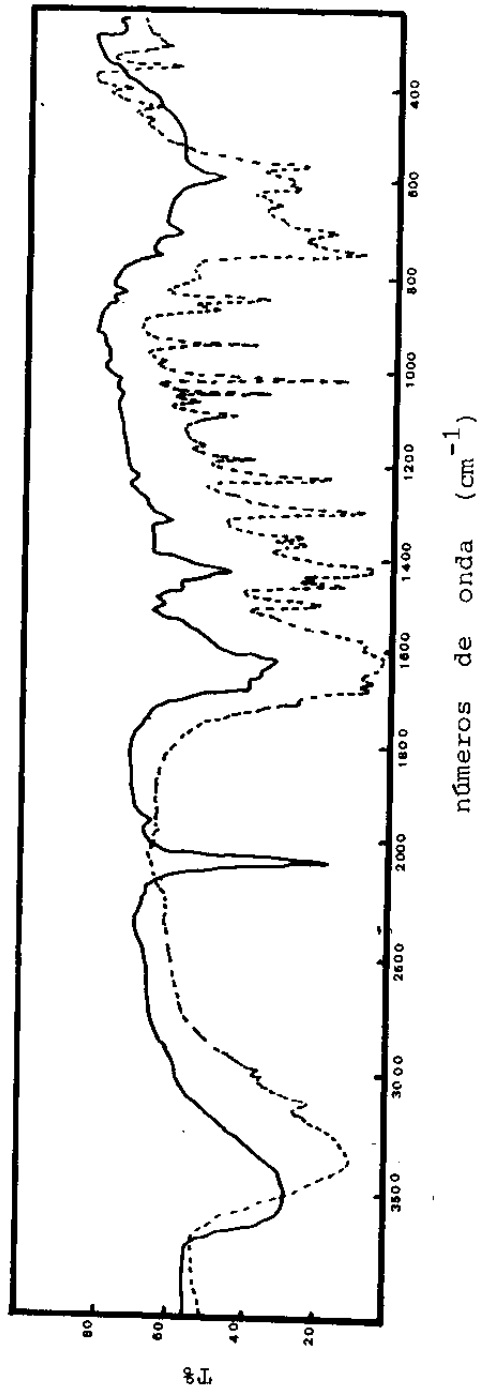
Espectro de ir del complejo del anión nicotinato (—) en comparación con el ligando libre (---).

Figura 11



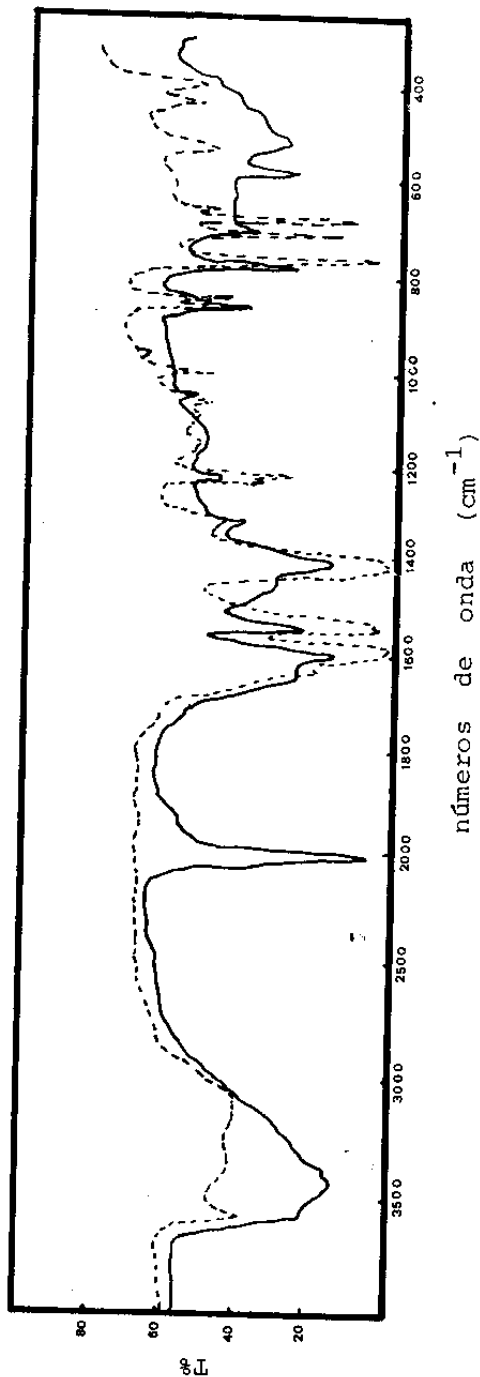
Espectro ir del complejo de coramina (—) en comparación con el correspondiente al ligando libre (---).

Figura 12



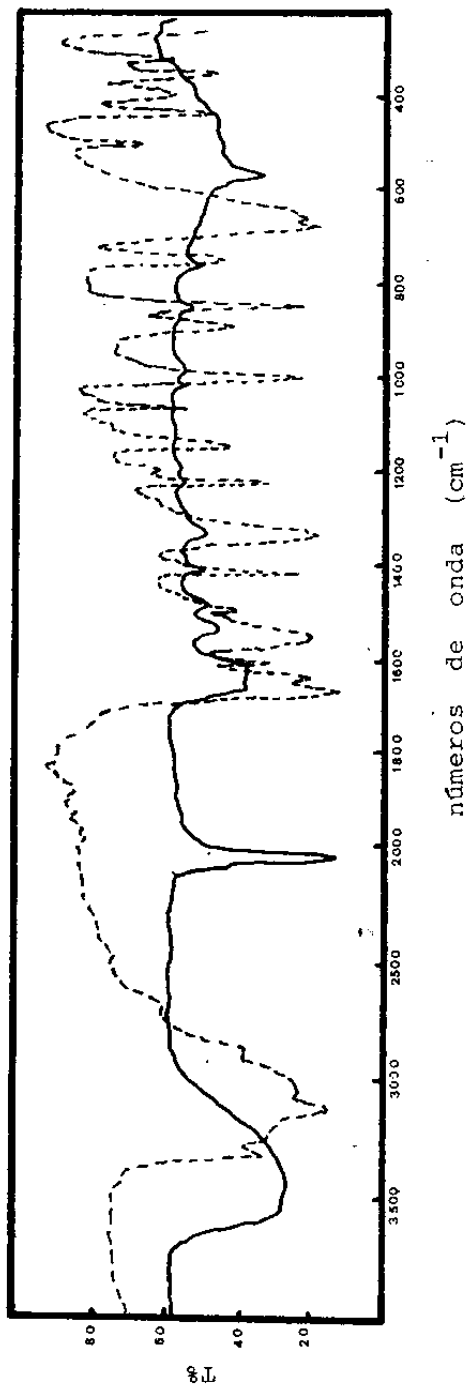
Espectro de ir del complejo de nicotinoilglicinato (—) en comparación con el correspondiente al ligando libre (---).

Figura 13



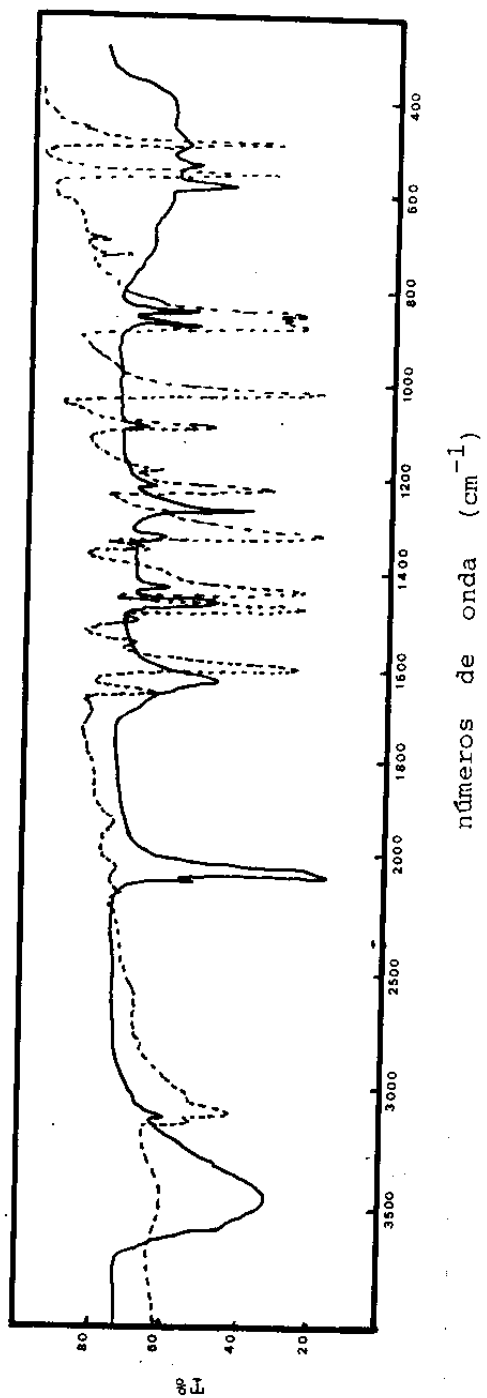
Espectro de ir del complejo del anión isonicotinato (—) en comparación con el correspondiente al ligando libre (---).

Figura 14



Espectro de ir del complejo de isoniácida (—) en comparación con el correspondiente al ligando libre (---).

Figura 15



Espectro de ir del complejo de N-óxido de pirazina (—) en comparación con el correspondiente al ligando libre (---).

En el caso de los complejos de los aniones nicotinato, isonicotinato y nicotinoilglicinato se superponen las sales sódicas de dichos aniones. Estas se obtuvieron neutralizando estequiométricamente los respectivos ácidos con NaOH y evaporando a sequedad.

Siguiendo trabajos anteriores (42 - 45) se ha realizado una asignación tentativa de las bandas. Estas se resumen en las tablas V - XI, comparándose con los ligandos.

Para el mejor estudio de los espectros ir resulta práctico dividirlos en tres zonas:

- a) Frecuencias mayores a 2000 cm^{-1} que presenta las bandas correspondientes a los estiramientos OH, NH y CH así como el estiramiento de la unión CN.
- b) La zona comprendida entre 2000 y 700 cm^{-1} en la que cabe encontrar las bandas de ligando y deformaciones H-O-H.
- c) La zona baja ($\bar{\nu}$ menor que 700 cm^{-1}) que presenta los estiramientos FeC y FeN y las deformaciones N-Fe-C y C-Fe-C típicas de los prusiatos así como la libración del agua y en algunos casos bandas de ligando.

Sin entrar a discutir en detalle las asignaciones haremos un breve comentario sobre cada zona.

Zona a): la banda ancha que se encuentra entre 3000 y 3700 cm^{-1} se debe al estiramiento H-O y eventualmente H-N. El ancho de la banda (complicada con puentes de hidrógeno y tal vez combinaciones) dificulta esta asignación. Esta se ha hecho para los picos que sobresalen de la meseta, teniendo en cuenta los trabajos antes citados

Tabla V

Asignación tentativa de las bandas para el complejo de nicotina y comparación con el ligando libre.

<u>Complejo</u>	<u>Ligando libre</u>	<u>Asignación</u>
3550 pm	-	νOH
3360 pm	3335 m	νNH
3250 h	3145 m	νCH
2040 mf	-	νCN
1675 m	1685 m	νCO
1625 m	-	δOH
1615 m	1615 m	δNH
1595 h	1595 h	ν anillo
1565 m	1570 m	
1475 m	1480 m	
1430 m	1420 m	
1395 m	1390 m	
1325 md	1335 d	δCH
1200 m	1200 m	δCH
1150 md	1155 m	ν anillo? νNH ₂ ?
1125 d	1125 d	
1075 md	1085 md	δCH
1025 md	1025 m	ν anillo
975 d	965 d	γCH
830 d	830 m	γCH
745 m	775 m	δCH ₂
690 d	700 m	γCH

<u>Complejo</u>	<u>Ligando libre</u>	<u>Asignación</u>
630 d	640 d	} δ anillo νFeC , νFeN , δFeCN , $\rho\text{H}_2\text{O}$, bandas ligando, etc.
565 d	-	
490 pm	-	
400 h	-	

Abreviaturas: mf: muy fuerte; f: fuerte; m: medio; d: débil; md: muy débil; pm: pico que sobresale de una meseta; h: hombro; a: ancho; ν : estiramiento; δ : deformación en el plano; γ : deformación fuera del plano; ρ : libraciones.

Tabla VI

Asignación tentativa de las bandas en el espectro ir del complejo del anión nicotinato y comparación con el ligando libre.

<u>Complejo</u>	<u>Ligando libre</u>	<u>Asignación</u>
3540 pm, d	-	VOH
3460 pm, d	-	?
3280 pm, d	3280 md	vCH
2040 mf	-	vCN
1660 a, f	-	δOH
1610 m	1610 f	vCO antis.
1585 d	1595 d	} v anillo
1570 h	1570 m	
1560 m	1560 m	
1470 a, m	-	
1435 m	1430 h	
1390 m	1405 m	vCO sim.
1320 md	1310 d	δCH
1200 m	1200 m	δCH
1155 d	1150 d	} v anillo
1115 d	1115 d	
1085 d	1090 m	δCH
1035 d	1030 m	} v anillo
-	995 md	
-	965 d	
950 d	945 d	γCH ?
860 h	865 m	γCH ?
850 m	835 m	δCH

<u>Complejo</u>	<u>Ligando libre</u>	<u>Asignación</u>
830 d	-	?
760 h	770 m	?
755 f	755 mf	?
710 m	700 f	γ CH
685 d	630 d	} ν FeC, ν FeN, δ FeCN, ρ H ₂ O, bandas ligando, etc.
625 a, m	620 m	
570 m	-	
530 md	530 m	
410 d	425 m	
385 h	395 m	

Abreviaturas: mf: muy fuerte; f: fuerte; m: medio; d: débil;
md: muy débil; pm: pico que sobresale de una meseta; h: hombro;
a: ancho; ν : estiramiento; δ : deformación en el plano; γ : defor
mación fuera del plano; ρ : libraciones.

Tabla VII

Asignación tentativa de las bandas en el espectro ir para el complejo de coramina y comparación con el ligando libre.

<u>Complejo</u>	<u>Ligando libre</u>	<u>Asignación</u>
3560 pm, a	-	} vOH
3380 pm, a	-	
3280 d	3260 md	vCH
2040 mf	-	vCN
1680 m	1675 m	δOH
1635 f	1650 f	vCO
1590 h	1585 d	} v anillo
1570 d	1565 md	
1480 d	-	
1440 m	-	
1410 d	1410 m	vCH
1380 d	-	} v anillo
1360 d	1360 d	
1305 m	-	
1280 m	1290 m	
1265 m	1260 d	
1210 d	1220 m	δCH
1185 md	1185 d	} v anillo
1100 m	1100 m	
-	1035 m	
870 m	875 m	γCH
830 m	820 m	γCH
745 m	785 m	δCH
700 d	-	δCH ?

<u>Complejo</u>	<u>Ligando libre</u>	<u>Asignación</u>
570 m	-	νFeC , νFeN ,
490 m	-	δFeCN , $\rho\text{H}_2\text{O}$,
390 d	-	etc.

Abreviaturas: mf: muy fuerte; f: fuerte; m: medio; d: débil; md: muy débil; pm: pico que sobresale de una meseta; h: hombro; a: ancho; ν : estiramiento; δ : deformación en el plano; γ : deformación fuera del plano; ρ : libraciones.

Tabla VIII

Asignación tentativa de las bandas en el espectro ir del complejo del anión nicotinoilglicinato y comparación con el ligando libre.

<u>Complejo</u>	<u>Ligando libre</u>	<u>Asignación</u>
3450 pm, d	3520 pm, d	VOH
3320 pm, d	3300 h	VNH
3220 pm, md	3225 md	vCH
3060 d	-	?
2040 mf	-	vCN
1650 pm, d	1655 pm, d	δOH
1635 pm, d	1635 pm, d	
1595 d	1590 a, m	vCO antisim.
1550 md	1560 d	v anillo
1475 d	1470 m	
1440 d	1430 m	
-	1420 d	
1405 m	1400 m	vCO sim.
-	1350 d	v anillo
-	1330 d	
1300 d	1275 f	
1250 md	1240 h	
1205 d	1205 f	δCH
1175 d	1165 m	v anillo
-	1135 d	
-	1075 m	δCH
1035 d	1030 m	?
1000 d	995 mf	γCH

<u>Complejo</u>	<u>Ligando libre</u>	<u>Asignación</u>
950 md	955 d	?
925 md	-	?
845 md	850 m	γ CH
820 d	780 d	?
740 d	730 mf	δ CH
690 d	685 m	γ CH
-	630 d	} ν FeC, ν FeN, δ FeCN, ρ H ₂ O, bandas ligando, etc.
590 m	595 d	
570 m	575 d	
-	550 m	
495 a, md	480 md	
465 a, md	425 m	
-	385 d	

Abreviaturas: mf: muy fuerte; f: fuerte; m: medio; d: débil; md: muy débil; pm: pico que sobresale de una meseta; h: hombro; a: ancho; ν : estiramiento; δ : deformación en el plano; γ : deformación fuera del plano; ρ : libraciones.

Tabla IX

Asignación tentativa de las bandas en el espectro ir para el complejo del anión isonicotinato y comparación con el ligando libre.

<u>Complejo</u>	<u>Ligando libre</u>	<u>Asignación</u>
3560 pm, a	3560 pm	} vOH
3400 pm, a	3360 pm	
3040 md	3060 d	vCH
2040 mf	-	vCN
1670 m, a	1640 a, f	δOH
1595 f	1585 mf	vCO antisim.
1540 f	1540 f	} v anillo
1440 h	1435 m	
1405 f	1405 mf	vCO sim.
1315 m	1310 m	?
1230 m	1230 m	?
1220 m	1215 f	δCH
1125 m, a	1090 d	} v anillo
-	1065 m	
1055 m	1060 m	
1000 m	1000 m	
960 m	960 m	δCH
865 m	860 m	γCH
850 h	850 m	?
775 m	765 mf	δCH
705 f	710 mf	γCH

Tabla VII

Asignación tentativa de las bandas en el espectro ir para el complejo de coramina y comparación con el ligando libre.

<u>Complejo</u>	<u>Ligando libre</u>	<u>Asignación</u>
3560 pm, a	-	vOH
3380 pm, a	-	
3280 d	3260 md	vCH
2040 mf	-	vCN
1680 m	1675 m	δOH
1635 f	1650 f	vCO
1590 h	1585 d	v anillo
1570 d	1565 md	
1480 d	-	
1440 m	-	
1410 d	1410 m	vCH
1380 d	-	v anillo
1360 d	1360 d	
1305 m	-	
1280 m	1290 m	
1265 m	1260 d	δCH
1210 d	1220 m	
1185 md	1185 d	
1100 m	1100 m	
-	1035 m	v anillo
870 m	875 m	γCH
830 m	820 m	γCH
745 m	785 m	δCH
700 d	-	δCH ?

<u>Complejo</u>	<u>Ligando libre</u>	<u>Asignación</u>
570 m	-	vFeC, vFeN,
490 m	-	δFeCN, ρH ₂ O,
390 d	-	etc.

Abreviaturas: mf: muy fuerte; f: fuerte; m: medio; d: débil; md: muy débil; pm: pico que sobresale de una meseta; h: hombro; a: ancho; v: estiramiento; δ: deformación en el plano; γ: deformación fuera del plano; ρ: libraciones.

Tabla VIII

Asignación tentativa de las bandas en el espectro ir del complejo del anión nicotinoilglicinato y comparación con el ligando libre.

<u>Complejo</u>	<u>Ligando libre</u>	<u>Asignación</u>
3450 pm, d	3520 pm, d	νOH
3320 pm, d	3300 h	νNH
3220 pm, md	3225 md	νCH
3060 d	-	?
2040 mf	-	νCN
1650 pm, d	1655 pm, d	δOH
1635 pm, d	1635 pm, d	
1595 d	1590 a, m	νCO antisim.
1550 md	1560 d	ν anillo
1475 d	1470 m	
1440 d	1430 m	
-	1420 d	
1405 m	1400 m	νCO sim.
-	1350 d	ν anillo
-	1330 d	
1300 d	1275 f	
1250 md	1240 h	δCH
1205 d	1205 f	
1175 d	1165 m	ν anillo
-	1135 d	
-	1075 m	
1035 d	1030 m	δCH
1000 d	995 mf	?
		γCH

<u>Complejo</u>	<u>Ligando libre</u>	<u>Asignación</u>
950 md	955 d	?
925 md	-	?
845 md	850 m	γ CH
820 d	780 d	?
740 d	730 mf	δ CH
690 d	685 m	γ CH
-	630 d	} ν FeC, ν FeN, δ FeCN, ρ H ₂ O, bandas ligando, etc.
590 m	595 d	
570 m	575 d	
-	550 m	
495 a, md	480 md	
465 a, md	425 m	
-	385 d	

Abreviaturas: mf: muy fuerte; f: fuerte; m: medio; d: débil; md: muy débil; pm: pico que sobresale de una meseta; h: hombro; a: ancho; ν : estiramiento; δ : deformación en el plano; γ : deformación fuera del plano; ρ : libraciones.

Tabla IX

Asignación tentativa de las bandas en el espectro ir para el complejo del anión isonicotinato y comparación con el ligando libre.

<u>Complejo</u>	<u>Ligando libre</u>	<u>Asignación</u>
3560 pm, a	3560 pm	} vOH
3400 pm, a	3360 pm	
3040 md	3060 d	vCH
2040 mf	-	vCN
1670 m, a	1640 a, f	δOH
1595 f	1585 mf	vCO antisim.
1540 f	1540 f	} v anillo
1440 h	1435 m	
1405 f	1405 mf	vCO sim.
1315 m	1310 m	?
1230 m	1230 m	?
1220 m	1215 f	δCH
1125 m, a	1090 d	} v anillo
-	1065 m	
1055 m	1060 m	
1000 m	1000 m	
960 m	960 m	δCH
865 m	860 m	γCH
850 h	850 m	?
775 m	765 mf	δCH
705 f	710 mf	γCH

<u>Complejo</u>	<u>Ligando libre</u>	<u>Asignación</u>
-	680 mf	} νFeC , νFeN , νFeCN , $\rho\text{H}_2\text{O}$, bandas ligando, etc.
625 d	665 m	
575 m	-	
510 m	530 m	
410 d	430 m	

Abreviaturas: mf: muy fuerte; f: fuerte; m: medio; d: débil;
md: muy débil; pm: pico que sobresale de una meseta; h: hombro;
a: ancho; ν : estiramiento; δ : deformación en el plano; γ : defor-
mación fuera del plano; ρ : libraciones.

Tabla X

Asignación tentativa de las bandas para el complejo de isoniacida y comparación con el ligando libre

<u>Complejo</u>	<u>Ligando libre</u>	<u>Asignación</u>
3560 pm	-	} vOH
3440 pm	-	
3300 h	3300 d	vNH
3215 h	3150 m	vCH
2045 mf	-	vCN
1660 pm	1650	vCO
1620 pm	1610 d	δNH
1535 d	1540 m	} v anillo
1510 d	1515 d	
1410 d	1410 f	
1325 d	1330 f	
1210 md	1210 f	
1120 md	1130 f	ρNH ₂ ?
-	1080 f	δCH
1015 md	1000 f	} v anillo
980 md	-	
-	900 m	
850 d	840 f	γCH
770 d	760 m	} vFeC, vFeN, vFeCN, ρH ₂ O, bandas ligando, etc.
-	680 f, a	
580 m	-	
500 md	-	
460 md	430 m	
420 md	400 m	
380 md	380 m	

Tabla XI

Asignación tentativa de las bandas en el espectro ir del complejo de N-óxido de pirazina y comparación con el ligando libre.

<u>Complejo</u>	<u>Ligando libre</u>	<u>Asignación</u>
3540 pm, d	-	vOH
3490 pm, d	-	
3045 m	3055 m	vOH?
-	3035 m	
-	3000 m	
2070 mf	-	vCN
-	1925 d	?
-	1700 d	?
-	1645 m	?
1625 m	-	δOH
-	1590 mf	δOH
-	1540 d	v anillo
1470 h	1495 d	
1450 f	1465 mf	
1440 m	1430 mf	
1330 d	1335 mf	
1290 h	-	
1260 f	1310 mf	vNO
-	1265 h	v anillo
1205 m	1210 f	δCH
1180 md	1170 m	v anillo
1075 m	1075 f	δCH
-	1000 mf	γCH
-	950 d	?

<u>Complejo</u>	<u>Ligando libre</u>	<u>Asignación</u>
860 m	860 pm, m	?
-	845 pm, d	?
835 m	835 pm, m	γ CH
-	810 h	?
-	775 d	?
-	715 m	?
680 a, d	680 m	γ CH
630 a, d	-	} ν FeC, ν FeN, δ FeCN, ρ H ₂ O, bandas ligando, etc.
540 d	540 mf	
485 d	-	
-	475 mf	
430 a, md	-	
390 a, md	-	

Abreviaturas: mf: muy fuerte; f: fuerte; m: medio; d: débil; md: muy débil; pm: pico que sobresale de una meseta; h: hombro; a: ancho; ν : estiramiento; δ : deformación en el plano; γ : deformación fuera del plano; ρ : libraciones.

y realizando analogías entre los distintos complejos. Así, por ejemplo, la imposibilidad de estiramiento N-H en la coramina (N,N dietilnicotinamida) decide la asignación de ν_{NH} y ν_{CH} en la nicotinamida.

La banda de estiramiento CN se encuentra en todos estos complejos entre 2030 y 2070 cm^{-1} , lo que confirma el estado de oxidación 2+ del átomo de hierro ya que cuando se trata de Fe(III), ν_{CN} se presenta entre 2090 y 2150 cm^{-1} . En algunos casos (nicotinamida, nicotinato) se observa una multiplicidad de picos asociados debidos a pérdida de simetría por inclusión del ligando o a interacciones con la red. En estos casos se ha tabulado el valor de $\bar{\nu}$ correspondiente al centro de la banda.

Es importante mencionar el caso del complejo del N-óxido de pirazina ya que en este caso la banda ν_{CN} se encuentra en 2065 cm^{-1} , siendo que en los demás complejos no supera el valor 2040 cm^{-1} . Este hecho está en muy buen acuerdo con el importante grado de la retrodonación π del metal al NOpz (evidenciada por la posición del máximo de absorbencia en el espectro visible), lo que fortalece la unión CN por disminución de la densidad electrónica en sus orbitales π^* , y por lo tanto la corrección hacia mayores números de onda.

Zona b): aquí se presentan la deformación del agua y las bandas típicas del ligando, observándose, en todos los casos, poco corrimiento entre los valores en el complejo y el ligando libre.

Si bien la discusión en detalle de los espectros ir no es el motivo fundamental del presente trabajo, dada la importancia que presenta en cuanto al estado en que se encuentra el ligando (protonado, aniónico,

o quelado) resulta de interés detenerse en el estudio correspondiente a la unión CO. Esta banda aparece entre 1680 y 1700 cm^{-1} en los ácidos neutros mientras que en el caso de haber ionización (dada la posibilidad de resonancia de las dos uniones CO) aparecen dos bandas situadas entre 1610 y 1550 cm^{-1} y 1400 y 1300 cm^{-1} correspondiendo a vibraciones simétricas y antisimétricas respectivamente (46). Además, Lecomte (47) indica que en el caso de uniones quelato aparece una única banda entre 1670 y 1650 cm^{-1} . Tal como se observa en las tablas y figuras la banda en los complejos de los aniones nicotinato, isonicotinato y nicotinoilglicinato aparece desdoblada (tal como corresponde al ácido ionizado), en muy buena concordancia con los valores obtenidos para la sal sódica del ligando.

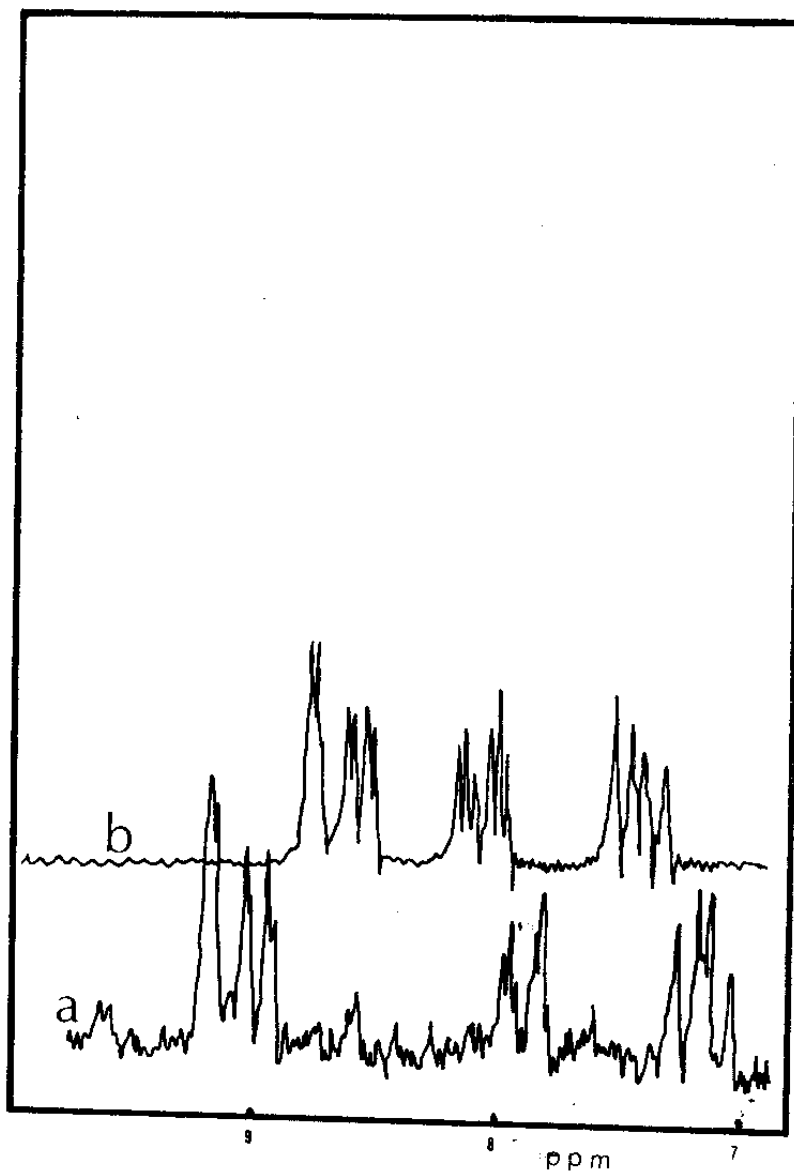
Zona c): aparecen algunas bandas típicas de los prusiatos enmascaradas en parte por la ancha banda atribuida a libraciones del agua. En algunos casos aparecen también en esa zona bandas del ligando o de la unión Me-L que se muestran en buena coincidencia con los pocos datos de estudios ir de complejos metálicos con estos ligandos en esta zona (48).

1. 3. 5. Espectros de resonancia magnética nuclear de protones

En las figuras 16 a 22 se presentan los espectros de RMN de estos complejos, comparados con los correspondientes a los ligandos libres.

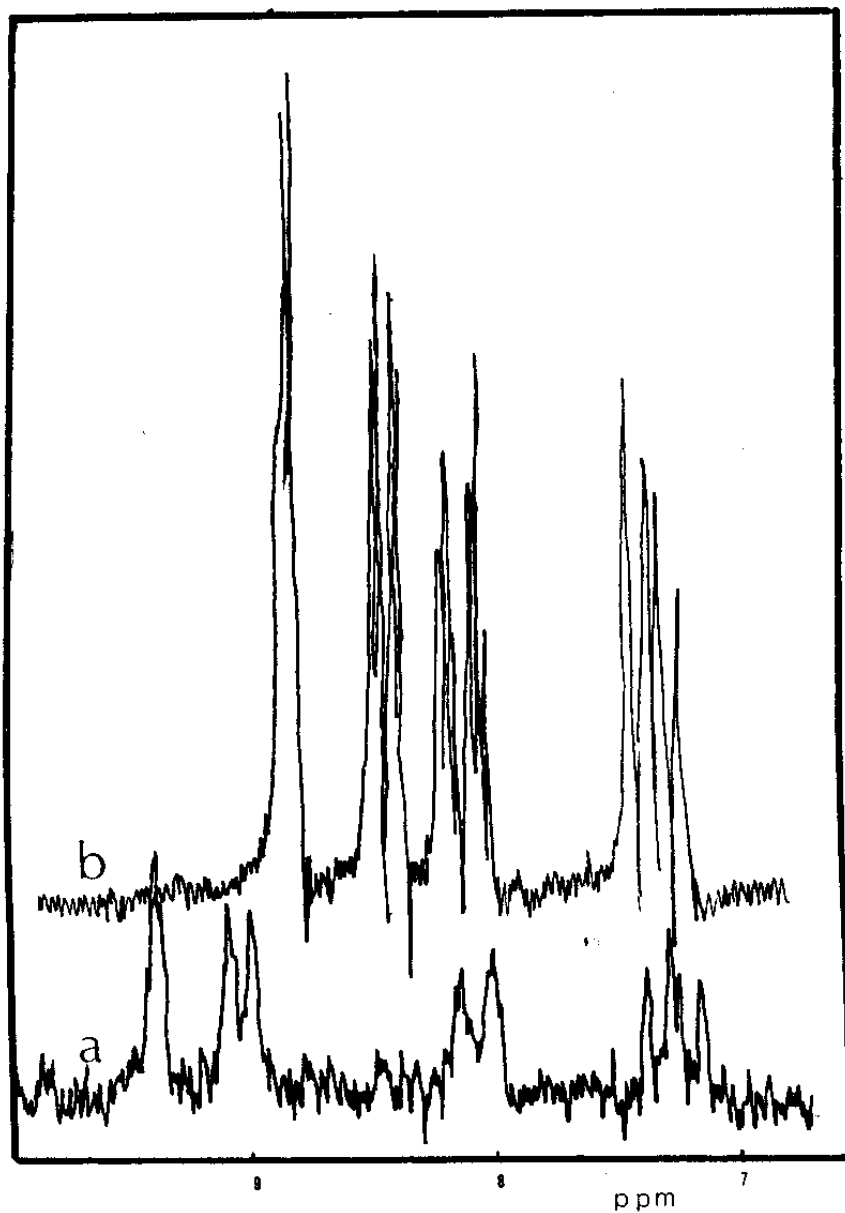
En la tabla XII se da cuenta de los respectivos desplazamientos químicos.

Figura 16



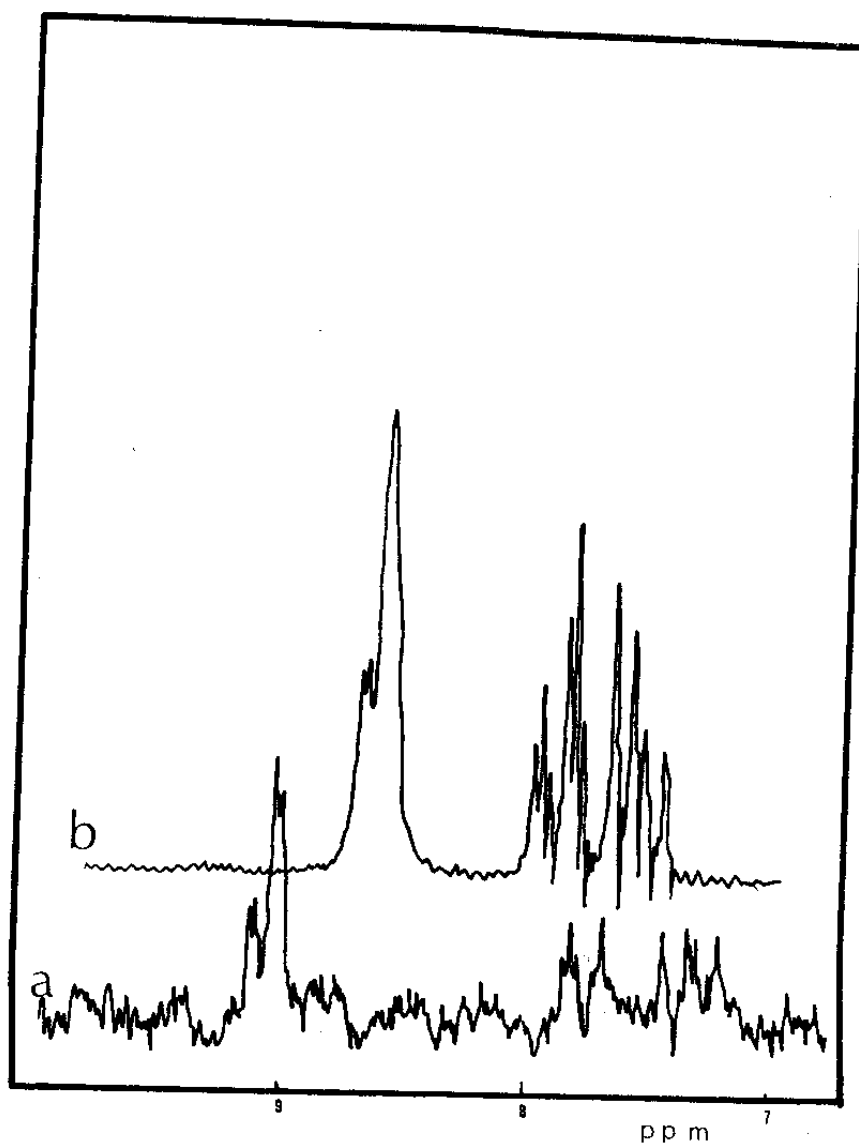
Espectro de RMN del complejo de nicotinamida (a) en comparación con el correspondiente al ligando libre (b).

Figura 17



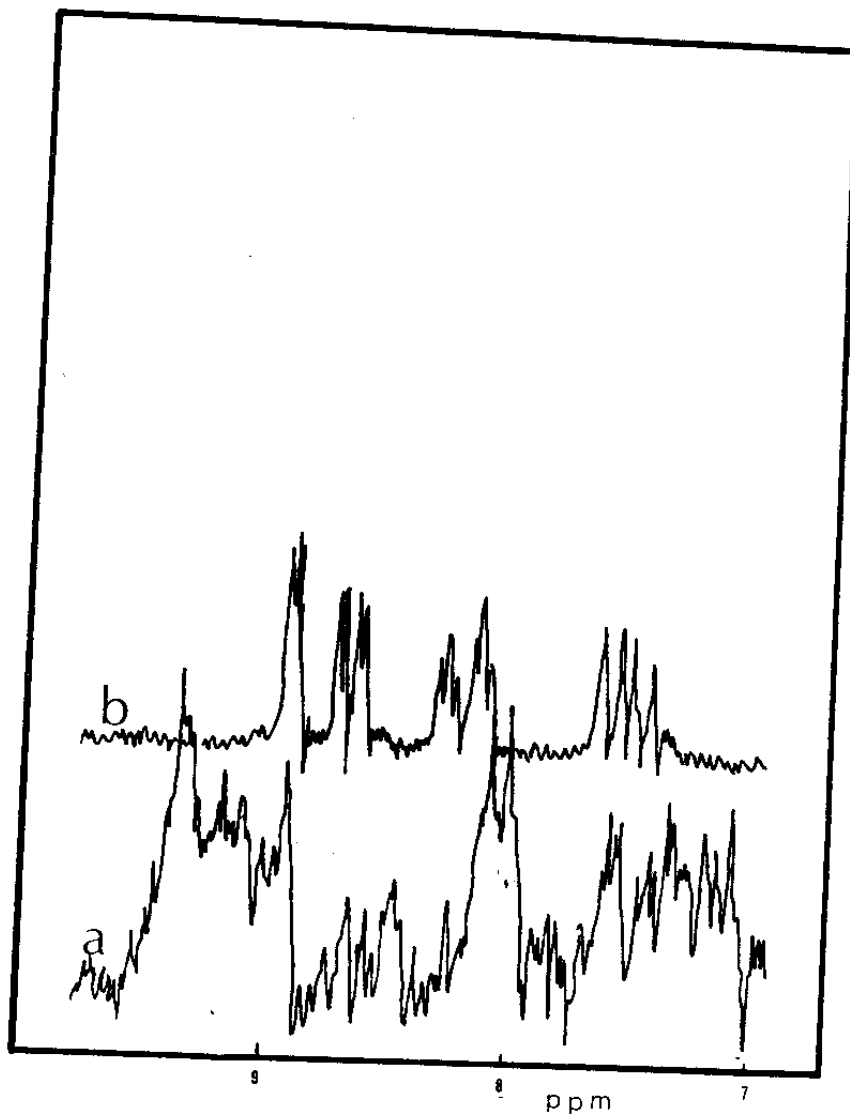
Espectro de RMN del complejo del anión nicotinato (a) en comparación con el correspondiente al ligando libre (b).

Figura 18



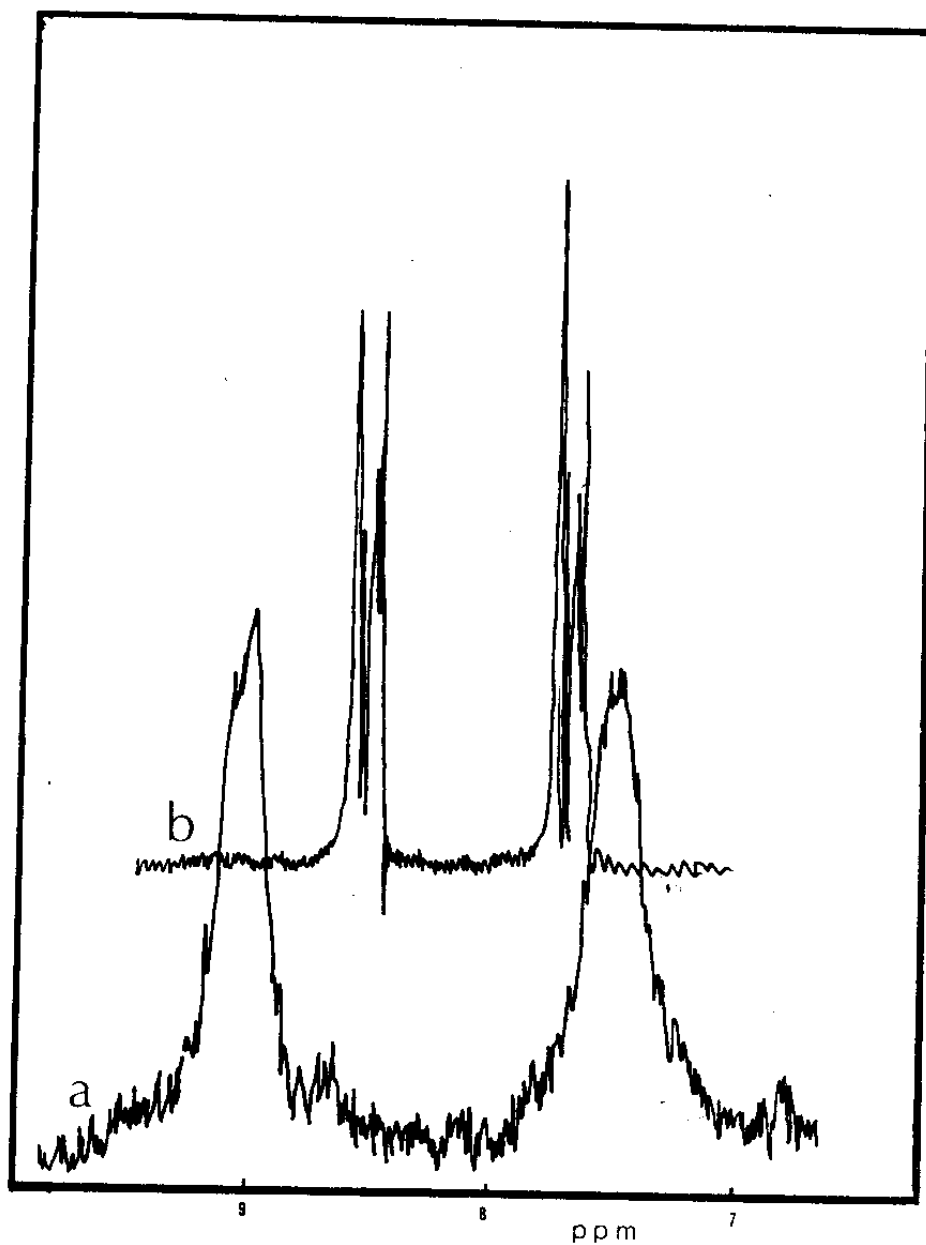
Espectro de RMN del complejo de coramina (a) en comparación con el correspondiente al ligando libre (b).

Figura 19



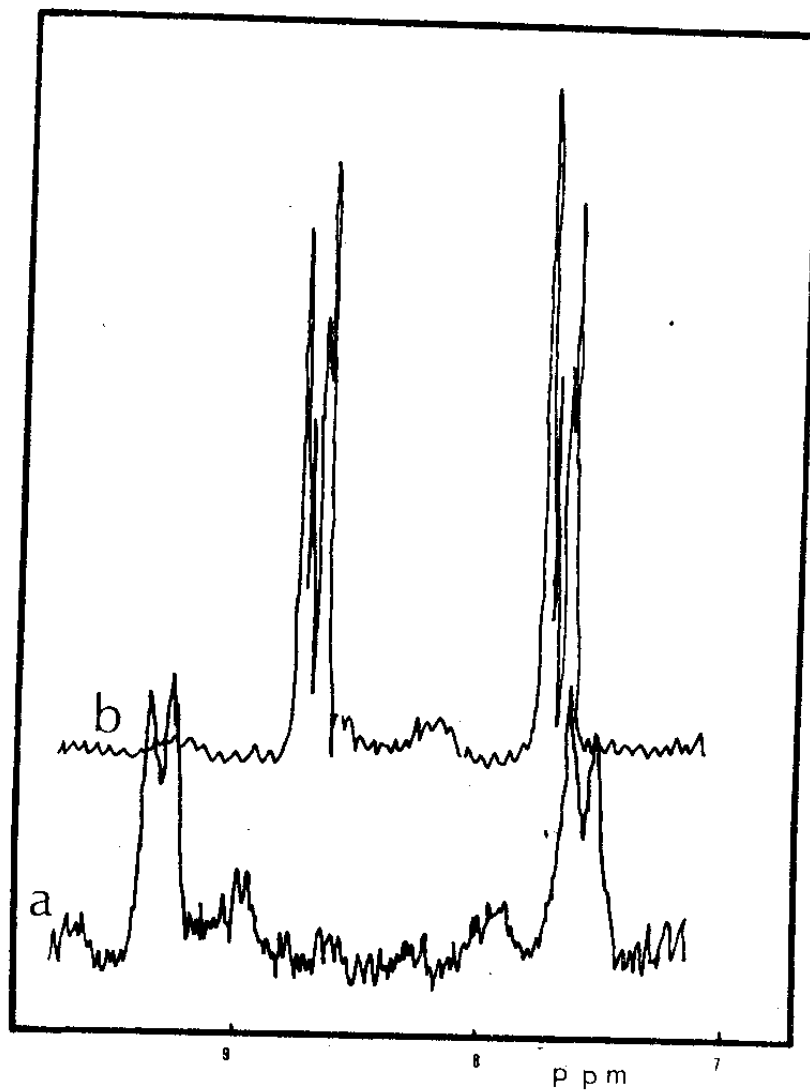
Espectro de RMN del complejo de nicotinoilglicinato (a) en comparación con el correspondiente al ligando libre (b).

Figura 20



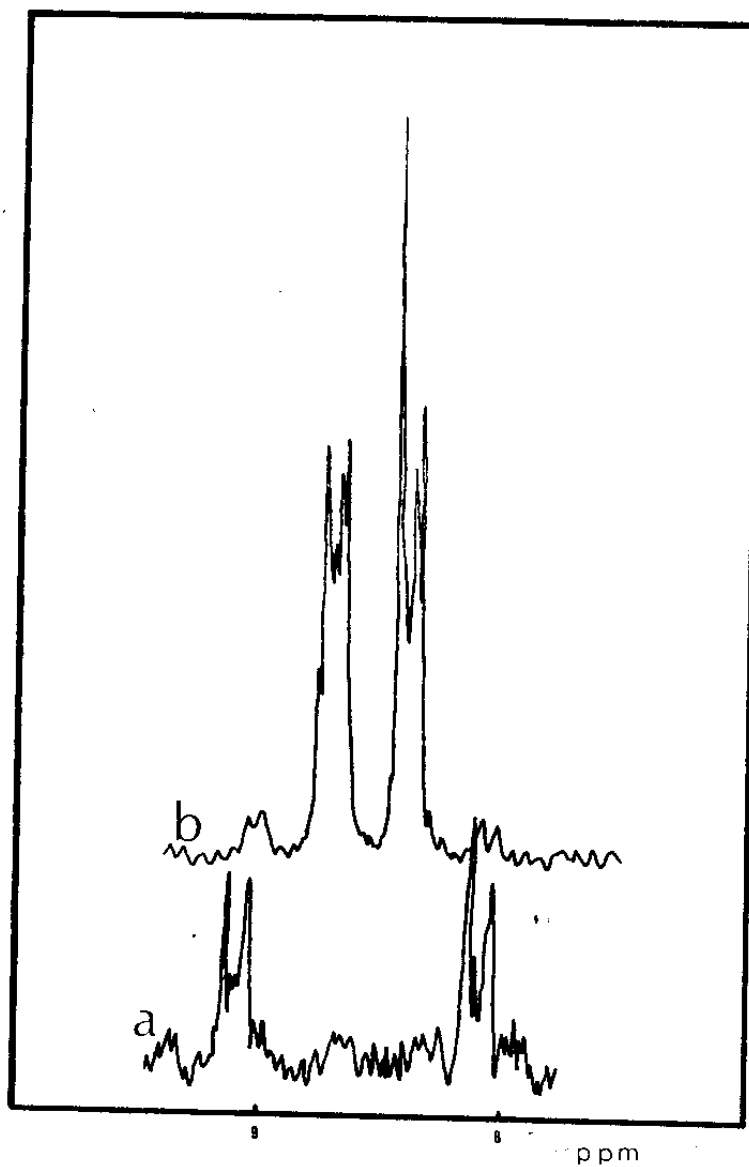
Espectro de RMN del complejo del anión isonicotinato (a) en comparación con el correspondiente al ligando libre (b).

Figura 21



Espectro de RMN del complejo de isoniácida (a) en comparación con el correspondiente al ligando libre (b).

Figura 22



Espectro de RMN para el complejo de N-óxido de pirazina (a),
comparado con el correspondiente al ligando libre (b).

Tabla XII

Desplazamientos químicos de protones para los distintos complejos comparando con los ligandos libres.

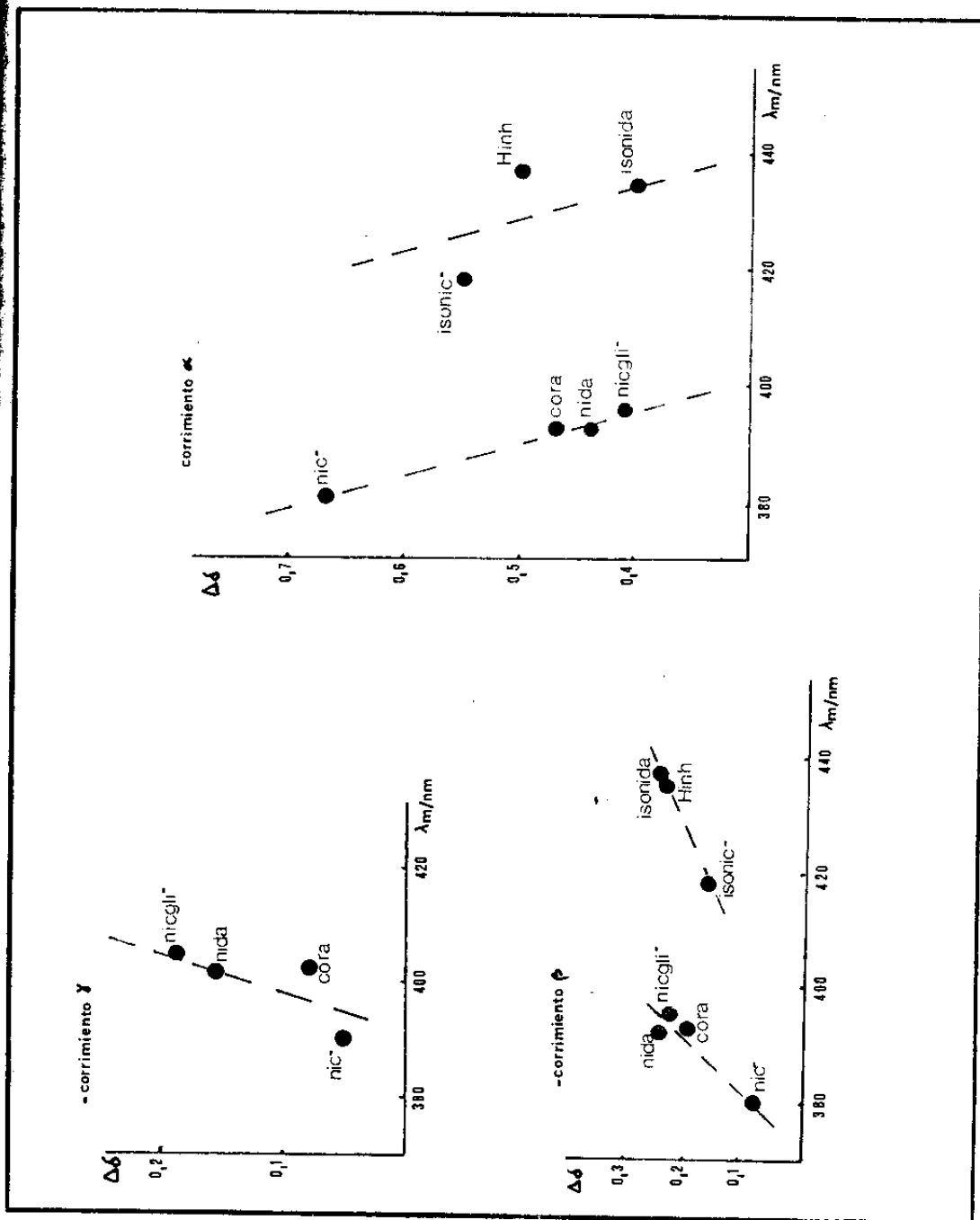
<u>Ligando</u>	<u>Libre</u>	<u>Coordinado</u>
nida	prot. β 7,50	7,25
	prot. γ 8,10	7,95
	prot. α' 8,60	9,07
	prot. α 8,78	9,22
nic ⁻	prot. β 7,32	7,22
	prot. γ 8,15	8,10
	prot. α' 8,40	9,10
	prot. α 8,80	9,42
NOpz	prot. β 8,40	7,94
	prot. α 8,68	8,92
nicgli ⁻	prot. β 7,52	6,85
	prot. γ 8,20	7,45
	prot. α' 8,70	8,00
	prot. α 8,92	9,20
isonic ⁻	prot. β 7,70	7,52
	prot. α 8,54	9,08
Cora	prot. β 7,42	7,30
	prot. γ 7,83	7,75
	prot. α' 8,53	9,00
	prot. α 8,64	9,12
Hinh	prot. β 7,76	7,60
	prot. α 8,78	9,28

En todos los casos se observa un mismo comportamiento: la presencia del centro metálico provoca una mayor separación de las bandas con corrimientos de los protones α y α' (cuando ellos existen) hacia campos menores y corrimiento de los β y γ hacia campos mayores. Esto concuerda con los antecedentes bibliográficos existentes (49) en cuanto a compuestos similares donde el ligando se une por medio del nitrógeno piridínico. En estos casos se ha propuesto que el corrimiento de los protones β y γ hacia campos mayores se debe a la mayor importancia en los mismos de la retrodonación π sobre el efecto inductivo del hierro(II), esto es un típico corrimiento debido a una mayor localización de carga sobre los carbonos β y γ .

Para justificar el corrimiento hacia menores campos de los protones α Toma y Malin (49) estudiaron el campo generado por la circulación de electrones π . Por medio de modelos pudieron determinar que los protones α se encontraban en la región de baja densidad electrónica. Así concluyen que el corrimiento de los protones α es debido a la anisotropía "paramagnética" del Fe(II).

En este trabajo se intentó observar un comportamiento general del corrimiento químico. Si se analizan los datos de la tabla XII se observará que se encuentra una buena correlación entre el corrimiento (tomado en valor absoluto) y la fuerza del enlace π . Se encontró una buena correlación no sólo para los protones β y γ como sugieren Toma y Malin, sino que además se observa una buena correlación (inversa) para los protones α . En la figura 23 se muestran las correlaciones encontradas, donde se pone de manifiesto la linealidad de las mismas cuando se comparan aquellos ligandos en los que el grupo sustituyente se encuentra en el mismo átomo de carbono del núcleo piridínico.

Figura 23



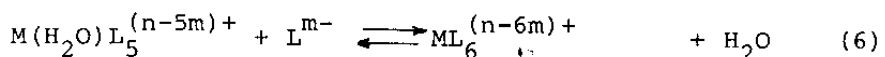
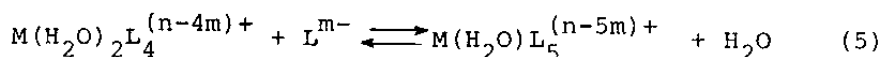
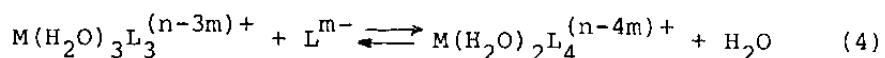
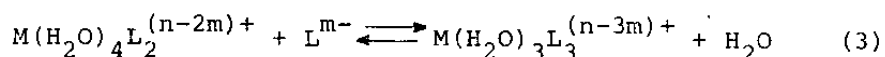
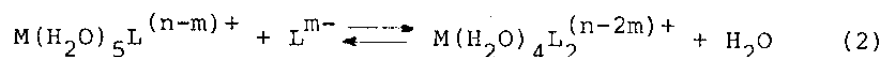
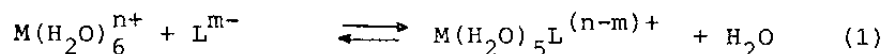
Dependencia de $\Delta\delta$ (δ protones comp. - δ protones libres) con el máximo de absorbancia.

CAPITULO II

REACCIONES DE SUSTITUCION:
ESTUDIOS CINETICOS Y DE EQUILIBRIO

2. 1. INTRODUCCION

Siguiendo a Basolo y Pearson (50) se puede definir el proceso de formación de un complejo como una reacción ácido-base de Lewis, donde el metal es el aceptor (ácido) y el ligando el dador (base). Obviamente, para el caso de ácidos polivalentes como son los metales se presenta una sucesión de pasos en equilibrio. Así para la formación de un complejo ML_x de un metal con número de coordinación seis podemos representar



Las constantes de cada uno de los pasos en equilibrio, a una dada temperatura T, se representan ${}^T K_n$, y las constantes globales ${}^T B_n$. Así por ejemplo si tomamos el tercer equilibrio (ec. 3):

$${}^T K_3 = \frac{[M(H_2O)_3 L_3^{(n-3m)+}]}{[M(H_2O)_4 L_2^{(n-2m)+}] [L^{m-}]} \quad (7)$$

$$Y \quad {}^T B_3 = \frac{[M(H_2O)_3 L_3^{(n-3m)+}]}{[M(H_2O)_6^{n+}] [L^{m-}]^3} \quad (8)$$

De tal manera cada uno de los pasos está representado por una expresión T_{K_1} , T_{K_2} , ... T_{K_6} y el proceso total por

$$T_{B_6} = \prod_{i=1}^6 K_i \quad (9)$$

En las ecuaciones (7) y (8), los corchetes representan actividades de las especies involucradas. Sin embargo, y a través de los métodos que se nombran más abajo es usual determinar experimentalmente magnitudes que no son realmente constantes de equilibrio, sino que incluyen una o más de las especies expresadas como concentración y no como actividad.

Logicamente, los cocientes así determinados no son constantes termodinámicas, ya que dependerán, y en muchos casos fuertemente, de una serie de parámetros, en especial de la fuerza iónica del medio, ya que los equilibrios que nos interesan involucran a menudo especies iónicas de alta carga.

En estas circunstancias extremas, ni siquiera resulta posible hacer correcciones incluyendo coeficientes de actividad dados por las teorías usuales de las soluciones iónicas diluídas, ya que existen efectos específicos, debidos por ejemplo a la naturaleza de los iones presentes, que no son tomados en cuenta por las mismas.

Si el objetivo del presente trabajo fuera la evaluación de los parámetros termodinámicos de los sistemas estudiados, resultaría indispensable corregir las constantes obtenidas; dado que el objeto es realizar comparaciones entre sistemas estrechamente relacionados, basta con mantener constante el medio ambiente, definiendo la fuerza iónica del medio y la naturaleza del electrolito soporte.

Como se discute más adelante, uno de los procedimientos

usados para estimar constantes de equilibrio en el presente trabajo es el método cinético, que resulta en una constante estequiométrica según la nomenclatura de Rossoti y Rossoti⁽⁵¹⁾. Otros métodos pueden producir las llamadas constantes de Brønsted (coeficientes mixtos). Para una discusión detallada, debe consultarse el texto de Rossoti y Rossoti⁽⁵¹⁾.

Los valores de las constantes de estabilidad se pueden determinar a partir de mediciones cinéticas y por métodos de equilibrio. En el caso en que las velocidades de formación y disociación son susceptibles de ser medidas experimentalmente la constante de estabilidad puede obtenerse simplemente por la expresión

$$K_e = \frac{k \text{ formación}}{k \text{ disociación}} \quad (10)$$

En los casos en que los equilibrios son muy rápidos se deben aplicar otros métodos. Estos apuntan a determinar variaciones de concentraciones (concentración total, concentración libre, variables secundarias como \bar{n} y α definidas más abajo), o propiedades que dependen de un factor intensivo (absorbancia, conductividad, etc.) en el equilibrio.

Así por ejemplo para determinar concentraciones totales en un complejo ML_n se tiene por balance de masa

$$[L]_T = [L] + [ML] + \dots + n[ML_n] = l + m \sum_1^N n \beta_n l^n \quad (11)$$

$$[M]_T = [M] + [ML] + \dots + [ML_n] = m \sum_0^N \beta_n l^n \quad (12)$$

donde l y m son las correspondientes concentraciones libres. Estas concentraciones libres pueden determinarse en algunos casos por potenciometría o polarografía, existiendo casos en los

que medidas de absorbencia dan directamente valores de una especie en el equilibrio. En aquellos casos en que m y l pueden obtenerse se calculan directamente los valores de las constantes a partir de las ecuaciones (11) y (12), ya que los valores $[M]_T$ y $[L]_T$ son conocidos. Si sólo se pueden obtener valores de una sola de las variables (m ó l) como función de $[L]_T$ y $[M]_T$ se deben usar las variables secundarias α_c y \bar{n} definidas como la fracción total de complejo en la forma ML_c y el número de ligandos unido a cada grupo central, respectivamente. Esto se expresa en las ecuaciones (13) y (14)

$$\alpha_c = \frac{[ML_c]}{[M]_T} = \frac{[ML_c]}{[M] + [ML] + \dots + [ML_n]} = \frac{\beta_c l^c}{\sum_0^N \beta_n l^n} \quad (13)$$

$$\bar{n} = \frac{[L]_T - l}{[M]_T} = \frac{[ML] + 2[ML_2] + \dots + n[ML_n]}{[M] + [ML] + [ML_2] + \dots + [ML_n]} = \frac{\sum_1^N n \beta_n l^n}{\sum_0^N \beta_n l^n} \quad (14)$$

Estas expresiones así escritas son válidas para sistemas mononucleares y con un solo tipo de ligandos, ya que de haber formación de complejos quelados y mixtos los valores de \bar{n} y α_c dependen también de la concentración total de M y de cada uno de los ligandos respectivamente. Rosotti y Rosotti (51) presentan un estudio exhaustivo de los distintos métodos para obtener valores sucesivos de \bar{n} y α_c . La determinación de las mismas, lleva para N constantes a tener N expresiones para α_c y \bar{n} , además el hecho de utilizarse en el cálculo aproximaciones sucesivas lo hace pesado y engorroso, por lo cual en estos casos se suele recurrir al procesamiento electrónico de los datos.

Las interacciones de moléculas de interés biológico con iones metálicos fueron estudiadas por primera vez en forma

sistemática por A. Albert, si bien ya existía abundante literatura sobre determinación de constantes de estabilidad. Como ejemplos previos de interés podemos mencionar que Laitinen⁽⁵²⁾ había medido por métodos polarográficos las constantes de equilibrio de disociación de complejos de cobre con etilendiamina, propilendiamina y glicocola. También Li y Dooddy⁽⁵³⁾ habían estudiado la formación de complejos de cobre con aspartato y alaninato, en este último caso usando además técnicas de potenciometría y conductimetría y Jonassen y Bruce Le Blanc⁽⁵⁴⁾ habían obtenido además por mediciones a dos temperaturas diferentes el valor de ΔH de reacción. Sin embargo, como se dijo antes, el que comenzó a estudiar en forma organizada estas interacciones fue Albert. Este realizó titulaciones potenciométricas de las especies a estudiar en ausencia y presencia de iones metálicos en cantidad estequiométrica. Las variaciones en las curvas de titulación ponen de manifiesto la formación del complejo y de los valores obtenidos se calcula n y la concentración libre de la especie formadora del complejo. A partir de estos datos obtuvo valores de constantes de estabilidad para los complejos de metales de transición con distintas moléculas de interés biológico, como ser aminoácidos con uno y dos grupos carboxílicos^(55,56), aureomicina y tetraciclina⁽⁵⁷⁾ e isoniácida⁽⁵⁸⁾.

Los complejos de isoniácida y sustancias relacionadas fueron retomados por Tamura y otros, quienes a partir de medidas polarográficas⁽⁵⁹⁾ y determinaciones de pH ^(60,61) obtuvieron las constantes sucesivas de disociación de los complejos con cadmio.

Obviamente los valores de constantes de estabilidad para un determinado complejo se refieren a la estabilidad

termodinámica y no dan información sobre la facilidad o dificultad de provocar el reemplazo de un ligando o la rapidez o lentitud del complejo para entrar en reacción química. Esto es objeto de los estudios de reactividad. Así, se define la labilidad de un complejo como su capacidad de reaccionar químicamente para producir un intercambio de ligandos de su esfera de coordinación. Complejos que dan rápidamente reacciones de este tipo se denominan lábiles, mientras que los que no reaccionan o lo hacen muy lentamente son llamados inertes. Como esta definición es en realidad subjetiva, se utiliza la propuesta por Taube ⁽⁶²⁾: "se considera lábil al complejo que reacciona totalmente durante el tiempo de mezcla".

De tal manera los complejos mixtos del tipo de los aquí estudiados, más allá de su estabilidad termodinámica, suelen presentar notorias diferencias en lo que hace a la labilidad de sus distintos ligandos. Así por ejemplo, se dijo en el punto 1.1. que el "grupo central" $\text{Fe}(\text{CN})_5^{3-}$ era un buen modelo del estado del hierro en moléculas de interés biológico y una de las correspondencias más notorias entre los complejos $[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{L}]^{n-}$ y por ejemplo la mioglobina y la hemoglobina, es presentar al hierro con una sola posición de coordinación lábil (en nuestro caso la que corresponde al ligando L y en las moléculas mencionadas la que normalmente ocupa el O_2 y que puede ser ocupada también por CO, NO, $\text{C}_2\text{H}_5\text{CN}$, etc). La tabla adjunta tomada de Ochiai ⁽³⁾ indica los valores de la constante de estabilidad de los complejos formados con mioglobina y hemoglobina por estas sustancias. Cabe recordar aquí que la hemoglobina está formada por cuatro cadenas peptídicas y cuatro átomos de hierro unidos a otros tantos grupos porfirínicos, mientras que la mioglobina sólo tiene una cadena y un solo grupo ferroporfirínico.

Hemoglobina		Mioglobina	
$K_4: \text{HbX}_3 + \text{X} \rightleftharpoons \text{HbX}_4$		$K: \text{Mb} + \text{X} \rightleftharpoons \text{MbX}$	
		humana	caballo
O ₂	$6,7 \times 10^5$	$7,7 \times 10^5$	$8,5 \times 10^5$
CO	$2,6 \times 10^8$	$4,7 \times 10^7$	$2,2 \times 10^7$
NO	$1,5 \times 10^{11}$		
C ₂ H ₅ CN	$1,66 \times 10^5$		

De la tabla se desprende que tanto el CO, como el NO son "mejores ligandos" que el O₂ para la hemoglobina.

Los datos de constantes de estabilidad pueden ser utilizados, además, para determinar las concentraciones relativas de los distintos ligandos. Así Katz y otros (63) usaron la expresión (15) para complejos con aminas alifáticas (L₁) y piridina (L₂) como ligandos.

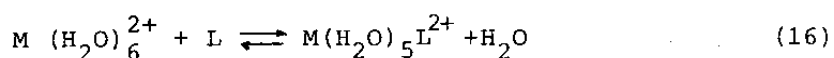
$$\frac{[\text{Fe}(\text{CN})_5 \text{L}_1^{(3+n)-}]}{[\text{Fe}(\text{CN})_5 \text{L}_2^{(3+m)-}]} = \frac{K_{L_1}^e [\text{L}_1^{n-}]}{K_{L_2}^e [\text{L}_2^{m-}]} \quad (15)$$

Esta expresión puede utilizarse para determinar relaciones de concentración en complejos biológicos. Así utilizando los datos de la tabla anterior se puede predecir que en el caso de la mioglobina para valores de presión de CO del orden del 10% de la presión de O₂ la concentración del complejo MbCO será 610 veces mayor que la del complejo MbO₂.

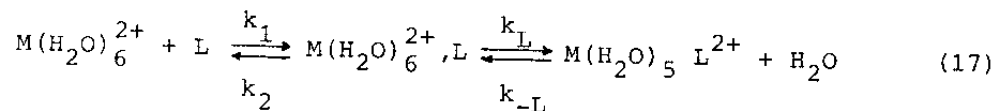
Conviene aquí recordar que el caso de la hemoglobina es quizás la mejor muestra del uso de las herramientas de la química inorgánica en el estudio de problemas de interés biológico. Basta para ello mencionar los trabajos de Perutz (64)

quien determinó la estructura y "funcionamiento" de la hemoglobina utilizando entre otras, medidas espectroscópicas y de susceptibilidad magnética. De tal forma pudo detectar los cambios conformacionales en el entorno del átomo metálico al producirse la coordinación de oxígeno, lo que repercute en la molécula toda y son la justificación de la adición cooperativa de oxígeno.

Más arriba se dijo que, cuando ello es factible experimentalmente, las constantes de estabilidad se pueden determinar como la relación de las constantes de velocidad de formación y disociación de los complejos (ecuación 10). A partir de la década del sesenta, con la aparición de técnicas modernas se ha podido medir constantes de formación y disociación imposibles de determinar antes. Así surgen las técnicas de flujo, y las de relajación de Eigen ⁽⁶⁵⁾. En estas últimas se parte de un sistema en equilibrio y con una perturbación súbita (tal como el cambio abrupto de presión o temperatura) se lo aparta del mismo, determinándose el tiempo característico que tarda en alcanzar un nuevo equilibrio. Por este método Eigen ⁽⁶⁶⁾ determinó constantes de velocidad para reacciones del tipo



las que se llevan a cabo en varios pasos como indica (17). El primero de ellos corresponde a un proceso controlado por difusión, que corresponde a la formación de un par iónico o un complejo de esfera externa por parte de los reactivos acuosos.



Las constantes k_L y k_{-L} dependen del ion metálico y k_{-L} es además función del ligando, no así k_L .

En la expresión (17) k_1/k_2 es la constante de formación de un par iónico (K_0), calculable por ejemplo por la ecuación de Bjerrum modificada

$$K_0 = \frac{4 \pi N a^3}{3000} \exp. \frac{-z_1 z_2 e^2}{DkTa} \quad (18)$$

donde a es la distancia entre los centros, e la carga del electrón, k la constante de Boltzmann, N el número de Avogadro y D la constante dieléctrica del medio. Luego, la constante de estabilidad del complejo viene dada por la ecuación (19).

$$K = \frac{k_1 k_L}{k_2 k_{-L}} = K_0 \frac{k_L}{k_{-L}} \quad (19)$$

Más adelante veremos qué significa esto en términos de mecanismo.

Para reacciones de sustitución en complejos octaédricos del tipo de la ecuación (20)



se pueden presentar distintos tipos de mecanismos. Para analizarlos tendremos en cuenta fundamentalmente los trabajos de Langford y Gray ⁽⁶⁷⁾ y de Swaddle ⁽⁶⁸⁾.

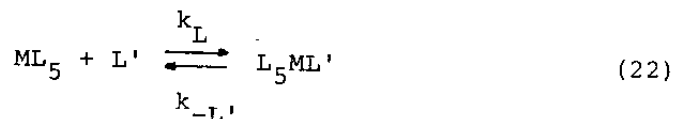
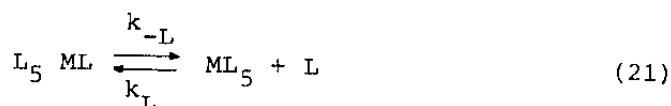
A los efectos de comprender dichos mecanismos

visualizaremos un anión complejo en solución formado por cuatro capas:

- a) Primera esfera de coordinación donde se ubican los ligandos "L" unidos covalentemente
- b) Segunda esfera de coordinación o capa de solvatación, formada por el solvente y que puede contener otras especies
- c) Región de transición
- d) Seno del solvente

Debemos ahora considerar el mecanismo desde dos aspectos distintos: el mecanismo estequiométrico y lo que Langford y Gray dieron en llamar el mecanismo íntimo. El primero se refiere a la descripción de los pasos elementales de una reacción, mientras que el segundo implica el análisis de dichos pasos individuales. Así para una reacción como la ilustrada en la ecuación (20) se pueden esperar desde el punto de vista estequiométrico tres tipos de mecanismos.

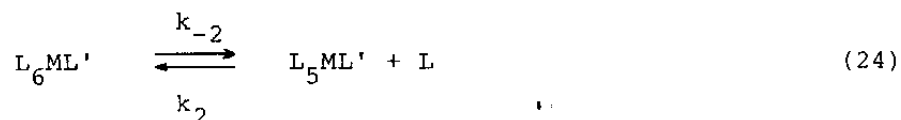
- a) Disociativo (D): en éste se produce la ruptura de un enlace M-L y se forma un intermediario pentacoordinado. Esto se puede representar



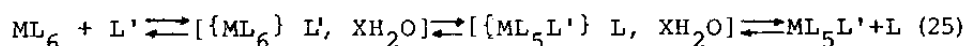
El intermediario pentacoordinado y la segunda esfera de coordinación pierden toda memoria de L antes que se forme la unión ML'. Según Swaddle esto es posible si el intermediario ML₅ tiene una vida mayor que el tiempo en que tarda

el ligando saliente en pasar de la segunda esfera de coordinación al seno del solvente o si L no es retenido por la segunda esfera de coordinación y pasa directamente al seno, lo que puede ocurrir si L es no cargado y no polar (por ejemplo N₂) o si L y ML₅ tienen igual carga. Sin embargo, existen ejemplos en que esto último no es aplicable, tal el caso del catión metilpirazinio (Mepz⁺) unido al "grupo central" Ru (NH₃)₅²⁺. En este caso Toma y Malin⁽⁶⁹⁾ encontraron que, pese a presentar ambos carga positiva, en la cinética de intercambio forman un par asociado.

b) Asociativo (A): en estos casos se forma un intermediario heptacoordinado de vida larga en el sentido antes mencionado. Esto se podría representar



c) Intercambio (I): el intercambio ocurre en un "complejo preensamblado" entre la primera y segunda esfera de coordinación ($\{ML_6\} L', XH_2O$). El enlace M-L' se forma cuando ML₅ aún tiene memoria de L. Este es un proceso concertado que podría representarse



En lo que hace al mecanismo íntimo, éste apunta a distinguir entre aquellas reacciones en las que la energía de activación está muy afectada por la formación del enlace M-L' y por lo tanto dependen fuertemente del grupo entrante y aquéllas en las que la energía de activación está determinada por la ruptura del enlace M-L. A estos casos se los designa respectivamente asociativo (a) y disociativo (d).

Es evidente la correlación que existe entre el mecanismo estequiométrico A y el íntimo a y entre el estequiométrico D y el íntimo d. No hay en cambio una correspondencia directa para el mecanismo I. En realidad para este último se pueden dar los dos casos designados como Ia e Id. En el primer caso, la formación de M-L' es sincrónica con la ruptura de M-L y se obtiene un "intermediario fugaz" heptacoordinado, cuya corta vida (dada por la frecuencia característica de vibración en la coordenada de reacción) lo hace identificable con el estado de transición y que refleja propiedades de ambos ligandos. El caso del intermediario disociativo (Id) es aquél en que L' se une después de la ruptura de la unión M-L, pero cuando L no ha abandonado aún la segunda esfera de coordinación; en este caso se forma un "intermediario fugaz" pentacoordinado dentro del "complejo preensamblado" formado entre la primera y la segunda esfera de coordinación.

Recordando lo encontrado por Eigen (ver pag. 74) se puede concluir que las reacciones del tipo de la ec. 16 que cumplen con el esquema de Eigen deben responder a un mecanismo de tipo disociativo (esto es D o Id).

Respecto al mecanismo de las reacciones de sustitución en los pentacianoligandoferrato (II), existen en la literatura datos controvertidos. Así Asperger y otros (70) no pueden

distinguir entre mecanismo D o Id para L = N,N-dimetil-p-nitrosoanilina, nitrosobenceno, sulfito y agua, usando como ligando entrante nitrosobenceno, 3 cianopiridina, N, N-dimetil-p-nitrosoanilina, tiocianato, cianuro y sulfito. En dicho trabajo indican que la única forma de determinar cuál es el verdadero camino es trabajar con mezclas de solventes. Sobre esto vuelven en otro trabajo ⁽⁷¹⁾ utilizando mezclas de agua y etilenglicol como solvente y como ligandos, derivados piridínicos, encontrando directa dependencia entre la concentración de H₂O y k_{obs}. lo que se interpreta como una clara indicación hacia el mecanismo Id.

Burgess y otros ⁽⁷²⁾ interpretan resultados para distintos ligandos en base al mecanismo D, adjudicando los diferentes comportamientos en distintos solventes, precisamente a efectos de los mismos. Sin embargo, aceptan como válido el mecanismo Id para piridinas sustituidas propuesto por Asperger ⁽⁷¹⁾. Este último da resultados ⁽⁷³⁾ de la sustitución de 3-cianopiridina por piridina y de nitrosobenceno por cianuro, variando la concentración de agua y nuevamente los interpreta en base a un mecanismo Id.

Burgess y otros ⁽⁷⁴⁾ midiendo volúmenes de activación en distintas reacciones de sustitución hallaron que los datos se justifican con cualquiera de ambos mecanismos (D o Id) y al no encontrar efectos del solvente se inclinan por el D, pero dejando constancia de que la reacción, ya estudiada por ellos, con ortofenantrolina como ligando ⁽⁷⁵⁾ parece explicarse mejor por un mecanismo Id.

Blesa y otros ⁽⁷⁶⁾ se han inclinado por el mecanismo Id, mostrando a través de datos de constantes para ligandos en los que varía la carga, la necesidad de postular un complejo de esfera externa.

Toma y Malin, por su parte, en sus primeros trabajos postulaban para estos sistemas un mecanismo D (41,69), pero en los últimos trabajos aceptan la posibilidad de que el mecanismo sea Id (77).

Esta misma discusión se ha dado en un sistema similar al $\text{Fe}(\text{CN})_5^{3-}$ como es el $\text{Ru}(\text{NH}_3)_2^{2+}$. Para este caso Taube y otros (78) proponen que se lo analice desde la óptica de un mecanismo disociativo, sin determinar claramente el mecanismo íntimo. Blesa y otros (79), sin embargo, se inclinan decididamente hacia el intercambio disociativo ya que aquí ni siquiera es de considerar como argumento el rápido pasaje al seno del solvente del ligando saliente debido a la igualdad del signo de la carga del mismo y la del intermediario pentacoordinado (ambas negativas). Por otro lado, ya se dijo anteriormente que la teoría del rápido pasaje del ligando al seno del solvente por repulsión de cargas no es totalmente válida como lo muestra el ya comentado hecho de la formación de un par asociado por el $\text{Ru}(\text{NH}_3)_2^{2+}$ y el Mepz^+ (69).

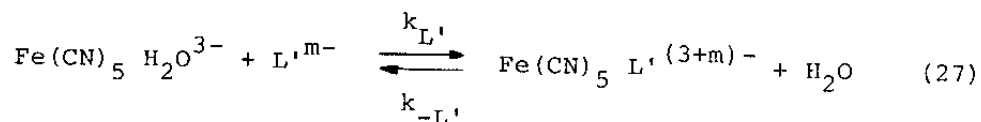
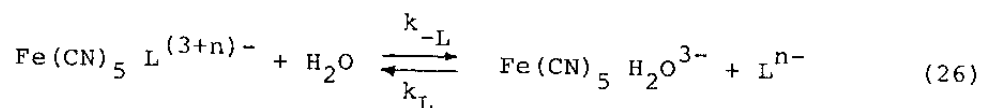
En este trabajo se apoya el mecanismo Id por diversas razones, a saber:

- a) Un mecanismo tipo D debe apoyarse en una evidencia positiva, esto es demostrar la existencia del intermediario pentacoordinado, cosa que no se ha conseguido.
- b) Las distintas pruebas experimentales antes mencionadas, haciendo la salvedad que los trabajos de Asperger y otros (71,73) no son todo lo evidentes que pueden parecer "a priori" dado que la mezcla de solventes provoca cambios indeterminados en la estructura, constante dieléctrica y segunda esfera de coordinación que invalidan parcialmente los resultados. Sin embargo, para altos porcentajes de agua en el solvente es

razonable pensar que prima el agua en la solvatación, y la dependencia lineal con la concentración para todas las mezclas indica que aunque sea con algunas reticencias estos resultados deben tenerse en cuenta.

- c) El hecho ya comentado por Blesa⁽⁷⁹⁾ de que el valor de la variación en las constantes debido a la carga indica que lo apropiado es considerar la formación de complejos de esfera externa, más que variación en la constante de difusión.

De todo lo anterior se deduce que la representación del mecanismo estequiométrico para los iones pentacianoligandoferrato(II) vendría dada por



siendo el mecanismo íntimo Id.

Aplicando la teoría del estado cuasiestacionario al esquema anterior se obtiene una expresión de primer orden donde k_{exp} viene dado por la ec. (28), donde en todos los casos en que aparecería la concentración de

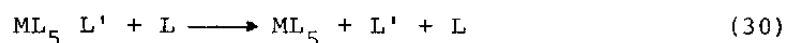
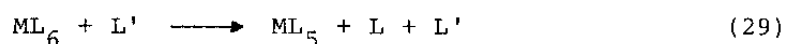
$$k_{\text{exp.}} = \frac{k_{-L} k_L [\text{L}'] + k_L k_{-L} [\text{L}]}{k_L [\text{L}] + k_{L'} [\text{L}']} \quad (28)$$

agua, ésta se ha incorporado a la respectiva constante.

Si se representan los valores de k_{exp} en función

de la concentración del ligando entrante L', puede observarse que aumenta hasta alcanzar un valor constante. De la ecuación se desprende también que a valores altos de [L'] / [L] $k_{\text{exp}} = k_{-L}$.

Otro aspecto importante de este tipo de reacciones y que también fue considerado en profundidad por Swaddle (68) es el referente a las relaciones energéticas. Para un proceso como el indicado en la ecuación (20), si G_{ML} y $G_{ML'}$ representan respectivamente las energías libres de disociación de reactivos y productos para dar $ML_5 + L' + L$, esto es



y si G^* es el valor instantáneo de la energía libre relativa a los reactantes, cuando la reacción transcurre para dar productos podemos escribir

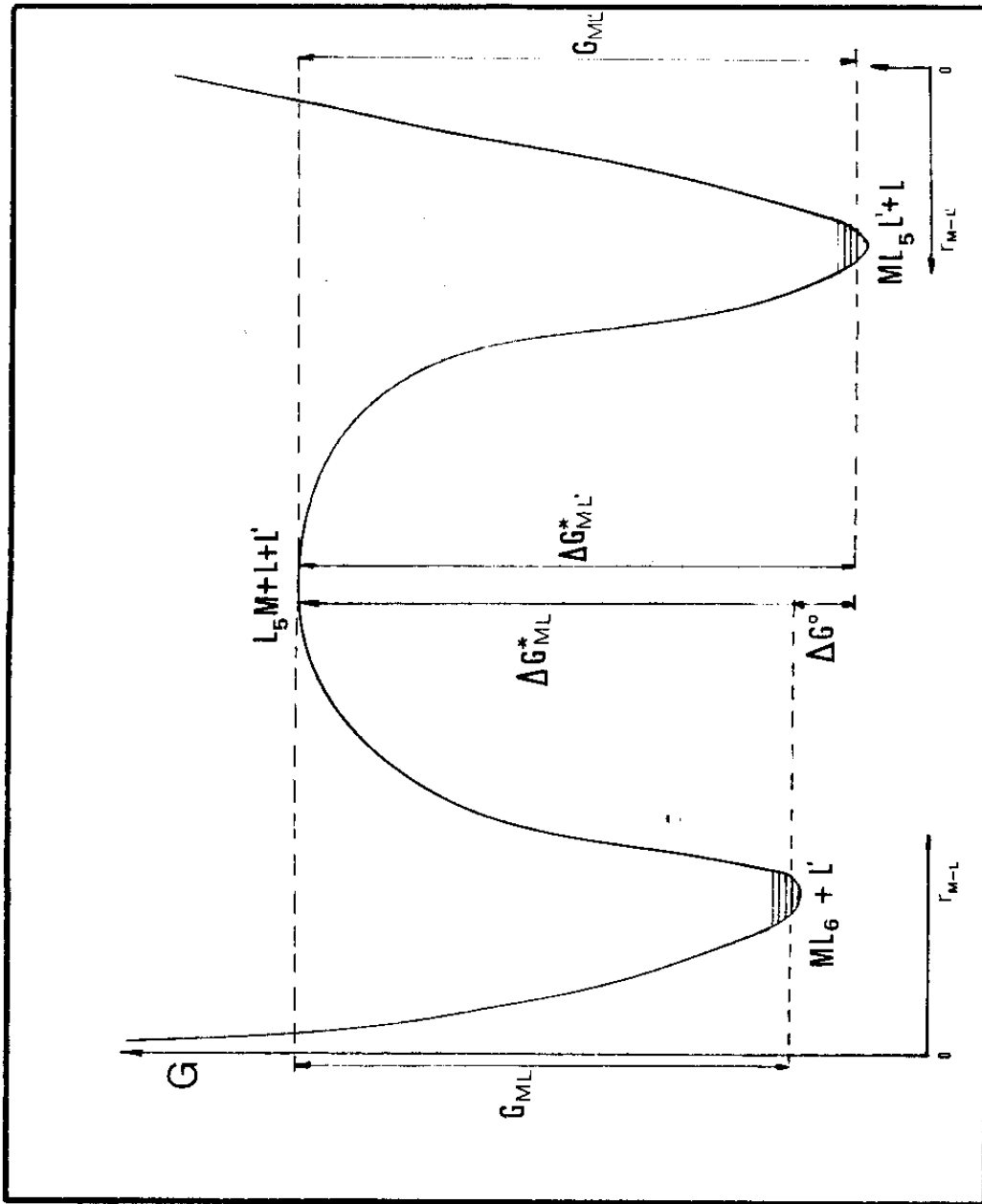
$$G^* = b G_{ML} - (1-c) G_{ML'} \quad (31)$$

donde b y c son los índices fraccionales de formación de las uniones M-L y M-L'.

Para un mecanismo del tipo Id, el perfil de energía se representa en la figura 1, donde el nivel $ML_5 + L + L'$ se refiere al "complejo preensamblado" antes descrito. Se observa que la presencia de L' no influye en ΔG_{ML}^* y que $\Delta G_{ML}^* = G_{ML}$.

$$\Delta G_{ML}^* = G_{ML} = G_{ML'} + \Delta G^\circ \quad (32)$$

Figura 1



Perfil de energía libre para un mecanismo Id.

Así para una serie de ligandos entrantes L' se obtendrá una recta dada por la expresión (32) donde para este mecanismo $\alpha = 1$.

$$\Delta G^* = \alpha \Delta G^\circ + \text{cte} \quad (33)$$

Análogas relaciones pueden establecerse entre entalpías

$$\Delta H^\ddagger = \alpha \Delta H^\circ + \text{cte} \quad (34)$$

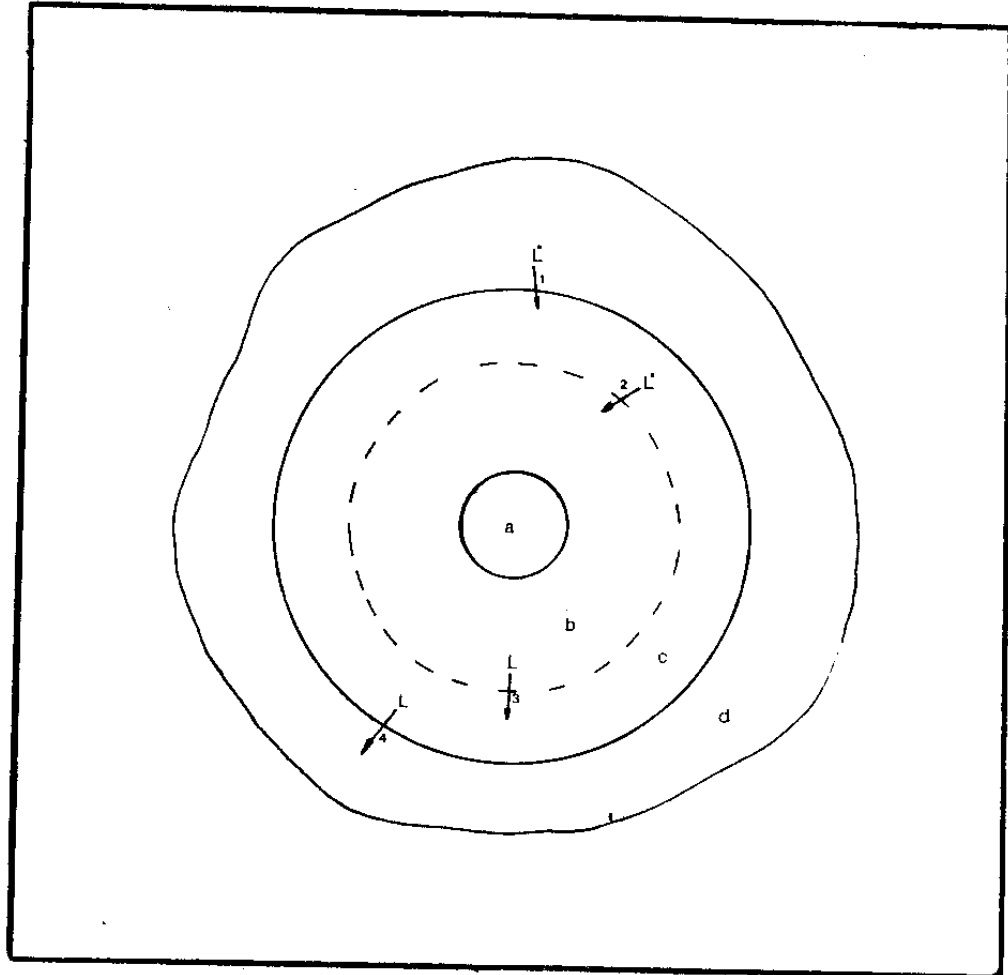
y el valor de α también es unitario cuando el intervalo de ΔH° es pequeño, de manera que la figura 1 podría redibujarse en términos de entalpías.

Otro tanto puede hacerse en términos de entropía.

Otro tipo de relación energética que se debe mencionar es la llamada "relación isocinética", esto es la correlación entre ΔH^\ddagger y ΔS^\ddagger . Una relación isocinética, para una serie de reacciones, es un buen indicio de que las mismas operan por el mismo mecanismo, compensándose mutuamente las variaciones de ΔH^\ddagger y ΔS^\ddagger y poniendo de manifiesto efectos del solvente. En este punto cabe mencionar los estudios de Caldin y Benetto (80), los que adaptaron el modelo de Frank y Wen (81) presentándolo como se indica en la figura 2. A partir del mismo interpretaron las reacciones de intercambio considerando que ocurren por cinco procesos más o menos concertados. Como se observa en la figura, este modelo es más sencillo que el propuesto por Swaddle, pese a lo cual puede explicar las cinéticas de intercambio de acuerdo a los siguientes pasos:

- 1) Una molécula de L' se mueve del seno del solvente a la

Figura 2



Modelo de Caldin y Benetto para las reacciones de intercambio de ligando de un ion complejo en un solvente estructurado.

a: ion metálico

b: primera esfera de coordinación

c: zona de transición

d: seno del solvente

- zona de transición, en una etapa análoga a la evaporación y que por lo tanto absorbe energía.
- 2) Una molécula de L' entra en la primera esfera de coordinación.
 - 3) Una molécula de L pasa a la zona de transición tras haberse roto previamente la unión M-L.
 - 4) L pasa al seno del solvente en un proceso análogo a la condensación y en el que se libera energía.
 - 5) Se reorganiza el solvente.

Dentro de este esquema es importante la solvatación del ligando saliente, ya que un ligando capaz de aumentar la estructura del solvente implicará un aumento en ΔH^\ddagger e inversamente un ligando que "afloje" la estructura del solvente provocará un ΔH^\ddagger menor.

Gran cantidad de trabajos se han publicado sobre el sistema $\text{Fe}(\text{CN})_5\text{L}^{n-}$ para distintos ligandos L. Así, se han presentado resultados para L = H_2O (82), NH_3 (35,83), aminas (84, 85, 76), piridinas (42), piridinas sustituidas (41, 86), aminoácidos (36, 87), NO (88), SO_3^- (89,90,91), DMSO (92), nitrosobenceno (70), fenantrolina (75).

En este capítulo se presentan los resultados de la cinética de intercambio de los complejos preparados en el Capítulo I, más el formado por el catión piridilpiridinio. Se analiza la influencia de la temperatura y el pH así como los efectos de la carga del ligando saliente y la interacción soluto-solvente sobre los valores de las constantes de velocidad y parámetros de activación.

Se profundiza además el estudio de la relación entre la energía del enlace π y la constante de velocidad de salida de los distintos ligandos L.

2. 2. PARTE EXPERIMENTAL

2. 2. 1. Medidas cinéticas

Las determinaciones de constantes de velocidad de salida del ligando "L" para los complejos preparados en el capítulo I se realizaron en un espectrofotómetro Hitachi Perkin Elmer 139. Se trabajó con celdas rectangulares de vidrio Pyrex de 1 cm de camino óptico colocadas en portaceldas por el que circulaba agua proveniente de un termostato Vicking con temperatura controlada con un error de $\pm 0,1^{\circ}\text{C}$.

Las experiencias consistieron en la medición de la caída de la absorbencia de la mezcla de reacción en función del tiempo a la longitud de onda del máximo del complejo a medir. La mezcla de reacción está formada por el complejo cuya k_{-L} se va a determinar en concentración del orden de 2×10^{-4} M, el ligando libre en concentraciones 10^{-2} - 10^{-3} M y un ligando secuestrante (en nuestro caso dimetilsulfóxido, DMSO), en concentraciones 10^{-1} M. El fundamento del método se discute más adelante.

Todas las experiencias se realizaron en soluciones de pH regulado y a fuerza iónica total 1 M lo que se logra por agregado de cantidad suficiente de NaCl.

Si por algún motivo no se dispone del complejo sólido, las determinaciones cinéticas se pueden realizar a partir del complejo obtenido "in situ" (32, 41). Para ello se disuelve en el buffer adecuado $\text{Na}_3[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NH}_3] \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$ y el ligando "L" en cantidades tales que provean una concentración aproximada de 5×10^{-4} M y

10^{-2} M respectivamente. Luego de unos minutos el NH_3 es reemplazado cuantitativamente por L, ya que $k_{-\text{NH}_3} = 16,0 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ (83), y se realiza entonces la mezcla de una parte de esta solución y una del reactivo secuestrante 2×10^{-1} M, también preparada en buffer, midiendo la caída de absorbencia en función del tiempo.

Se realizaron medidas cinéticas en el intervalo de temperatura que va de 15 a 35°C y a partir de las mismas se determinaron los parámetros de activación.

Además, se midieron las constantes de velocidad en función del pH en aquellos complejos en los que el ligando podría cambiar su estado de protonación en el intervalo de pH entre 2 y 12.

2.2.2. Titulaciones potenciométricas

Se realizaron utilizando una bureta pistón Metrohm y un pHmetro digital Radiometer pH M52.

2.2.3. Soluciones buffer

Se prepararon de acuerdo a tablas de bibliografía (93) y se controlaron en un pHmetro Radiometer pH M52 calibrado con dos buffers patrón en el intervalo a usar. Las soluciones reguladoras tenían, en todos los casos, fuerza iónica total $I = 1\text{M}$ lo que se conseguía por el agregado de NaCl.

2. 3. RESULTADOS Y DISCUSION

2. 3. 1. Dependencia de la constante de velocidad con la concentración de los ligandos saliente y entrante.

Si la ecuación (28) da cuenta correctamente de la dependencia de k_{exp} con las concentraciones de ligandos como se dijo anteriormente, un gráfico de k_{exp} en función de la concentración de ligando entrante debe alcanzar un máximo y a partir de allí mantenerse constante. Esto se pone de manifiesto en la figura 3 en la que se representa k_{exp} en función de la concentración de ligando entrante (DMSO) para el complejo de N-óxido de pirazina. Este gráfico presenta analogías con el de velocidad en función del sustrato en reacciones enzimáticas que ocurren por el mecanismo de Michaelis-Menten y al igual que ese caso puede ser analizado en un gráfico del tipo de Lineweaver-Burke. Así para las condiciones de saturación debe cumplirse

$$v = k_{-L} \quad [\text{complejo}] \quad (35)$$

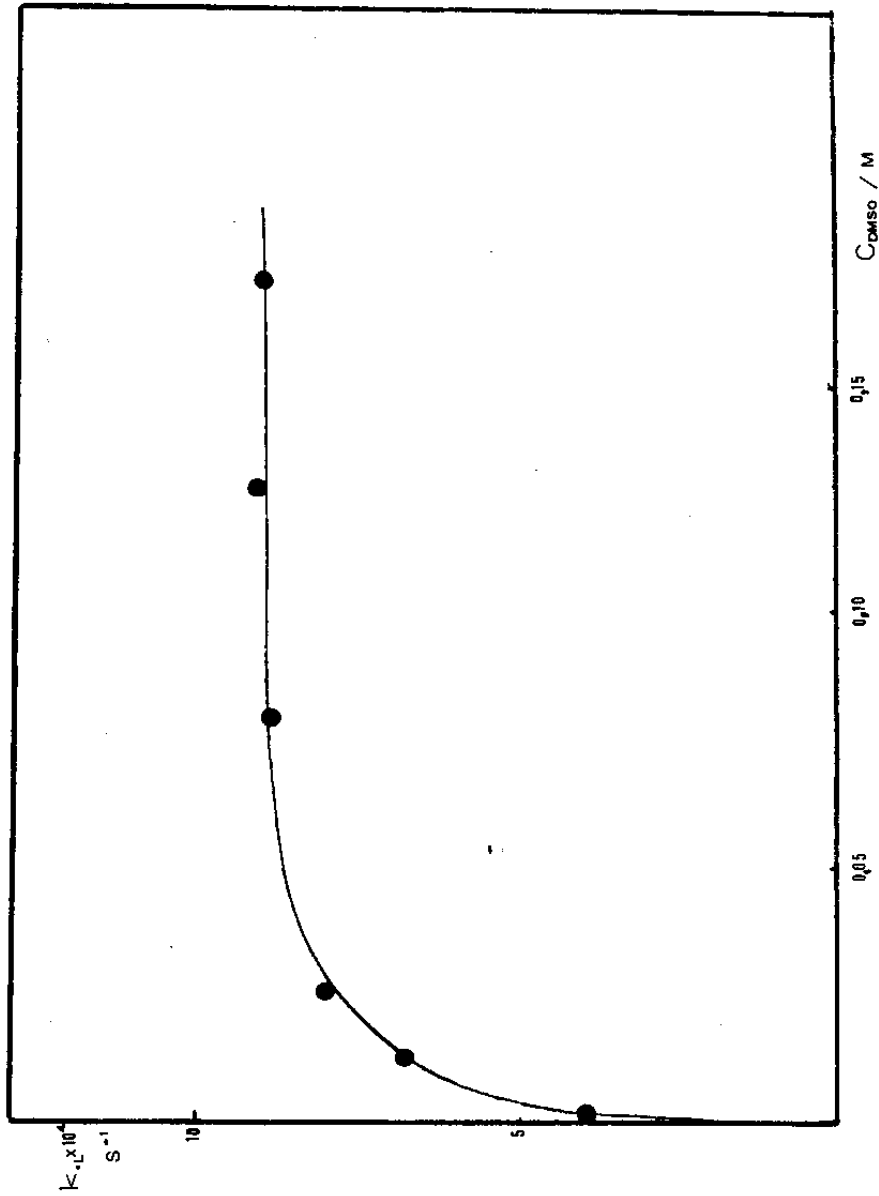
La relación (28) se puede reescribir

$$\frac{1}{k_{exp}} \{k_{-L} + k_L k_{-L}' / k_{L}' [L']\} = 1 + \frac{k_L}{k_{L}'} \frac{[L]}{[L']} \quad (36)$$

y considerando altas concentraciones de L' se cumple que $k_{L}' [L] \ll k_{L}' [L']$ y como $k_{-L}' < k_{L}'$ se puede obtener simplificando y reordenando

$$\frac{1}{k_{exp}} = \frac{1}{k_{-L}} + \frac{k_L}{k_{-L}' k_{L}'} \frac{[L]}{[L']} \quad (37)$$

Figura 3



k_L en función de la concentración de DMSO para el complejo de NOPz.

de manera que graficando $\frac{1}{k_{\text{exp}}}$ en función de $\frac{[L]}{[L']}$ se obtienen rectas siempre que las concentraciones de L' sean lo suficientemente grandes para que la aproximación siga siendo válida.

Este comportamiento ya ha sido bien caracterizado (32, 41) y no es el objeto de este trabajo el corroborarlo, sino analizar los valores de saturación, esto es k_{-L} , de allí que habitualmente se trabaja en esas condiciones.

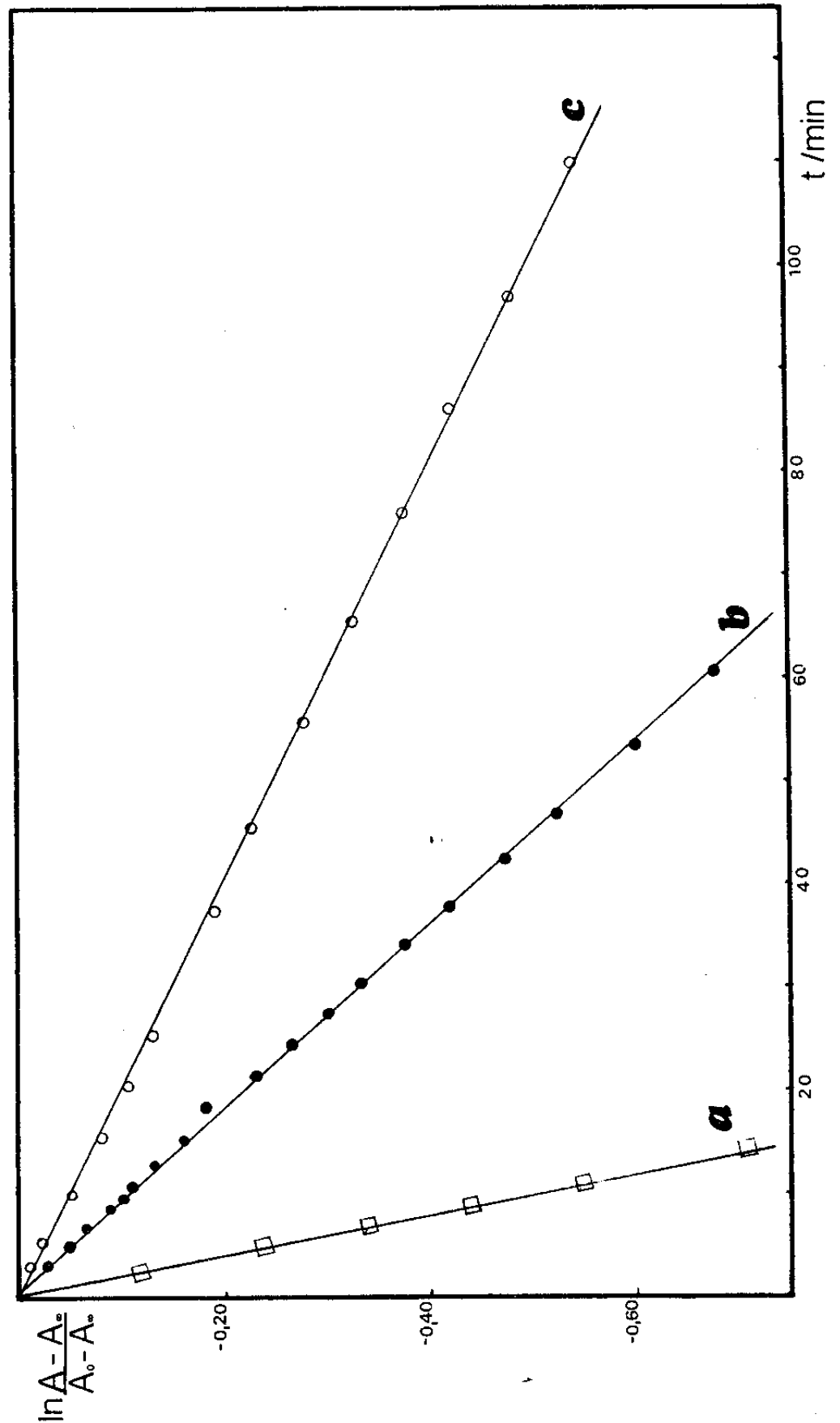
2. 3. 2. Valores de k_{-L}

Los valores de k_{-L} fueron calculados en todos los casos a partir de las pendientes de las rectas de primer orden que se obtienen al representar $\ln \frac{A - A_{\infty}}{A_0 - A_{\infty}}$ en función del tiempo; la linealidad se mantuvo hasta por lo menos un 80% de transcurrida la reacción. A título de ejemplo se presentan en la figura 4 algunas de las rectas obtenidas para el complejo L = nida a distintas temperaturas. La tabla I presenta los valores de k_{-L} a 25°C para todos los complejos estudiados.

2. 3. 3. Dependencia de k_{-L} con la energía del enlace

Cuando opera un mecanismo de reacción disociativo (D o Id) debe existir una estrecha correlación inversa entre la energía del enlace Fe-L y la constante de disociación k_{-L} . Así en el caso de los complejos de aminas aromáticas con Ni^{2+} , el orden de valores crecientes de k_{-L} es similar al orden de basicidades decrecientes de L (94). Esto es razonable si se considera que la energía de formación de la unión LH^+ en el ácido conjugado debe seguir

Figura 4



Ensayos cinéticos para el complejo nida; a = 30.0°C, b = 20,2°C, c = 15,2°C.

Tabla I

Valores de K_{-L} a 278 K para los complejos estudiados

Ligando	$k \times 10^4/s^{-1}$
Hinh	7,2
nic ⁻	4,8
isonic ⁻	2,9
nicgli ⁻	7,6
nida	9,0
cora	5,8
NOpz	9,0

el mismo orden que la de la unión LNi^{2+} . En los complejos de aminas aromáticas con $Fe(CN)_5^{3-}$ no se cumple la misma secuencia sino exactamente la inversa. La razón debe buscarse en la muy diferente naturaleza del ión Ni^{2+} y del agrupamiento $Fe(CN)_5^{3-}$ en su comportamiento como ácidos. El Ni^{2+} es un típico ácido "duro" en la nomenclatura de Basolo y Pearson (50), mientras que el grupo $Fe(CN)_5^{3-}$ lo es del tipo "blando". En estos últimos la contribución a la energía de enlace de factores como polarizabilidad es muy importante. En otras palabras, la unión $L - Ni$ es una típica unión dativa simple, mientras que la unión $L - Fe$ tiene contribuciones σ y π ambas de importancia. En general, al comparar los distintos ligandos se encuentra que debe esperarse que las energías de enlace σ y π varíen en direcciones opuestas.

Toma y Malin (41) han sugerido, para este tipo de complejos, que existe una correlación (inversa) entre la fuerza de enlace π y el valor de la constante k_{-L} . Creutz y Zwickel (95) para los complejos análogos $[Ru(NH_3)_5L]^{2+}$ (donde L es un heterociclo), demostraron que el corrimiento del máximo de absorbencia hacia mayores longitudes de onda implica una mayor contribución de uniones de tipo π en el estado fundamental, lo que dadas las similitudes puede trasladarse a los complejos $[Fe(CN)_5L]^{n-}$. De tal manera, la propuesta de Toma y Malin se manifiesta en el hecho que al correrse el máximo de absorbencia a mayores longitudes de onda debe operar una disminución en la constante de velocidad de disociación.

A continuación, y a la luz de lo anterior, se discutirá la influencia del enlace π en el valor de k_{-L} agrupando los ligandos L según su carga.

a) Ligandos neutros

Si se observa la tabla II se notará que existe una buena correlación (inversa) entre el valor del máximo de absorbencia y el de k_{-L} , cumpliéndose lo postulado por Toma y Malin. En esta tabla se han incluido no sólo los ligandos aquí estudiados sino también otros discutidos en la bibliografía existente.

b) Ligandos aniónicos

Como se dijo en el primer capítulo, para el caso de los ácidos nicotínico e isonicotínico sólo pueden obtenerse sólidos los complejos con los ligandos en forma aniónica, ya que para lograr la coordinación el pH debe ser tal que asegure la desprotonación del nitrógeno piridínico, lo que ocurre varias unidades de pH por encima del pK_a del grupo carboxílico ubicado en posición 3 ó 4 según el caso. También se comentó anteriormente que en estos casos es muy sencilla la posterior conversión, en solución, en el complejo del ligando neutro por simple ajuste del pH. Un hecho similar (aunque en sentido inverso) ocurre con el complejo de isoniácida; en este caso el sólido que se obtiene presenta al ligando en estado neutro y en soluciones suficientemente alcalinas puede desprotonarse el ligando. En este trabajo se determinaron los valores de k_{-L} en función del pH para estos tres ligandos. Los resultados se presentan en las tablas III a V y se resumen en la figura 5. Como puede observarse se trata de una típica "curva de titulación" de la que es posible obtener un " pK_a cinético" del ligando coordinado. Tal como lo muestra la tabla VI éste presenta valores similares, en todos los casos, a los valores de los correspondientes pK_a de bibliografía

Tabla II

Correlación entre λ_m y k_{-L} para ligandos neutros

Ligando	λ_m /nm	k_{-L}	Referencia
NOpz	662	9,0	este trabajo
pz	518	4,2	41
Hinh	450	7,2	este trabajo
Isonida	435	7,3	41
Hisonic	427	7,1	este trabajo
4-CNpy	418	10,2	86
Hnic	393	14,2	este trabajo
nida	392	9,0	este trabajo
cora	392	5,8	este trabajo
py	362	11,0	41
ypic	356	11,5	41

pz: pirazina, Isonida: isonicotinamida,

4-CNpy: 4-CN-piridina, py: piridina,

4-pic: 4-metilpiridina (ypicolina).

Tabla III

Valores de k_{-L} a distintos pH para $L=Hinh$; $T=298,2K$; $I=1M$

pH	$10^4 k_{-L}/s^{-1}$
3,6	7,75
4,31	7,28
5,17	6,86
6,11	6,88
7,21	6,63
8,05	7,25
8,65	7,13
8,88	7,68
9,11	7,50
9,31	7,61
9,44	7,21
9,64	7,02
9,82	6,62
10,08	6,45
10,26	5,76
10,36	4,50
10,53	4,19
10,69	4,05
11,48	3,07
11,86	2,66
12,14	2,71
12,33	2,69
12,48	2,50

Tabla IV

Valores de k_{-L} a distintos pH para L=nic; T=298,2K; I=1M

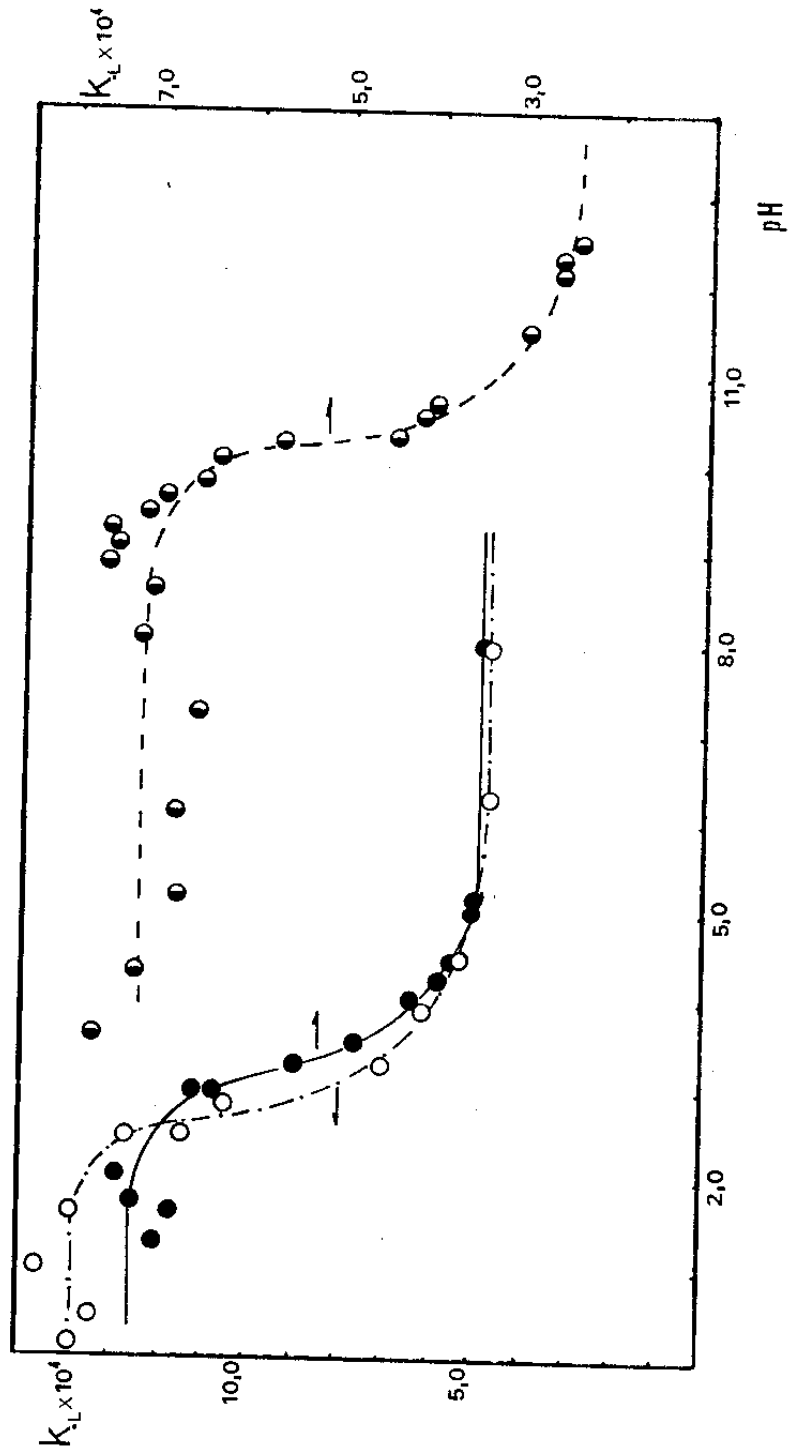
pH	$10^4 k_{-L}/s^{-1}$
1,10	13,8
1,47	13,4
2,02	14,6
2,46	13,8
3,00	11,5
3,30	10,5
3,78	7,1
4,41	6,2
4,93	5,3
6,27	4,8
7,98	4,8

Tabla V

k_{-L} a \neq pH para el complejo de Hnich

pH	$k_{-L} \times 10^4$
1,25	6,85
1,60	6,70
1,99	7,20
2,30	7,60
2,90	6,55
2,95	6,30
3,30	5,45
3,50	4,75
3,80	4,20
4,10	3,90
4,35	3,80
4,90	3,60
5,00	3,50
7,90	3,50

Figura 5



Valores de k_L a distintos pH para los complejos de (H)nic (---), (H)isonic (—) e (H)inh (---).

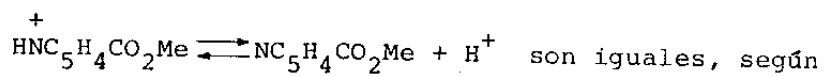
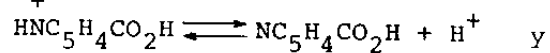
Tabla VI

Comparación de datos de "pK_a cinéticos" con pK_a potenciométricos y datos de bibliografía del ligando libre.

Ligando	"pK _a cinético"	pK _a potenciométrico	pK _a tabulado
Hinh	10,4	10,5	10,5 [*]
Hnic	3,3	3,4	3,7 ^{**}
Hisonic	3,5	3,5	3,4 ^{**}

* Ver referencias (58) y (59).

** Considerando que los valores de pK_a para



E. Klingsberg: Heterocyclic Compounds, Interscience New York, 1960, Vol. 14, pag. 75.

(en otros medios iónicos) y obtenidos en este trabajo por titulación potenciométrica (en entorno similar) para el ligando libre.

Si la ecuación (15) se reescribe para un ligando protonado (LH) y el mismo desprotonado (L^-), y considerando las expresiones de los pK_a del ligando libre y coordinado, se obtiene por simples reemplazos la ecuación (38)

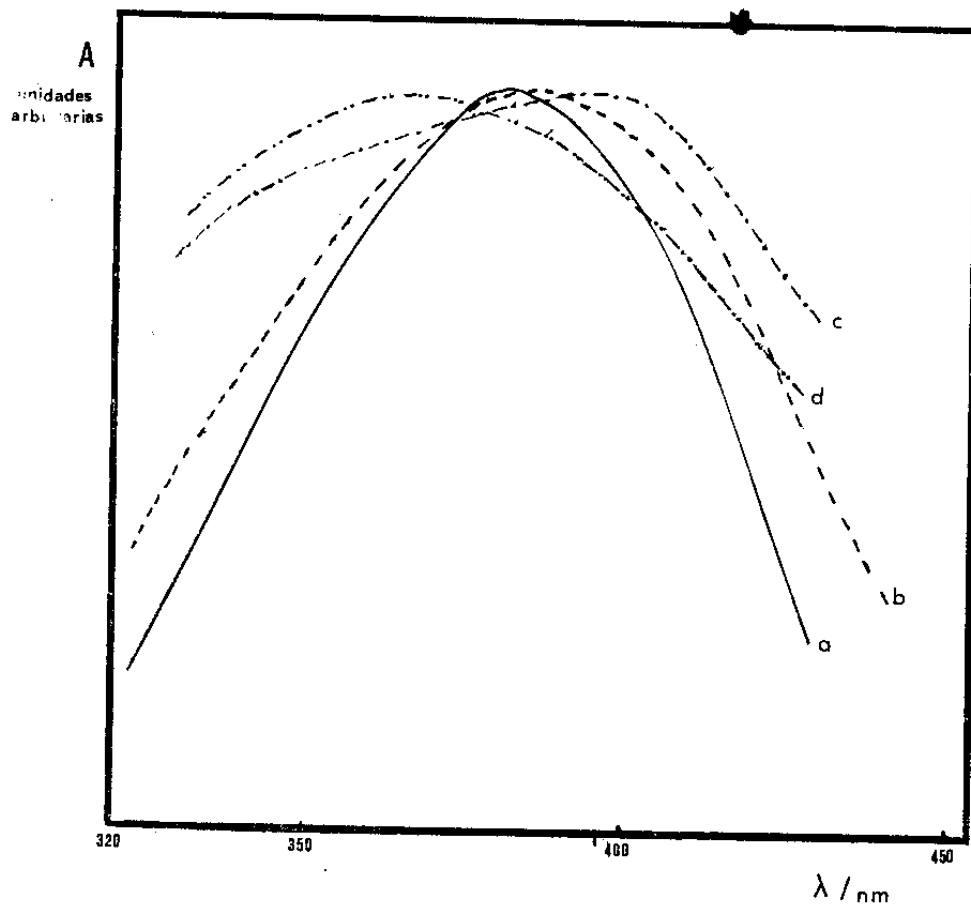
$$\frac{K_{LH}}{K_L} = \frac{K_{a \text{ lig. coord.}}}{K_{a \text{ lig. libre}}} \quad (38)$$

que nos indica que el hecho de obtenerse idéntico valor de pK_a para el ligando libre y coordinado implica que las estabilidades de los complejos del ligando protonado y sin protonar son similares.

Estas variaciones en el comportamiento cinético son acompañadas por otros cambios. Así la banda de transferencia de carga $t_{2g} \rightarrow \pi^*$ de estos complejos sufre variaciones notorias. Las figuras 6 y 7 ilustran este comportamiento para los complejos de los aniones nicotinato e isonicotinato. En el primero, al ir disminuyendo el pH, un corrimiento batocrómico lleva el máximo desde un valor de 380 nm ($pH > 5$) hasta un valor 393 nm ($5 > pH > 3$) y luego un corrimiento hipsocrómico lo coloca en 365 nm ($pH < 3$). Estos corrimientos se interpretan como debidos a la protonación del ligando, el primero, y protonación de un ión CN^- el segundo, esto último en buen acuerdo a lo encontrado por Toma y Malin^(40,41). Los corrimientos en los máximos de estos complejos se presentan en la tabla VII.

Para los ligandos aniónicos existe una correlación entre el máximo de absorbencia y k_{-L} similar a la encontrada para

Figura 6



Cambios espectrales en el complejo de (H)nic al variar el pH.

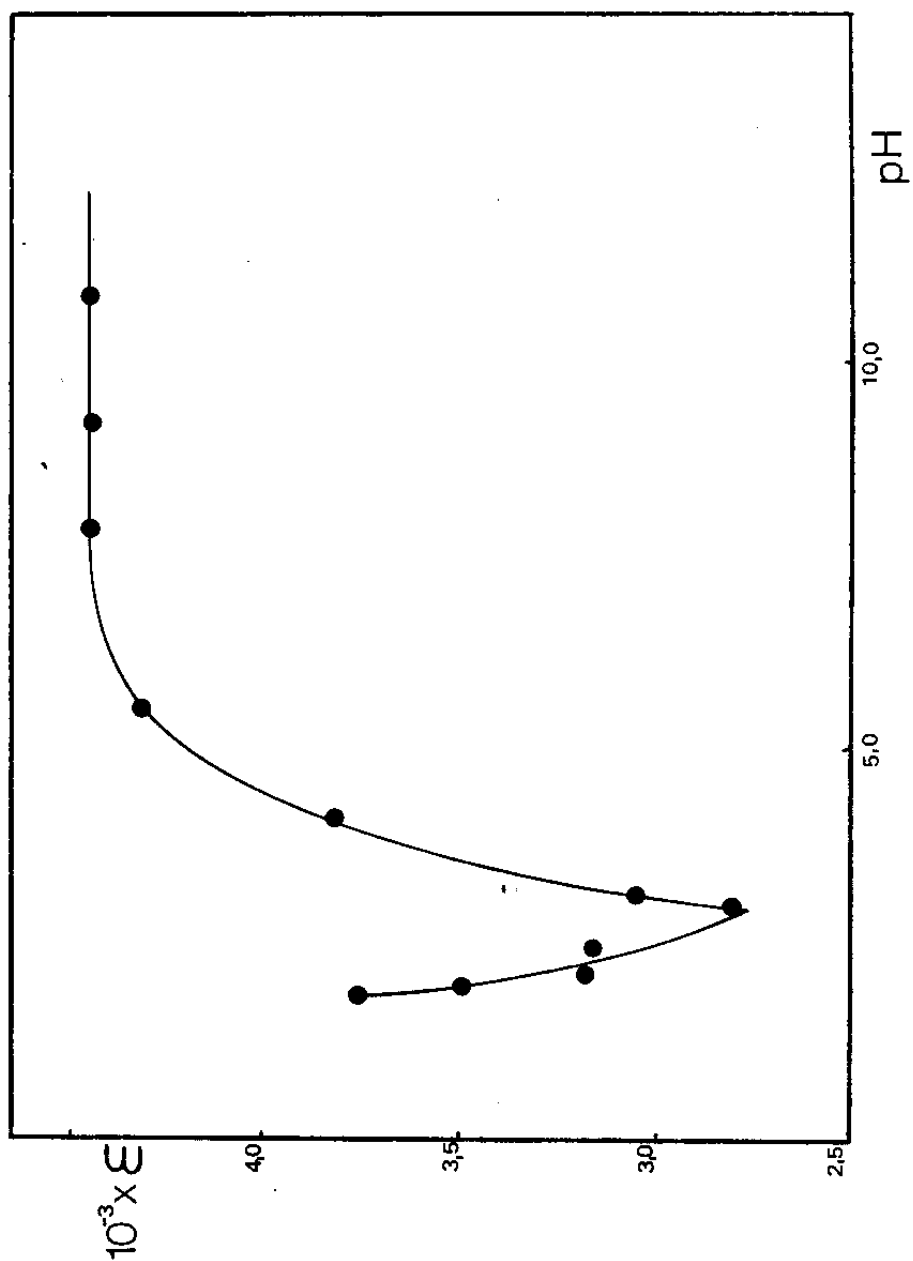
a:pH = 8,00

b:pH = 3,33

c:pH = 3,30

d:pH = 1,47

Figura 7



Valores de las absorptividades molares aparentes para el complejo de (H)isonic a distintos valores de pH y $\lambda = 400$ nm (Los espectros a distintos valores de pH para este complejo se presentaron en el Capítulo I).

Tabla VII

Corrimiento en los valores de los máximos de absorberencia en función del pH.

L = ácido isonicotínico

pH	1,26	3,0	>6
λ_m /nm	405	427	418

L = ácido nicotínico

pH	1,5	3,30	>5
λ_m	365	393	380

pKa
Am

L = isoniácida

pH	1,2	8,0	12,1
λ_m	410	437	415

ligandos neutros; esto se observa claramente en la figura 8. En la misma se han representado los espectros y las curvas de absorbencia en función del tiempo para los complejos de nicotinato e isonicotinato. Es notorio que a mayor λ_m se observa menor k_{-L} . Sin embargo, no ocurre esto al compararse los complejos de un mismo ligando en distinto estado de protonación. Así, la figura 9 representa en igual forma que la anterior el caso de los complejos del anión nicotinato y el ácido nicotínico, observándose que a mayor λ_m corresponde un mayor valor de k_{-L} . Como se muestra en la tabla VIII este hecho se repite en todos los casos en que el ligando tiene la posibilidad de presentar distintos estados de protonación, aunque debe volver a recalcarse que cada serie por separado (ligandos neutros y negativos) cumple bien la relación sugerida por Toma y Malin.

c) Ligandos catiónicos

Es escasa la información que se encuentra en la literatura sobre ligandos catiónicos y sólo hay datos de k_{-L} para el metilpirazinio (41).

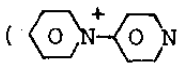
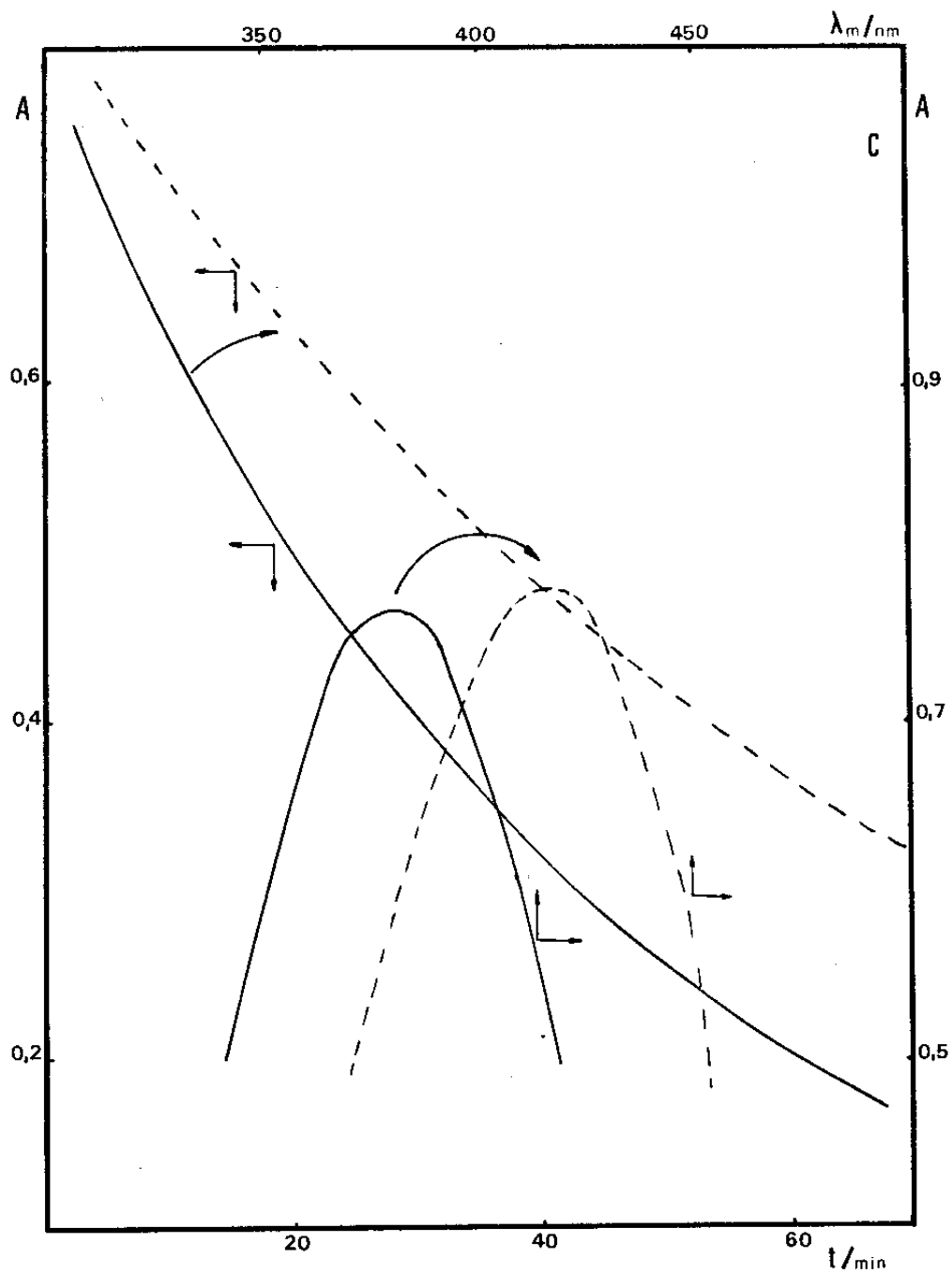
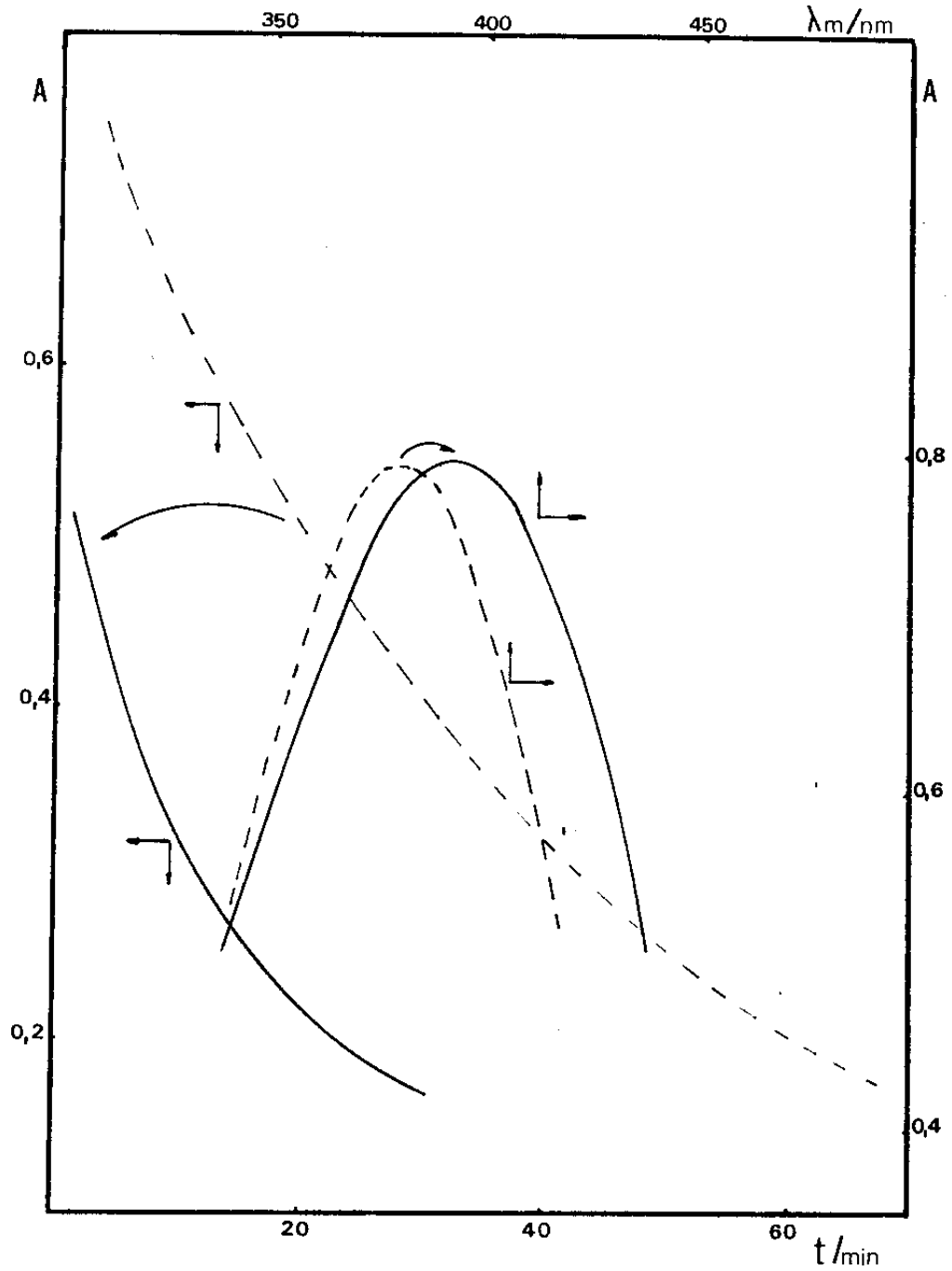
No resulta fácil encontrar ligandos de este tipo, ya que muchos de los que son protonables lo son a valores de pH muy bajos (caso de las aminopiridinas) donde el complejo se descompone o bien sufren reacciones de oxidación (caso de las picolilaminas). De todas maneras se pudo determinar el valor de k_{-L} para el complejo de N-4 piridilpiridinio (, píрпи) el que presenta un valor notablemente alto ($k_{-L} = 17,5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$) si se lo compara con los valores de los ligandos neutros que pueden formar uniones π similares, ($\lambda_m = 480 \text{ nm}$).

Figura 8



Caída de la absorbencia en función del tiempo y espectro visible para los complejos de los aniones nic^- (—) e $ionic^-$ (---).

Figura 9

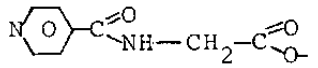


Caída de la absorbancia en función del tiempo y espectro visible para los complejos de Hnic (—) y nic^- (---).

d) Conclusión

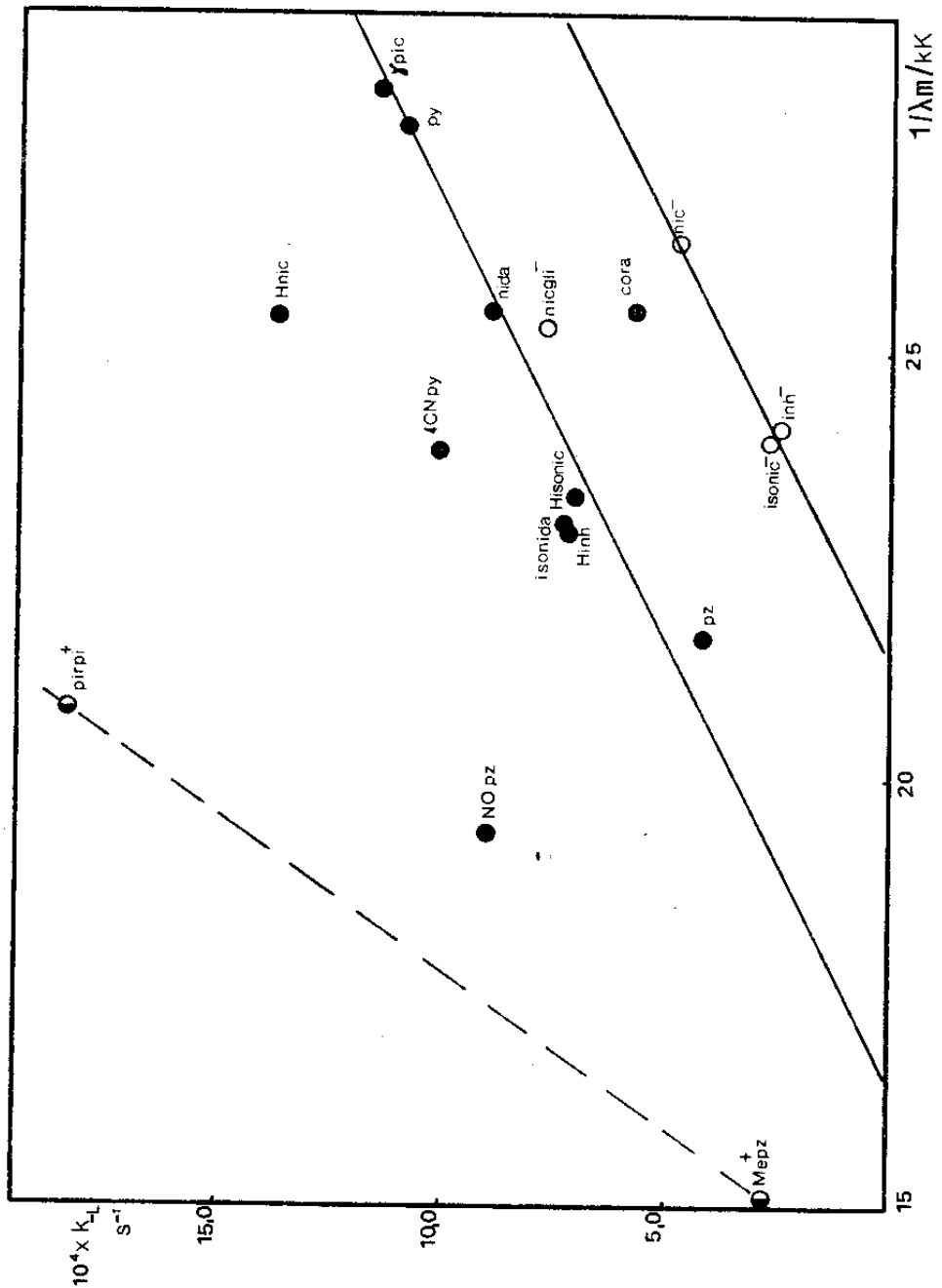
De lo anterior se desprende que deben existir tres correlaciones según la carga (1+, 0, 1-) del ligando saliente. Esto se ilustra en la figura 10 que presenta los valores obtenidos en este trabajo más los existentes en la literatura.

En este gráfico en que se representan los valores de k_{-L} en función de la inversa del máximo de absorbencia (expresadas en kK) se observan algunos ligandos que se alejan un tanto de lo esperado y es preciso comentarlos particularmente:

- El anión nicotinoilglicinato () se comporta cinéticamente más como ligando neutro que como anión. Esto se ajusta perfectamente a lo esperado por la localización lejana de la carga negativa. Un efecto similar fue encontrado en la acuación de las α, ω -diaminas alifáticas al aumentar la longitud de la cadena (96), donde se da cuenta de que la relación k_{-HL} / k_{-L} desciende de 2:1 para la 1,2-etanodiamina a casi 1:1 para la 1,6-hexanodiamina.
- La N,N dietilnicotinamida (coramina) mostraría la existencia de efectos estéricos.

Es interesante la comparación de los valores aquí obtenidos para las constantes de disociación de la nicotinamida y la N,N-dietilnicotinamida, en vista de la importancia de ambos compuestos en sistemas biológicos. No son esperables grandes efectos electrónicos en la reactividad de la coramina en comparación con nicotinamida, pero los efectos estéricos son lo suficientemente importantes como para marcar una diferencia de reactividad de sus complejos. Esta diferencia se refleja no sólo en los valores de k_{-L} , sino

Figura 10


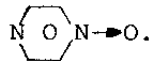


Relación entre los valores de k_L y la fuerza del enlace π para complejos con ligandos de distinta carga: ● neutros, ○ uninegativos y ● unipositivos.

también en los valores de k_L (y por lo tanto en K) como puede deducirse de la difícil síntesis (ver capítulo I) del complejo de coramina.

- No se puede dar una explicación razonable para el valor anormalmente alto del ácido nicotínico.

- La 4-cianopiridina fue medida a fuerza iónica 0,1 M de LiClO_4 .

- El N-óxido de pirazina se comporta más como un ligando unipositivo que neutro. Este comportamiento es explicable a través de los efectos de la presencia del átomo de oxígeno terminal sobre la distribución electrónica y los niveles del ligando, ya que Blesa y Taube ⁽⁹⁷⁾ han señalado la similitud entre oxidación y protonación de la pirazina, al estudiar el comportamiento del "núcleo central" $\text{Ru}(\text{NH}_3)_5^{2+}$ frente a  y .

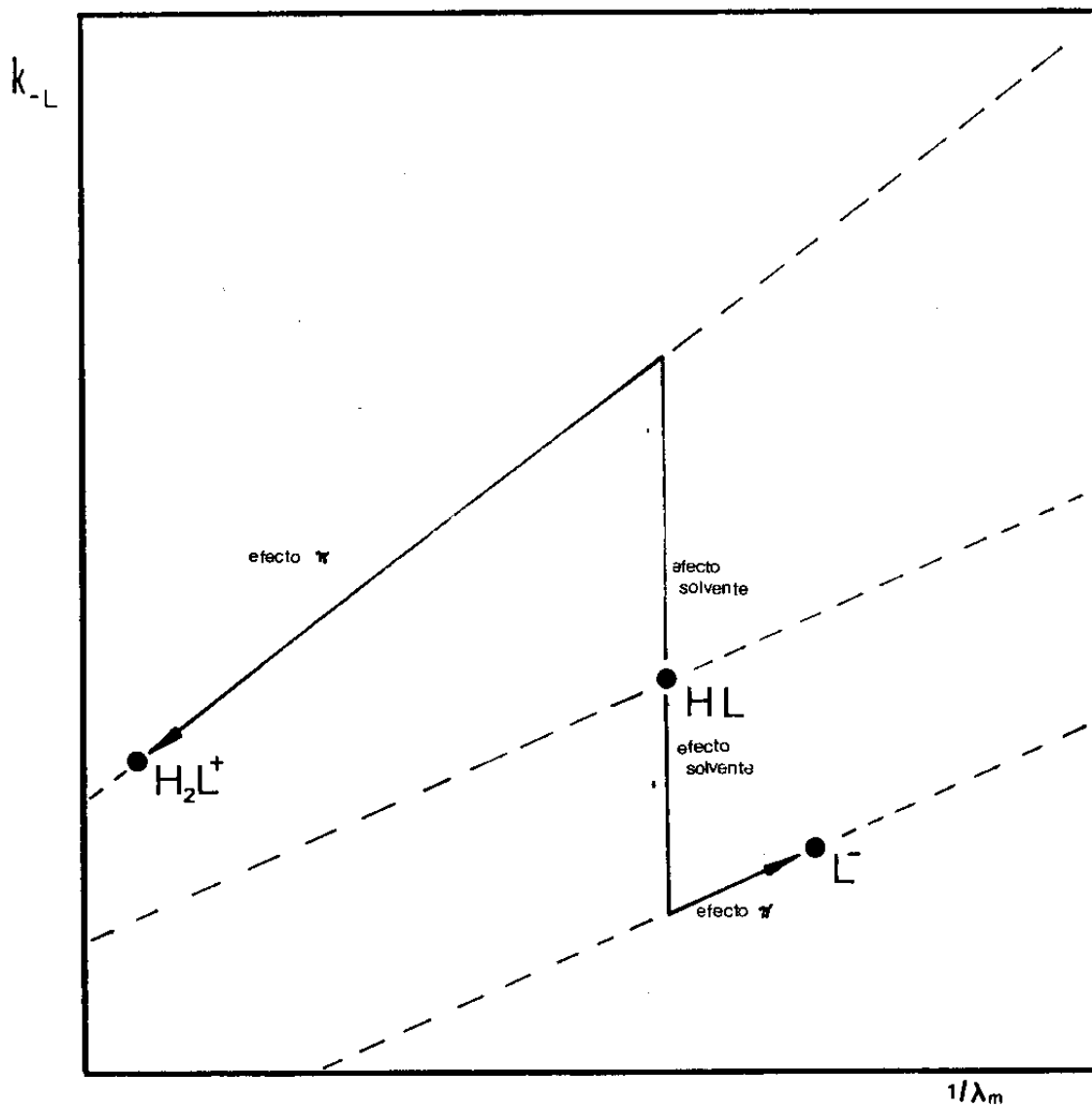
El comportamiento de ligandos de distinta carga puede en principio atribuirse al incremento de la fuerza de la unión σ al aumentar la carga negativa del ligando. Esta explicación implicaría que la disminución de la energía de unión π evidenciada espectralmente se ve más que compensada por el aumento de la estabilidad de la unión σ . Esta argumentación es exactamente opuesta a la empleada dentro de cada grupo de carga; además, existe en la literatura evidencia de que no deben despreciarse los cambios en la solvatación de los participantes en la reacción. En este sentido, cabe mencionar que precisamente las observaciones aquí encontradas pueden explicarse también en base a fenómenos de solvatación según se discutirá más adelante.

El comportamiento del complejo de un ligando hipotético capaz de presentar los estados de carga $1+$, 0 y $1-$, esto es LH_2^+ , LH y L^- , está representado en el esquema de la figura 11. Este esquema se analiza en base a dos efectos opuestos: el efecto del solvente y el efecto π (de acuerdo a lo dicho, se

supone que al aumentar la energía de unión π aumenta la energía total de unión). Como se discutirá más adelante, el efecto del solvente está provocado por la diferente estructuración del mismo alrededor de los reactivos, lo que en el caso del valor de k_{-L} se manifiesta en un orden decreciente en el valor de k_{-L} a medida que aumenta la carga positiva del ligando. El efecto π responde a la proposición de Toma y Malin: a más fuerte enlace π menor valor de k_{-L} estando la fuerza del enlace π , como ya se dijo, directamente vinculada al valor del máximo de absorbencia.

En el caso antes mencionado y comparando con el ligando neutro (LH), al considerar la pérdida del protón (L^-), el efecto del solvente provocará un descenso en el valor de la constante de disociación, mientras que el efecto π producirá un aumento en la constante. Para el caso del ligando catiónico (LH_2^+) el efecto es exactamente inverso. En el esquema de la figura 11 están representados ambos efectos, quedando en claro que se visualizará aquél que prime sobre el otro. Para el caso $LH-L^-$ se comprueba en este trabajo que en todos los casos k_{-L^-} es menor que k_{-LH} (como se observa en la tabla VIII y la figura 10) de manera que este caso es más importante el efecto del solvente. Esta misma comparación no puede hacerse para el caso $LH-LH_2^+$ ya que como se dijo antes en razón de sus bajos valores de pK_a o por existencia de reacciones paralelas no se pueden obtener datos de las constantes de pirazinio, piridil-3-amonio o piridil-4-amonio. Sin embargo, se pueden hacer algunas estimaciones válidas. La notable diferencia entre los valores del máximo de absorbencia de los complejos de pirazina ($\lambda_m = 452$ nm) y metilpirazinio (655 nm) debe ser atribuida lógicamente a la carga y no al grupo CH_3 . Apoya esto la escasa variación

Figura 11



Esquema de los distintos efectos (solvente y π) sobre un ligando hipotético LH capaz de ganar y perder un protón.

observada en la posición del máximo de absorbencia para los complejos de piridina ($\lambda_m = 362\text{nm}$) y 4-metilpiridina ($\lambda_m = 356\text{nm}$) donde la única diferencia es la presencia de un grupo metilo precisamente en posición 4. De esto se infiere que la pérdida de la carga positiva por parte del metilpirazinio colocaría su máximo de absorbencia en las proximidades del de pirazina.

Lo anterior implica que el corrimiento es mucho mayor para el pasaje del ligando neutro a ligando catiónico que de ligando neutro a aniónico. Dado que el efecto del solvente (en valor absoluto) puede estimarse como similar en ambos casos, se concluye que para el caso $\text{LH} - \text{LH}_2^+$ debe primar el efecto π , tal como lo muestra la figura 10).

2. 3. 4. Dependencia de k_{-L} con la temperatura: parámetros de activación.

Se determinaron los valores k_{-L} para los distintos complejos a distintas temperaturas. Los valores obtenidos se presentan en la tabla IX. Según la ecuación de Eyring

$$\ln \frac{k}{T} = \ln \frac{k_B}{h} + \frac{\Delta S^\ddagger}{R} - \frac{\Delta H^\ddagger}{R} \frac{1}{T} \quad (39)$$

donde k_B = constante de Boltzmann y h = constante de Planck. Si se grafica $\ln \frac{k_{-L}}{T}$ en función de $1/T$ deben obtenerse rectas de las que es posible calcular los valores de ΔH^\ddagger y ΔS^\ddagger . En las figuras 12 a 22 se presentan los gráficos de Eyring para los distintos ligandos. En

Tabla IX

Valores de k_{-L} a distintas temperaturas para los complejos estudiados.

Ligando	T/K	$10^4 \times k_{-L}/s^{-1}$
nida	288,2	1,87
	293,2	4,40
	298,2	9,00
	303,0	18,76
	308,4	35,71
cora	288,4	1,25
	294,2	3,41
	298,1	5,80
	303,3	11,80
	307,4	21,60
Hnic	288,5	3,39
	293,4	7,46
	298,1	14,20
	303,0	25,30
	308,0	41,80
nic ⁻	288,3	0,92
	293,3	2,06
	298,1	4,79
	303,0	10,70
	308,0	20,30
Hisonic	290,2	2,31
	294,5	4,30
	298,5	7,10
	303,0	13,00
	307,1	21,10

Ligando	T/K	$10^4 \times k_{-L}/s^{-1}$
isonic ⁻	288,5	0,61
	293,4	1,40
	298,0	2,90
	302,6	5,60
	307,5	12,60
Hinh	284,0	0,77
	287,9	1,44
	292,9	3,30
	298,0	7,20
	303,5	15,40
	308,5	28,90
inh ⁻	283,0	0,17
	288,2	0,51
	293,1	1,06
	298,2	2,60
	302,9	5,65
	308,1	12,07
nicgli ⁻	289,6	1,79
	293,1	3,33
	297,8	7,60
	302,7	15,80
	307,8	35,00
NOpz	287,5	1,60
	293,5	4,34
	298,0	9,00
	303,0	19,00
	308,0	36,90
pirpi ⁺	289,2	4,72
	292,9	8,90
	297,3	17,50
	303,1	43,30
	308,5	74,10

Figura 12

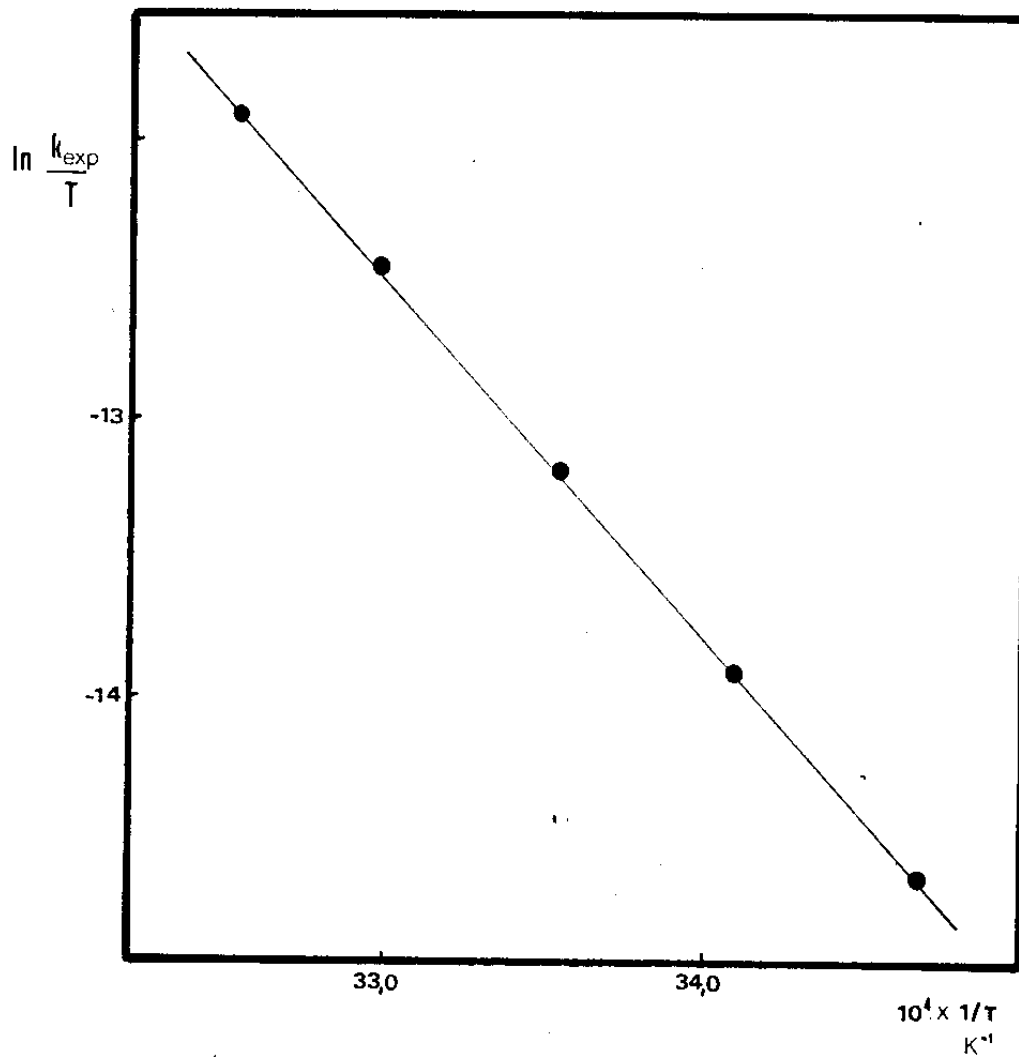


Gráfico de Eyring del complejo de nida.

Figura 13

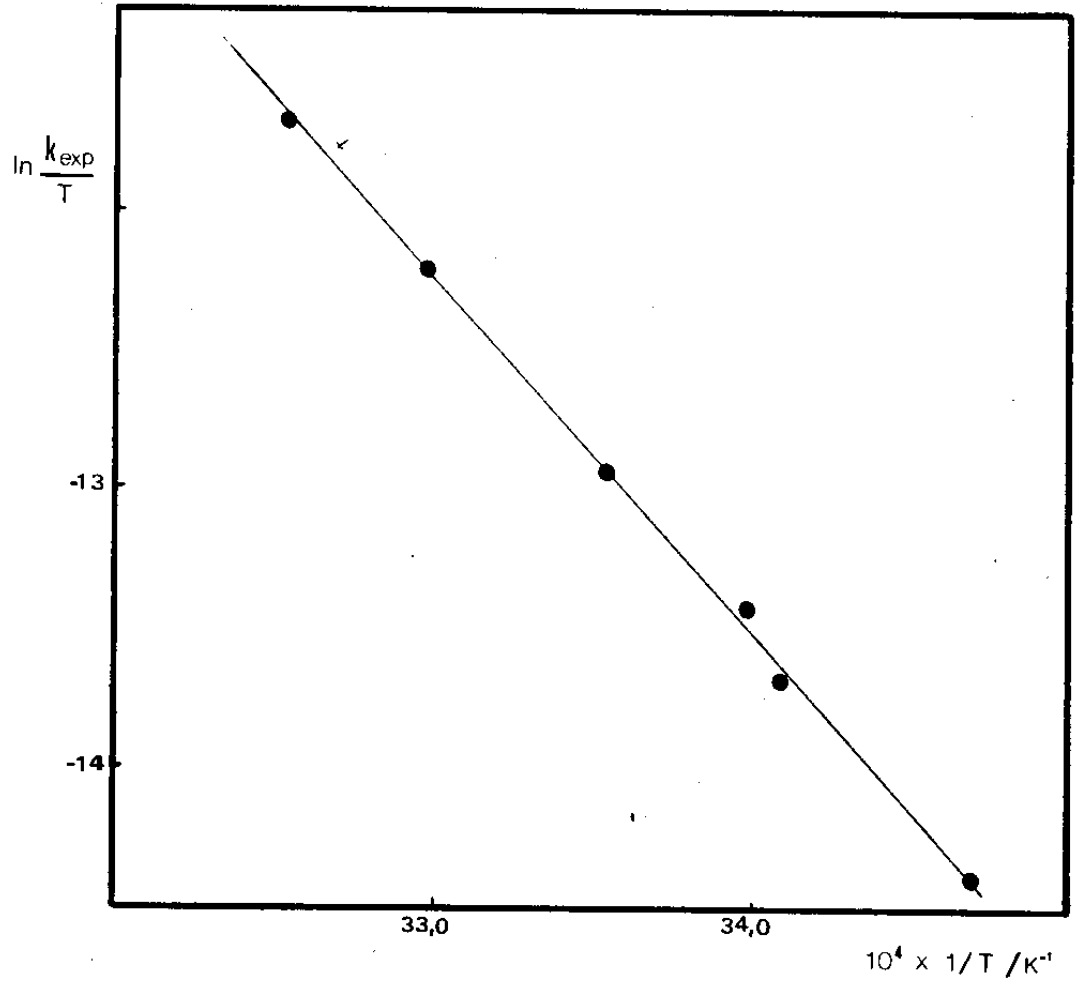


Gráfico de Eyring para el complejo de cora.

Figura 14

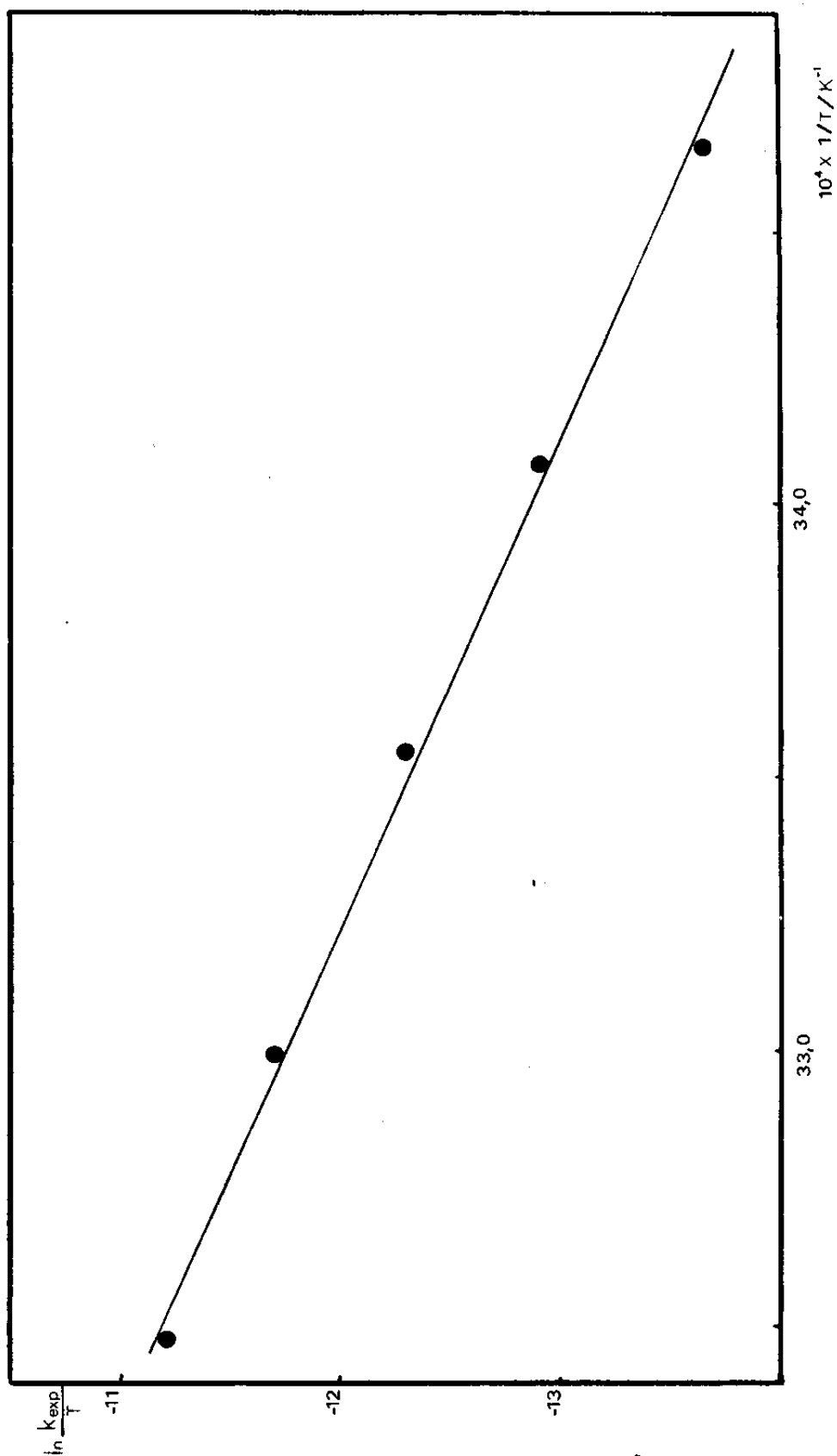


Gráfico de Eyring para el complejo de Hnic

Figura 15

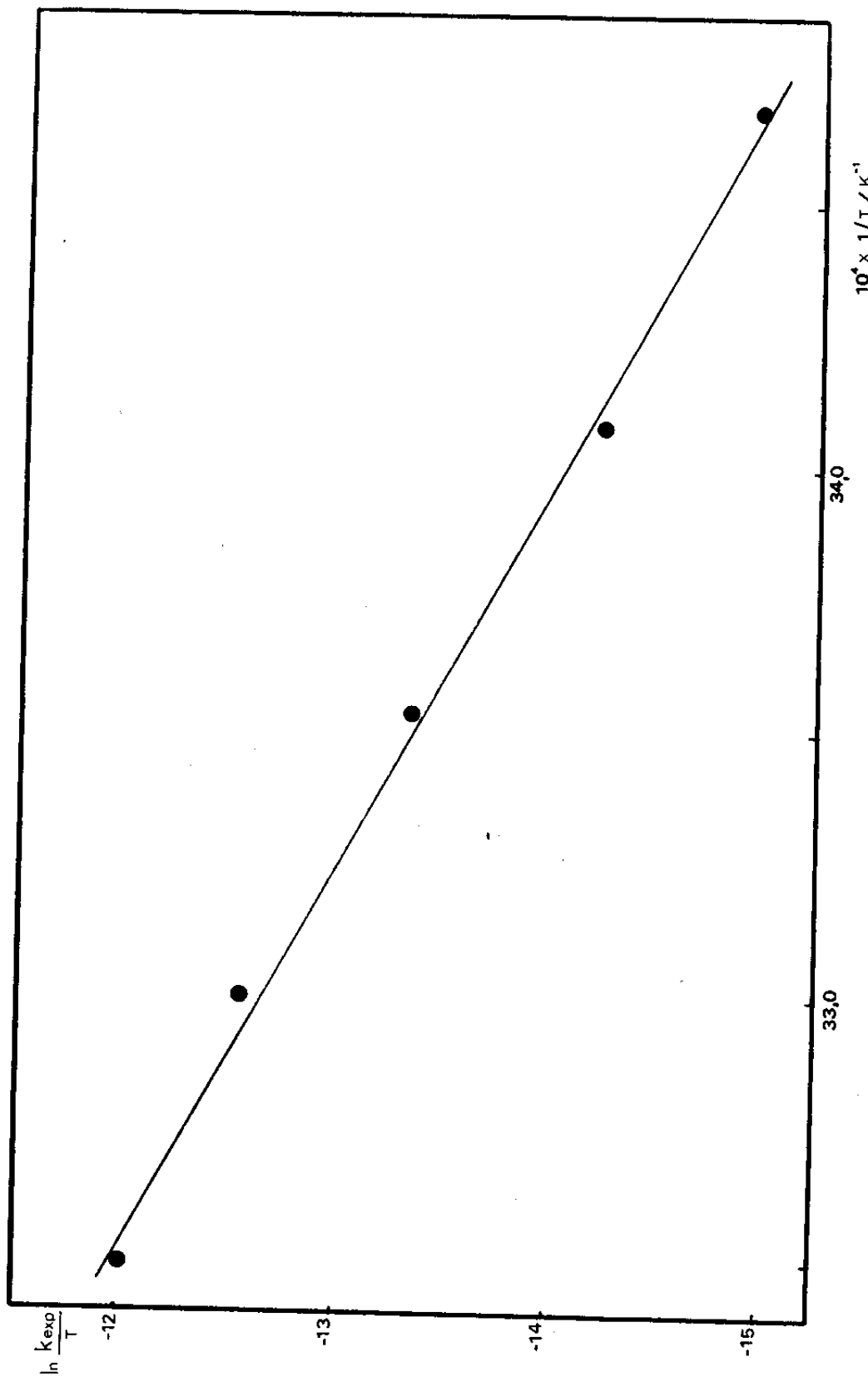


Gráfico de Eyring para el complejo de nic^{2+} .

Figura 16

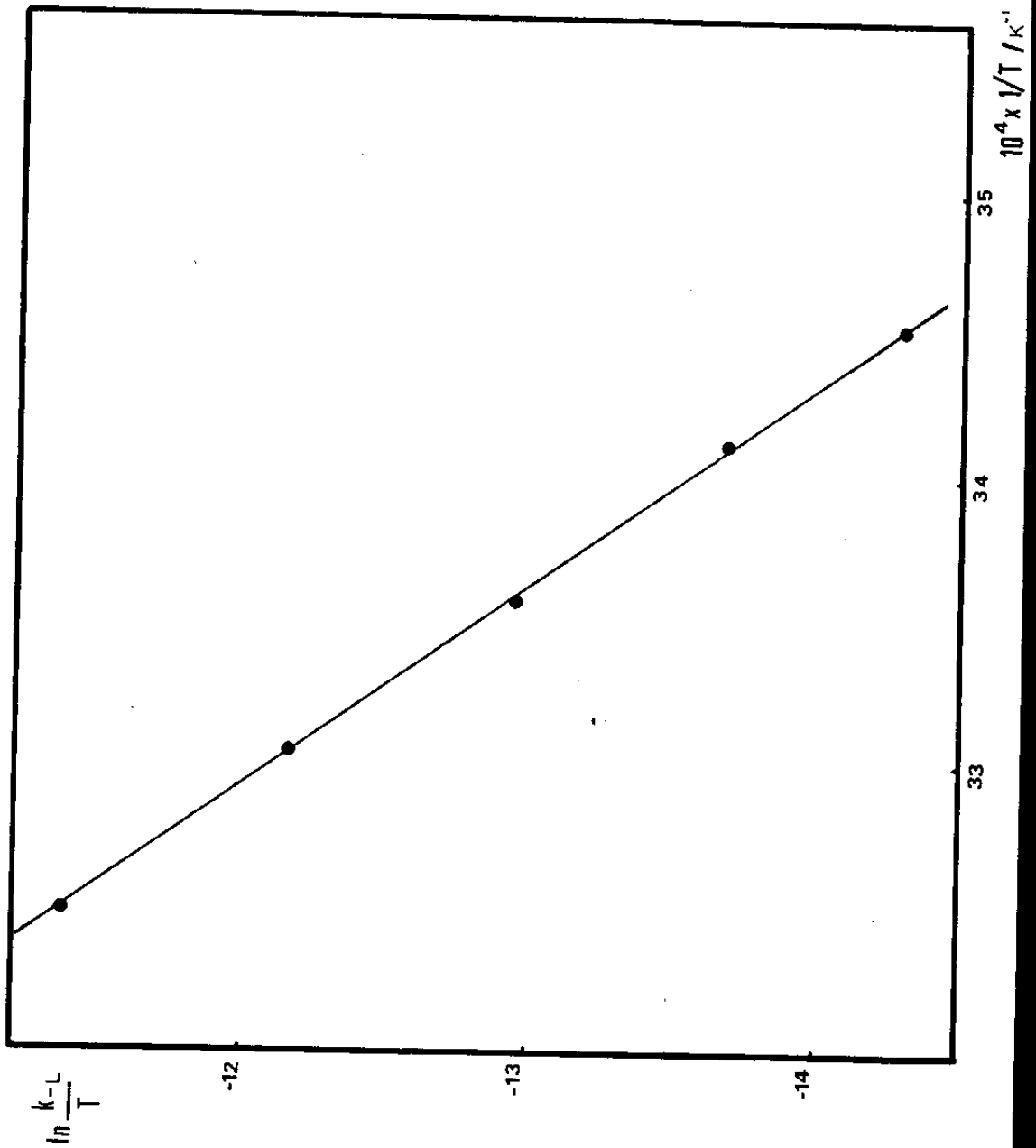


Gráfico de Eyring para el complejo de nicgli²⁺.

Figura 17

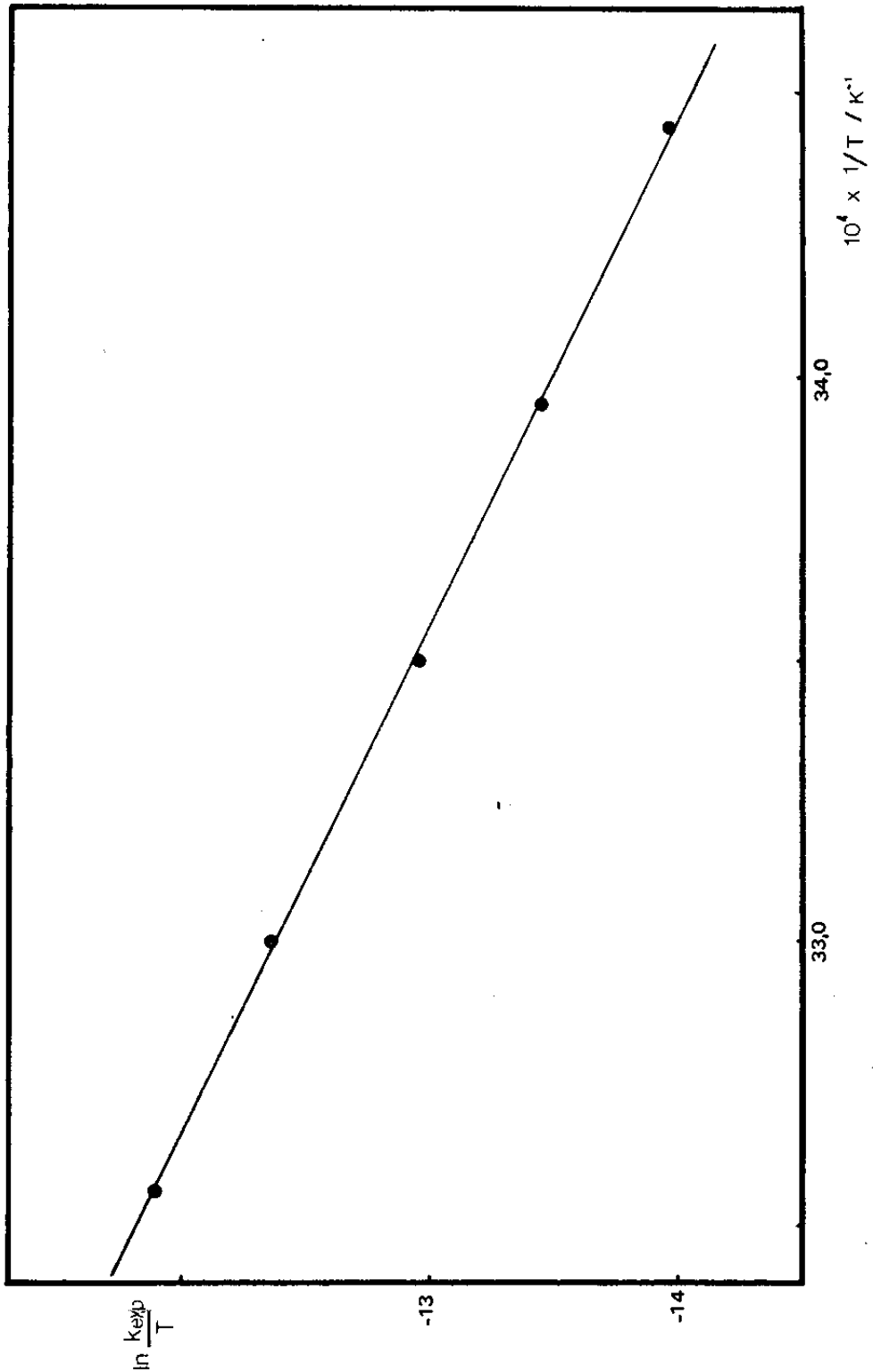


Gráfico de Eyring del complejo de Hisonic.

Figura 18

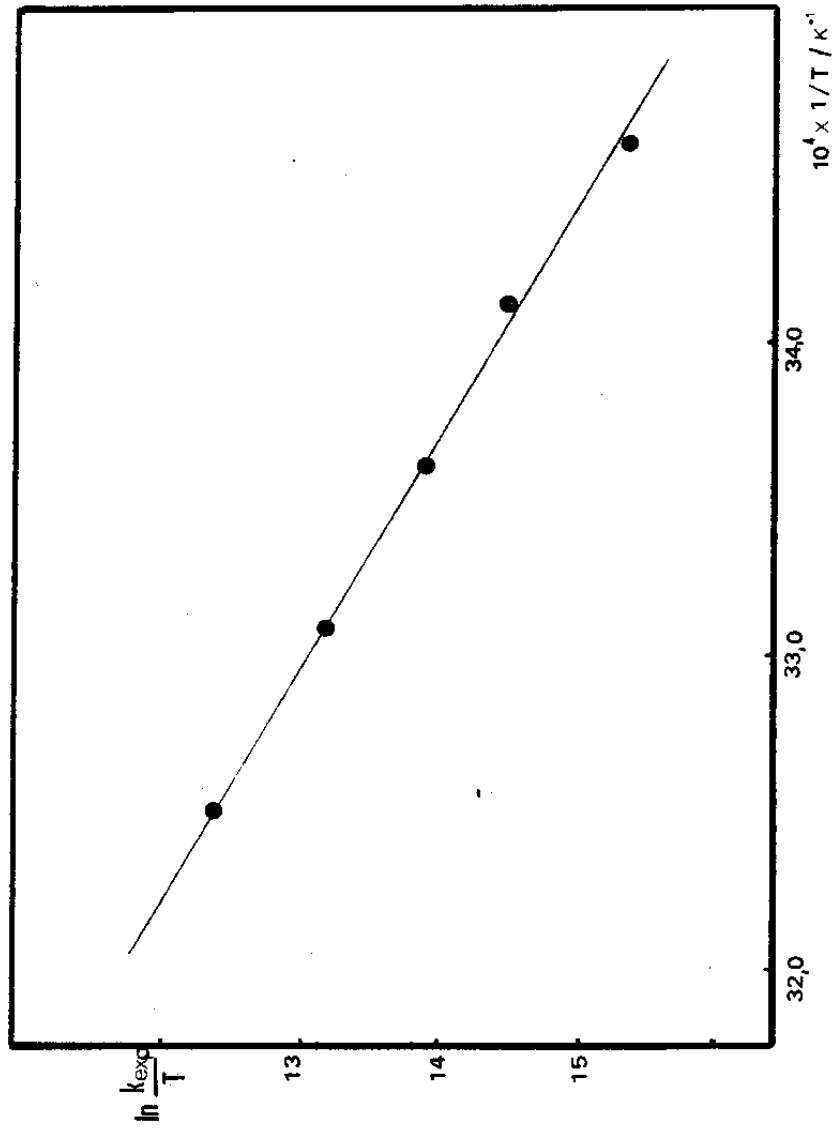


Gráfico de Eyring del complejo de isonic⁻.

Figura 19

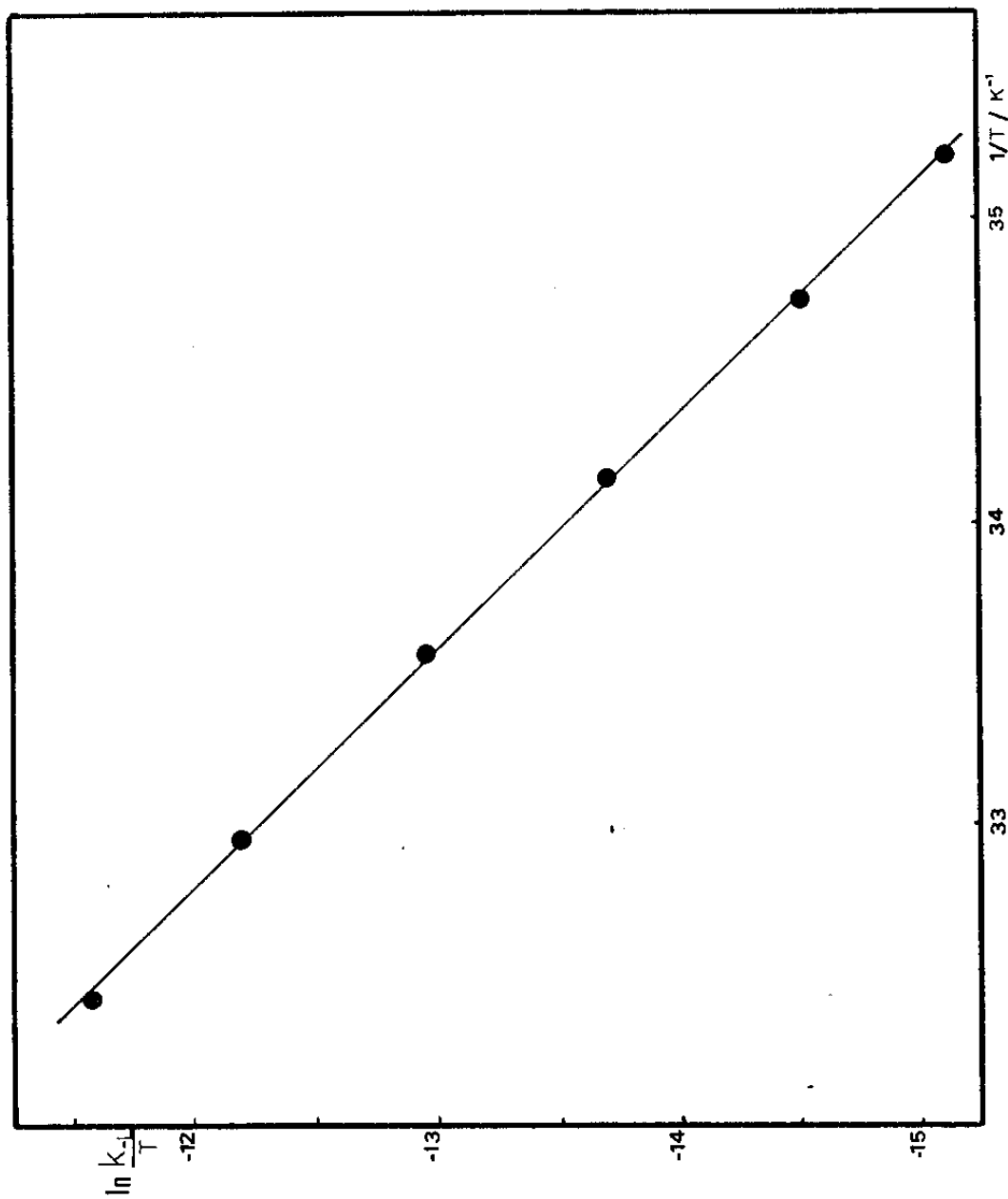


Gráfico de Eyring para el complejo de Hinh.

Figura 20

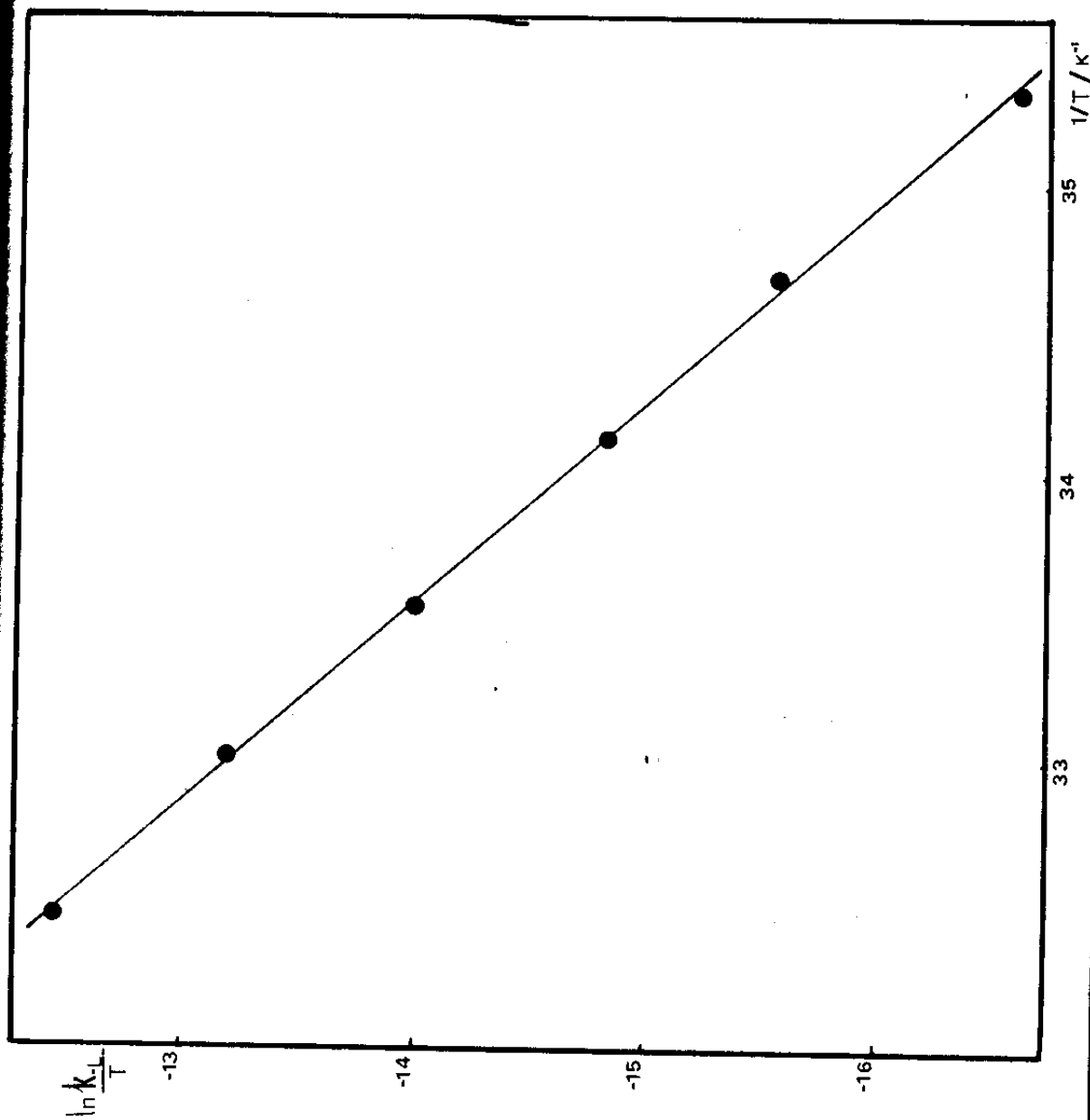


Gráfico de Eyring para el complejo de inh^- .

Figura 21

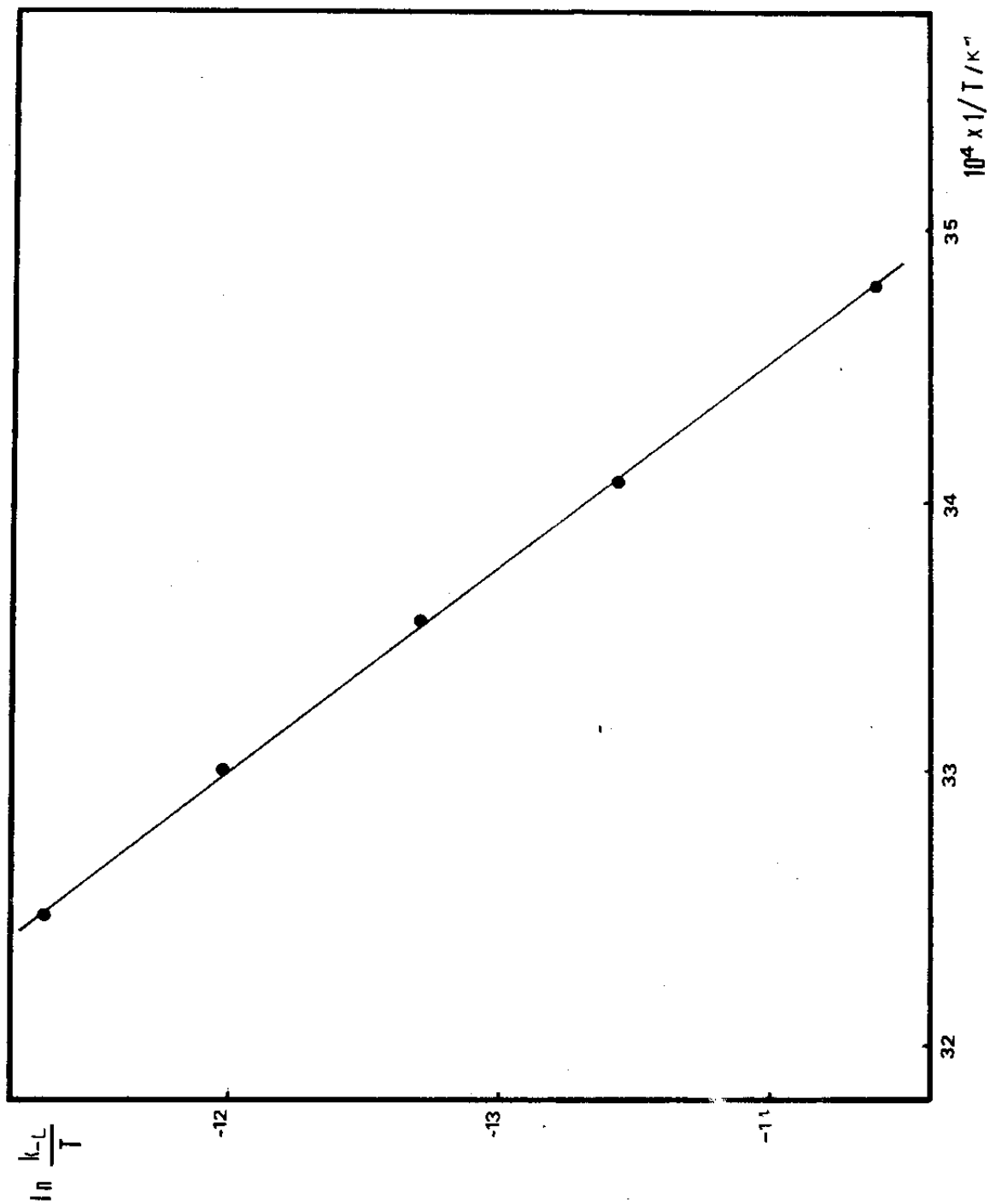


Gráfico de Eyring para el complejo de NOpz.

Figura 22

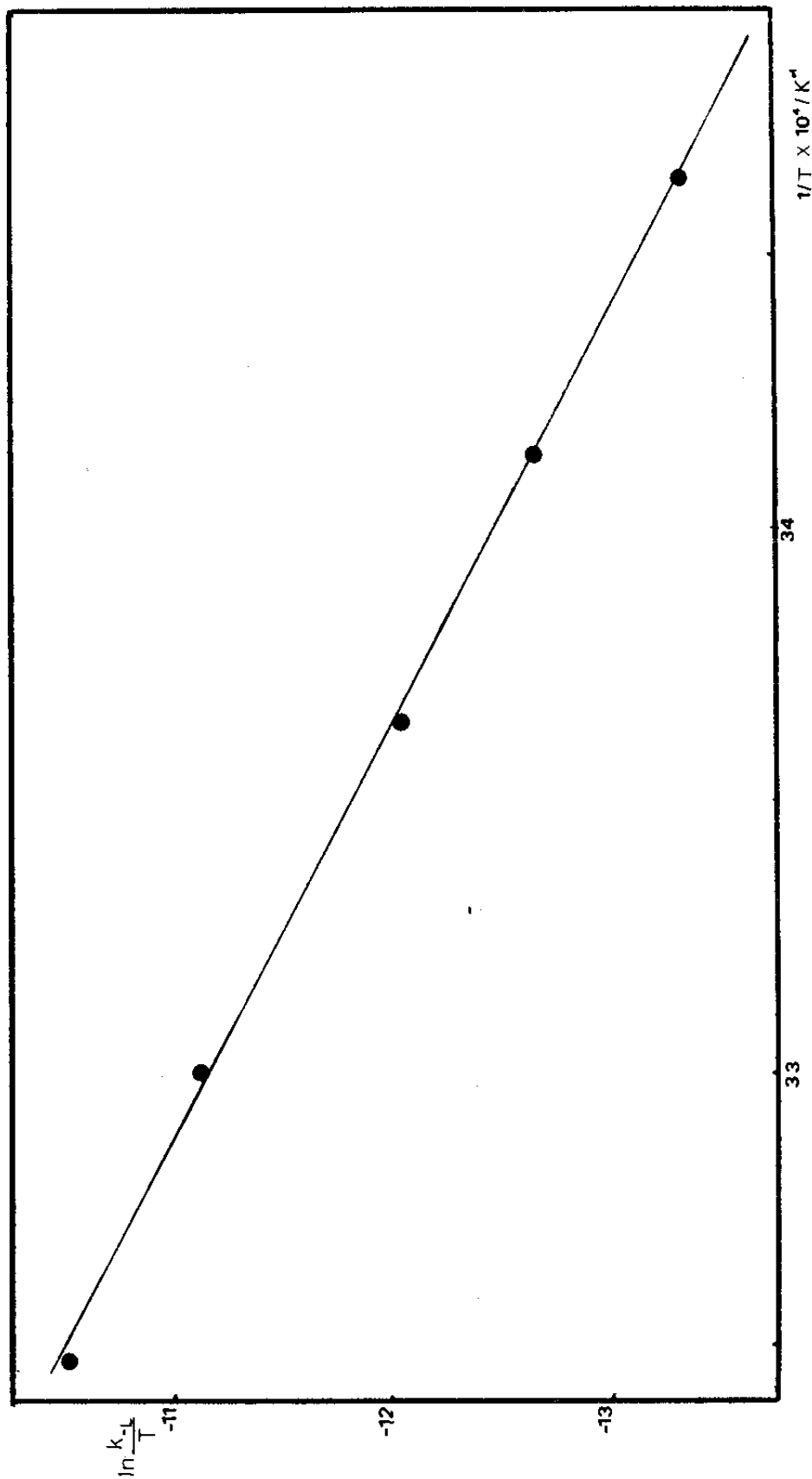
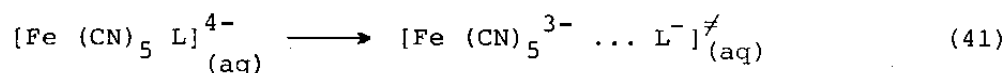
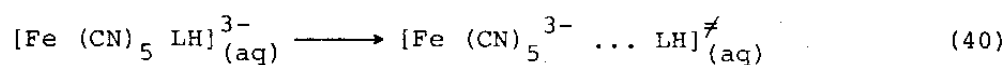


Gráfico de Eyring para el complejo de pirpi⁺.

la tabla X se resumen los valores de los parámetros de activación. Estos valores fueron calculados por cuadrados mínimos y se presentan con los límites de confianza calculados por regresión lineal expresados con 80% de probabilidad en todos los casos, salvo en el ácido nicotínico; este ligando presenta dispersiones mayores y el intervalo indicado corresponde a un límite de confianza de 50%.

En la tabla XI se presenta la comparación de los valores de los parámetros de activación de ligandos susceptibles de establecer equilibrios de protonación. En estos casos los valores se obtienen a partir de mediciones de las constantes a distintas temperaturas en las condiciones correspondientes a las mesetas de la figura 5. En la tabla XI se agregaron además datos de literatura, observándose que en todos los casos el ligando neutro (ácido) presenta parámetros de activación más bajos que el negativo (básico).

Este hecho parece apuntar hacia la importancia del papel del solvente en la reacción. En efecto, en un proceso de intercambio disociativo como es éste, si se comparan los pasos de activación:



la mayor estructuración del solvente alrededor del reactivo en (41) debida a la mayor carga del mismo se verá reflejada en un menor valor de $S^{\circ}\text{react.}$ y por lo tanto en un mayor ΔS^{\ddagger} . Dada la relación isocinética existente en estas reacciones (ver figura 23) esto implica un concomitante aumento en el ΔH^{\ddagger} . En

Tabla X

Parámetros de activación de la reacción de salida de ligando para los complejos estudiados.

Ligando	$\Delta H^\ddagger / \text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta S^\ddagger / \text{J mol}^{-1} \text{K}^{-1}$
Hisonic	97 ± 4	17 ± 8
Hnic	96 ± 9	21 ± 27
nida	106 ± 3	53 ± 7
cora	106 ± 3	51 ± 8
Hinh	109 ± 2	61 ± 5
NOpz	111 ± 4	70 ± 10
nicgli ⁻	118 ± 3	93 ± 8
isonic ⁻	114 ± 4	70 ± 9
pirpi ⁺	110 ± 3	76 ± 8
inh ⁻	120 ± 3	80 ± 10
nic ⁻	116 ± 4	82 ± 13

4145

392

432

415

380

Tabla XI

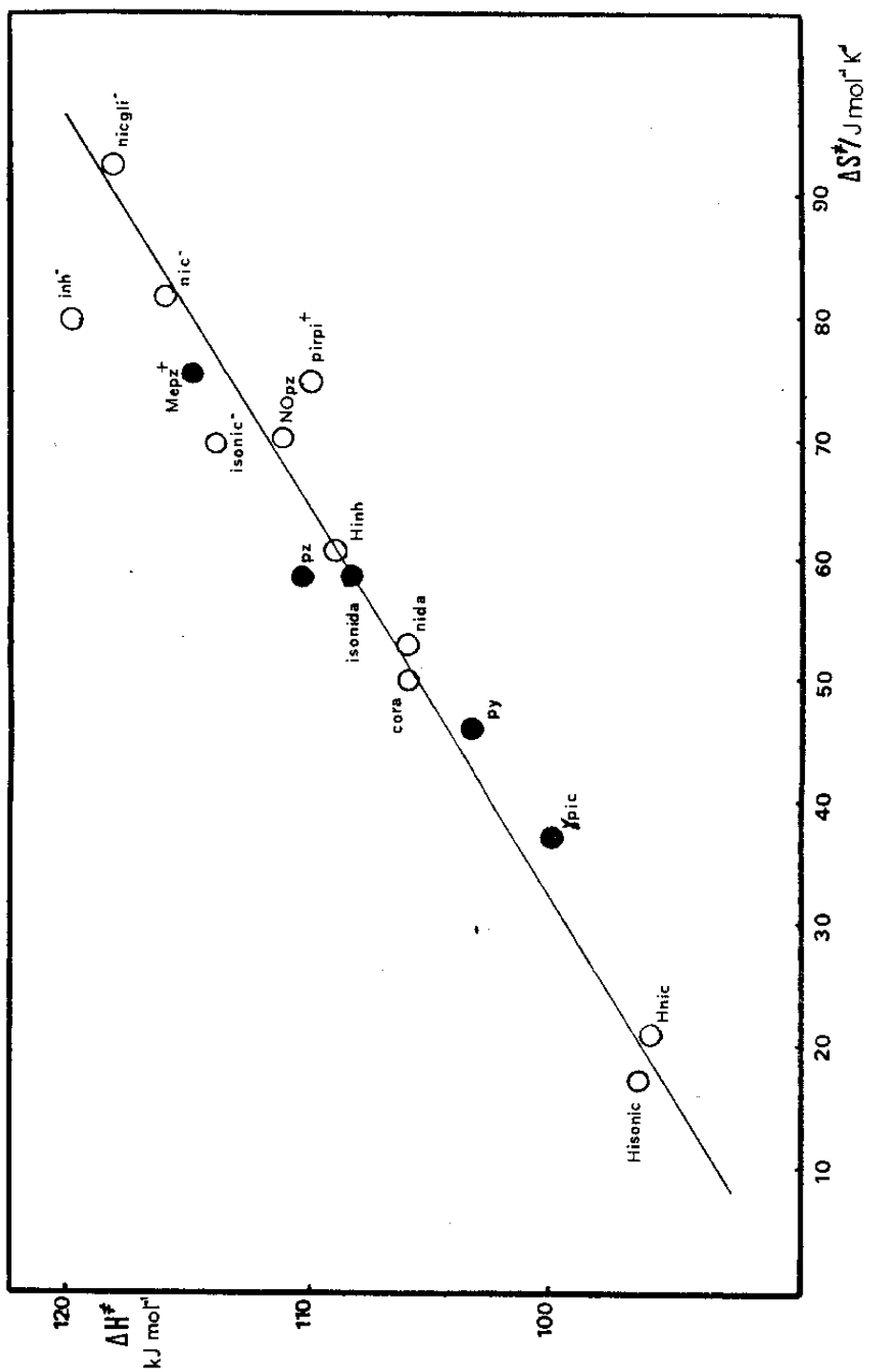
Comparación de los parámetros de activación para la salida de ligandos capaces de presentar equilibrios de protonación.

Ligando	$\Delta H^\ddagger / \text{kJ mol}^{-1}$		$\Delta S^\ddagger / \text{J mol}^{-1} \text{K}^{-1}$		Referencia
	HL	L ⁻	HL	L ⁻	
pd [*]	101	103	54	59	96
Hinh	109	120	61	80	este trabajo
Hnic	96	116	21	82	este trabajo
Hisonic	97	114	17	70	este trabajo
HCN	113	127	8	29	**
HSO ₃ ⁻	117	125	84	100	90

* 1,3-diaminopropano

** J. Legros, J. Chim. Phys. 61, 923 (1964).

Figura 23



Relación isocinética para los complejos del ion $\text{Fe}(\text{CN})_5^{3-}$ con distintos ligandos. Los círculos vacíos corresponden a los ligandos estudiados en este trabajo; los círculos llenos son datos tomados de la referencia 103.

la figura 24 se representa el gráfico esperable para entalpía en función de coordenada de reacción para el mismo ligando protonado y desprotonado. La influencia de la carga tal como aquí se describe está en perfecta concordancia con lo que ocurre en la ionización de ácidos débiles (98). Obviamente para que una comparación de este tipo tenga sentido el entorno catiónico debe ser exactamente el mismo, ya que de otra forma efectos específicos de pares iónicos viciarían las conclusiones. A este respecto Katz (99) ha comprobado la influencia sobre la cinética de este tipo de complejos, no sólo de la fuerza iónica, sino también del catión predominante a un mismo valor de I.

Previamente Katz y otros (100) habían demostrado que para una serie de $[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{L}]^{3-}$ (donde L es una amina alifática) los cambios de reactividad están gobernados por efecto de solvatación. Así, en el caso de aminas alifáticas, k_{-L} no presenta correlaciones con el pK_a del ión conjugado, pero sí da buenas correlaciones con parámetros que reflejan la hidratación de la amina saliente (por ejemplo, ΔH° de transferencia de fase gaseosa a solución).

También los cambios en presencia de un catión polimérico (como poli[trimetil(vinilbenzil)amonio]), se interpretan con este criterio (101). Garáfalo y Davis (102), por su parte, también indicaron la importancia del solvente en el equilibrio de estos iones.

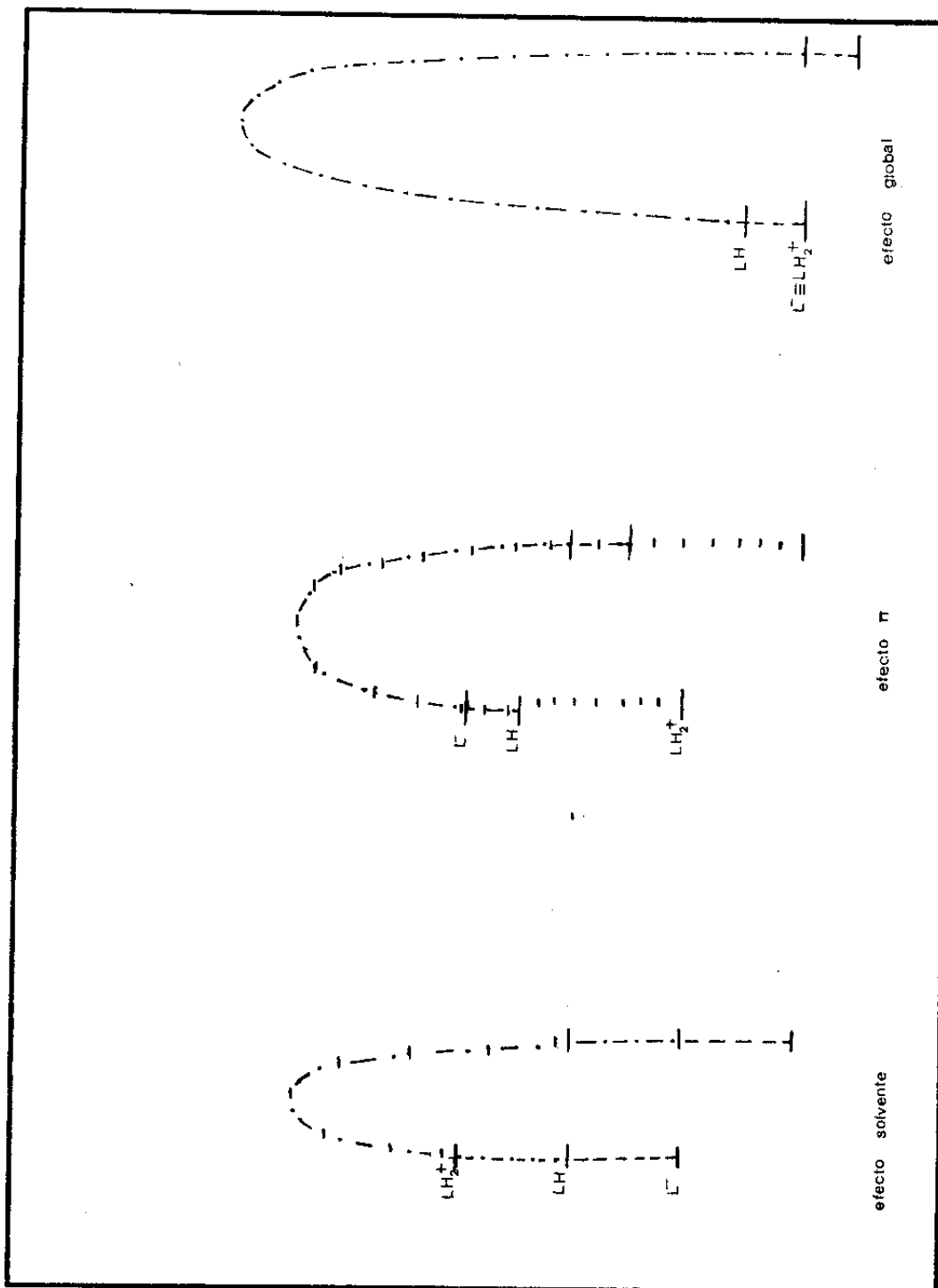
Si se observan, ahora, los valores de los parámetros de activación para la disociación del complejo de piridilpiridinio, se aprecia que presentan valores notoriamente superiores que los correspondientes a los ligandos neutros y se sitúan en valores similares a los de los ligandos aniónicos. Si

pretendemos extender a ligandos catiónicos el efecto del solvente antes explicado, cabría esperar un resultado inverso. En efecto, en la comparación entre un complejo de un ligando neutro y el mismo protonado cabría esperar menor estructuración del solvente en el protonado y por lo tanto menor valor de ΔS^\ddagger . Concomitantemente, dado el cumplimiento de la relación isocínética se esperará menor ΔH^\ddagger .

Como se dijo antes, y se observa en la tabla X, esto no ocurre, lo que puede interpretarse como debido a la existencia de dos efectos opuestos: el efecto del solvente y el efecto π , con primacía en este caso del efecto π . La figura 25 muestra cualitativamente como sería el efecto global (suma del efecto solvente y el efecto π) para los tres casos (carga +1, 0 y -1) en un gráfico de entalpía en función de coordenada de reacción.

Resumiendo lo dicho se puede concluir que tanto en los valores de los parámetros de activación como en el de la constante de disociación influyen dos efectos contrapuestos: la acción del solvente y la energía de la unión π . Así mientras el efecto del solvente aumenta en la serie $LH_2^+ < LH < L^-$ (ya que en ese orden aumenta la carga global y por lo tanto también es mayor la estructuración de solvente), el efecto π lo hace en sentido inverso (ya que a mayor carga positiva del ligando mayor posibilidad de retrodonación π). Los resultados presentados indican que para ligandos aniónicos, de ambos efectos prima el debido al solvente, mientras que para ligandos catiónicos se hace más importante el efecto π .

Figura 25



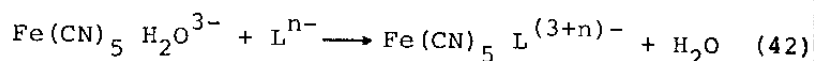
COOR. REACCION

H

Efecto global (π y solvente) para un complejo hipotético LH capaz de ganar y/o perder un protón.

2. 3. 5. Estabilidad de los complejos

Toma y Malin (103) han presentado valores de k_L para la reacción



donde L es un derivado piridínico. Discutieron el mecanismo de la reacción y concluyeron que está gobernado por el proceso de difusión.

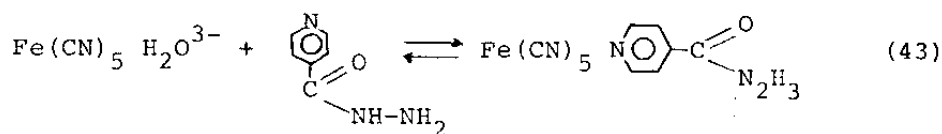
Con estos datos, más los publicados por Asperger (70) y Haim (86), se puede postular que los valores de k_L para ligandos con una carga negativa, neutros y unipositivos será del orden de 100, 300 y 500 $\text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$, respectivamente. A partir de esto y aplicando la ecuación (10) con los valores de k_L determinados en este trabajo se pueden calcular las constantes de estabilidad de los complejos estudiados. Las mismas se presentan en la tabla XII.

Resulta interesante comparar la afinidad hacia los ligandos estudiados del ion $\text{Fe}(\text{CN})_5^{3-}$ aq. con la del correspondiente catión metálico sencillo Fe^{2+} aq. Surge inmediatamente una primera diferencia en la posición de coordinación. Mientras que el Fe^{2+} aq. es un típico ácido "duro", según la clasificación de Basolo y Pearson (50), el $\text{Fe}(\text{CN})_5^{3-}$ coordina con el nitrógeno piridínico de estos compuestos y se comporta como un ácido "blando"; la unión $\text{Fe}-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R} \end{array}$ presenta una muy importante contribución de la retrodonación π . Tomando como ejemplo la isoniácida, los respectivos equilibrios de complejación son

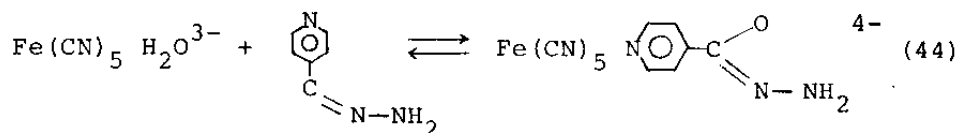
Tabla XII

Constantes de estabilidad postuladas para los distintos complejos estudiados.

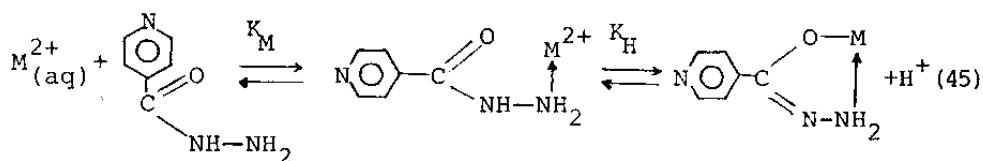
Ligando	$10^5 K/\text{dm}^3\text{mol}^{-1}$
NOpz	3,3
Hinh	4,2
inh ⁻	3,8
Hisonic	4,2
isonic ⁻	3,4
Hnic	2,1
nic ⁻	2,1
nicgli ⁻	1,3
nida	3,3
cora	5,2
pirpi ⁺	2,8



(medio ácido)



Y



Estas diferencias marcadas en su química de coordinación se traducen en afinidades (medidas por sus constantes de estabilidad) distintas.

Es así que para el ion $\text{Fe}(\text{CN})_5^{3-}$, en este trabajo encontramos

$$K_{43} = 4,1 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$$

$$K_{44} = 4,0 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$$

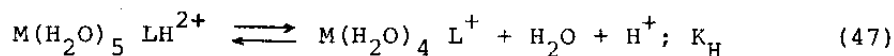
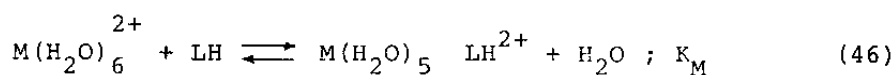
Si bien no existen datos para los complejos de $\text{Fe}^{2+}_{(\text{aq})}$ con la isoniácida, debido a la existencia de problemas experimentales (58), existen datos para otros metales (Mn, Co, Ni, Cu, Zn) (60) a partir de los cuales se pueden interpolar las respectivas constantes para el hierro.

Así se puede acotar el $\lg K_M$ entre 1,4 y 1,9 con un valor probable 1,7 y el $\text{p}K_H$ se puede tomar como 8,0.

Si se desea analizar la capacidad de coordinación

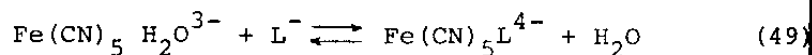
del ligando neutro, deberán compararse los valores de K_{43} y de K_M ($2 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$). Se deduce que la presencia de cinco grupos cianuros provoca un aumento de la afinidad del ion metálico por el ligando, relacionada con el cambio de sitio de coordinación.

La situación es algo diferente si se compara la afinidad del $\text{Fe}^{2+}_{(\text{aq})}$ y del $\text{Fe}(\text{CN})_5^{3-}$ por el anión de la isoniácida. Comienza a ser importante el segundo paso de la expresión (45) ya que dada la labilidad del H_2O como ligando, se pueden con facilidad formar quelatos con el ligando aniónico. En este caso el equilibrio global se puede escribir como la suma de tres equilibrios



donde la especie $\text{M}(\text{H}_2\text{O})_4 \text{L}^+$ es un quelato.

De esta forma la constante de estabilidad del complejo $\text{ML}^+_{(\text{aq})}$ toma un valor $K_M K_H K_a^{-1} = 5 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ que se aproxima bastante más al valor de la constante de equilibrio (49)



que según la tabla XII tiene un valor $4,0 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$. Para otros iones $K_M K_H K_a^{-1}$ puede ser bastante mayor, habiéndose dado para el Cu(II) valores de 10^8 (58) a 10^{10} (60).

Se concluye entonces que la primera unión M-L es mucho más fuerte en el caso de estar presentes cinco grupos CN^- en la esfera de coordinación. La estabilidad del complejo acuoso puede aumentar notablemente si se dan las condiciones adecuadas de pH para la formación de quelatos, pero aún en medio alcalino la estabilidad de $\text{Fe}(\text{CN})_5\text{L}^{4-}$ es mayor.

CAPITULO III

REACTIVIDAD DE LIGANDOS COORDINADOS.

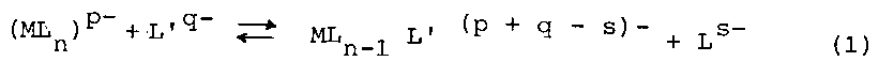
LA REACCION DEL ANION NITROPRUSIATO CON CISTEINA

3. 1. INTRODUCCION

Las reacciones de los iones complejos pueden dividirse en tres tipos generales:

- a) Reacciones de intercambio de ligando
- b) Reacciones de transferencia de electrones (o átomos)
- c) Reacciones de moléculas coordinadas.

Las de tipo (a) responden al esquema general



y han sido tratadas en el capítulo 2.

Las (b) comprenden dos clases generales según sea la composición del estado activado: las de esfera externa y las de esfera interna. En el primer caso la esfera de coordinación de ambos metales permanece intacta en el estado activado, mientras que en el caso de esfera interna los dos iones metálicos se encuentran unidos por un ligando (puente) común a ambas esferas de coordinación. Por ambos tipos de reacción se pueden transferir tanto electrones como átomos.

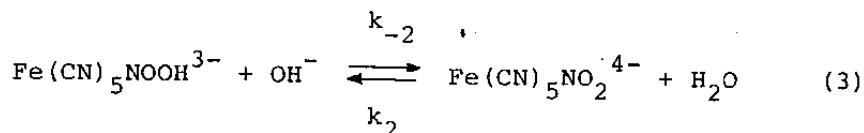
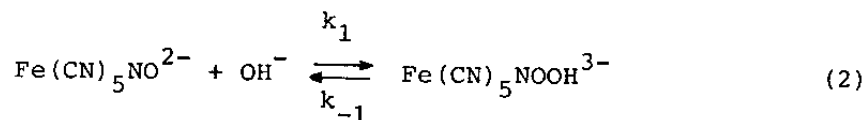
Dentro de las reacciones de moléculas coordinadas se deben clasificar a aquéllas en que la unión metal-ligando no se modifica, como así tampoco el estado de oxidación del metal, sino que se rompen y/o forman uniones en el ligando quedando éste modificado. Ejemplos de estas reacciones son los equilibrios ácido-base de moléculas coordinadas y reacciones que parecen ser de intercambio pero que ocurren por ataque electrofílico al ligando, como en la acuación del $Co(NH_3)_5O CO_2$. En este último, hay un ataque de un protón al átomo de oxígeno unido al Co, el estado de transición es:

la detección de dichas bases, por ejemplo cuerpos cetónicos en orina (115).

En la tabla I se indican las longitudes de máxima absorberencia de los aductos formados por algunas de estas bases, así como las absortividades molares de los complejos. Este último valor es dudoso ya que muchas veces los valores alcanzados dependen de las condiciones de trabajo: pH, temperatura, presencia de otras especies, etc.

Estos aductos, por norma general, presentan un posterior decaimiento del color, debido a reacciones que condicionan fuertemente la intensidad observable incluso la posibilidad de detectar el color, y el pH juega en ellas un papel fundamental, dado que:

a) el equilibrio entre nitroprusiato y pentacianonitritoferrato(II) es gobernado por el pH (111, 113).



La tabla II muestra los porcentajes de nitrosil y nitrito complejos presentes en función del pH. Puede advertirse que para valores suficientemente altos de pH la concentración de reactivo en el medio prácticamente desaparece.

b) En la cinética de la reacción de bases con el NO^+ interviene el ion HO^- lo que puede acelerar notablemente la velocidad de descomposición.

c) Las bases que atacan al NO^+ coordinado deben hallarse en un estado adecuado de protonación, por lo que muchas veces en

Tabla I

Máximos de absorción y absorptividades molares para los aductos de distintas bases con el anión nitroprusiato.

Base	Color	λ_m /nm	$\epsilon/\text{dm}^3 \text{mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$	Referencia
OH^-	amarillo	398	2950	83
NH_3	amarillo	398	2950	83
SH^-	rojo	540	-	111
cisteína	rojo	522	3200	119, 122
cetonas	rojo (alc)	485	5300	88, 115
	azul (ácido)	-	-	
vitamina B ₁	verde		-	88

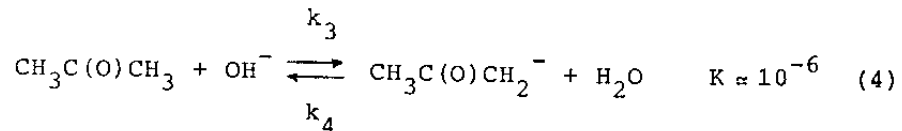
Tabla II

Relación de nitrosil a nitrito complejo en función del pH.

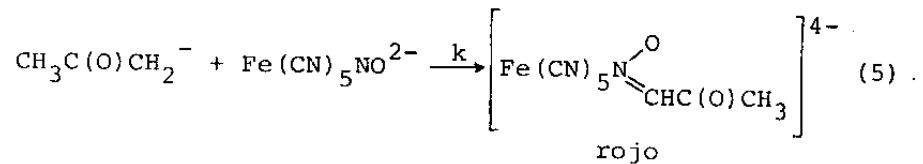
pH	$\frac{C_{[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]^{2-}}}{C_{[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}_2]^{4-}}} \%$
9,0	100
10,0	98,5
10,5	86,9
11,0	40
11,5	6,25
12	0,66
13	0

medio ácido no hay reacción.

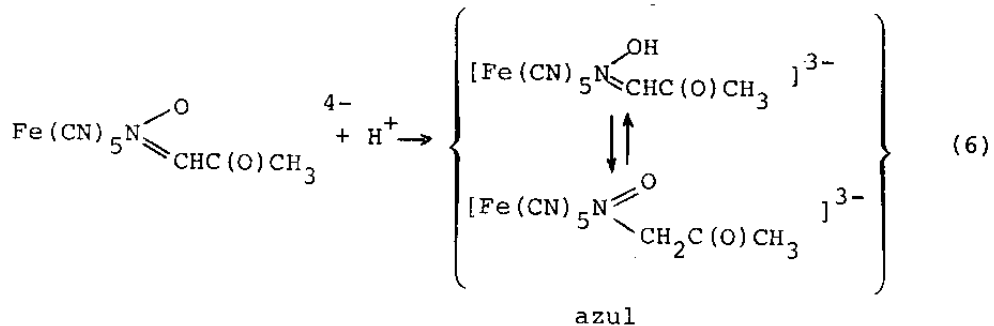
Así por ejemplo en el caso de la reacción con acetona⁽⁸⁸⁾ los productos finales son el ion $\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{H}_2\text{O})^{3-}$ y acetoxima, pero en las etapas intermedias se genera un compuesto rojo que en ciertas condiciones se transforma en azul. La reacción tiene lugar en medio levemente alcalino pues el reactivo que ataca al nitroprusiato es el anión de la acetona, presente en muy pequeñas cantidades:



y el compuesto coloreado es el aducto:

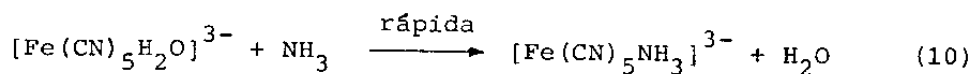
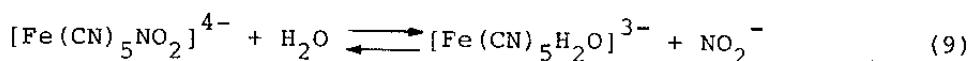
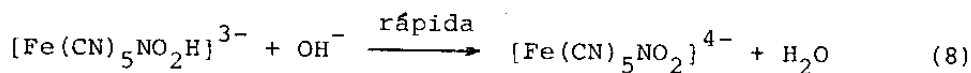
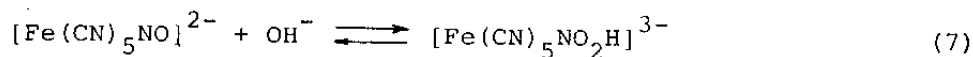


El aducto de color rojo se descompone para dar la oxima correspondiente. La acidificación con ácido acético conduce a un aducto de color azul por la reacción ácido base:

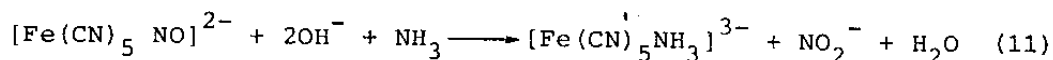


Por otra parte, para la reacción con el NH_3 surgieron algunas divergencias. Así mientras un trabajo⁽¹¹⁶⁾ proponía

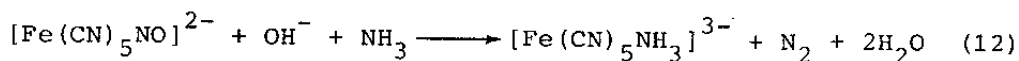
que el mecanismo ocurre por ataque del ión OH^- al anión nitroprusiato, luego con NH_3 daría $[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{N}_2]^{3-}$ que por desprendimiento de N_2 daría $[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NH}_3]^{3-}$, otro (115) postulaba el ataque directo por NH_3 al nitroprusiato sin dar detalles sobre el mecanismo. Katz y otros (83) reestudiaron el problema, concluyendo que el mecanismo dependería (para valores de $\text{pH} < 12,5$) de la concentración de NH_3 . Para bajas concentraciones de NH_3 el mecanismo propuesto es:



y la estequiometría vendría dada por la ecuación



mientras que a altas concentraciones de NH_3 la reacción ocurriría por ataque directo del NH_3 sobre el nitroprusiato o sobre el ion $[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}_2\text{H}]^{3-}$ generando un intermediario que luego se transforma en los productos. En este caso la estequiometría sería



Beck ha postulado (116) la existencia de $[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{N}_2]^{3-}$

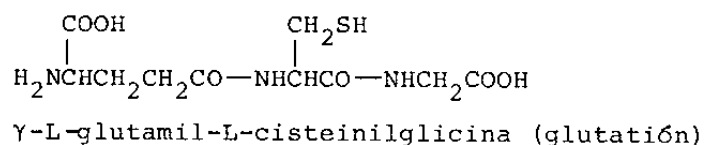
como un intermediario de esta reacción. Experimentalmente esta reacción se comporta como compuesta por dos reacciones consecutivas, habiéndose podido demostrar que a bajas concentraciones de NH_3 y OH^- las mismas corresponden a las reacciones (7) y (9), mientras que los valores obtenidos a altas concentraciones no son compatibles con dicho mecanismo. Según Beck, en estas condiciones las dos reacciones consecutivas corresponderían a la reacción (7) y a la acuación del complejo de dinitrógeno formado por ataque rápido del NH_3 sobre el $[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}_2\text{H}]^{3-}$. Posteriormente ⁽¹¹⁷⁾ se han medido los parámetros de activación de la segunda reacción para distintas concentraciones de amoníaco. En este caso se obtuvieron los siguientes valores: $[\text{NH}_3] = 0,1 \text{ M}$, $\Delta H^\ddagger = 105 \pm 4 \text{ KJ mol}^{-1}$ y $[\text{NH}_3] = 6 \text{ M}$, $\Delta H^\ddagger = 79 \pm 7 \text{ KJ mol}^{-1}$.

Si se recuerda lo expresado en la sección 2. 3. sobre la influencia de la carga de la especie saliente (debida a efectos de solvatación) los valores de los parámetros de activación apuntarían a la salida de una especie cargada negativamente a bajas concentraciones de NH_3 y de una especie neutra en medios más concentrados. Esto está de acuerdo con los mecanismos antes comentados, es decir salida de NO_2^- a bajas concentraciones de NH_3 y de N_2 a altas concentraciones.

Existen en bibliografía estudios de la reacción del ion nitroprusiato con otras bases sulfuradas, como ser HS^- ⁽¹¹⁸⁾, ácido tioglicólico ⁽¹¹⁹⁾, otros tioles ⁽¹¹⁹⁾ y reacciones de nitroprusiato fotolizado con tiourea y tiocianato ^(120,121).

Con respecto a la reacción del nitroprusiato con cisteína, la misma fue propuesta hace mucho como test para dicho aminoácido ⁽¹²²⁾. Por otra parte, la interacción de dichas especies puede ser de importancia en el papel desempeñado por el ion nitroprusiato en el tratamiento de afecciones cardíacas ⁽¹²³⁾.

El nitroprusiato podría interaccionar con grupos SH de cisteínas integrantes de proteínas con actividad enzimática o bien sobre moléculas pequeñas, tal como el glutatión, de elevada capacidad regulatoria. El glutatión es un tripéptido natural que, como puede observarse, presenta un grupo SH libre.



A través de la oxidación de ese grupo el glutatión puede actuar como sistema transportador de electrones con un potencial estimado* (para la reacción $\text{GSH} \rightarrow \text{GSSG}$) en $-0,1\text{V}$ (124). Además, la enzima glutationperoxidasa, capaz de reducir el H_2O_2 por efecto del GSH, parece ser también un factor de contracción mitocondrial y por lo tanto estaría involucrada en un complejo proceso regulatorio (125). Sin embargo, el mecanismo de la reacción de nitroprusiato con cisteína, y ni siquiera su estequiometría, han sido estudiados en detalle hasta la fecha.

La relación del nitroprusiato con la cisteína da lugar al esquema general ya comentado de formación de un aducto coloreado y posterior decaimiento del color. En esta sección se estudian ambas reacciones identificándose a los productos primarios y analizando la influencia, sobre este sistema, de distintos factores como concentración de reactivos, pH, concentración de ion CN^- y presencia de oxígeno.

* Se trata del potencial normal a $\text{pH} = 7.0$, E^0 .

3. 2. PARTE EXPERIMENTAL

3. 2. 1. Drogas

En todos los casos se utilizaron drogas comerciales calidad p.a.

3. 2. 2. Experiencias cinéticas

Se realizaron siguiendo espectrofotométricamente la caída de absorbencia del aducto formado, en un espectrofotómetro Hitachi Perkin Elmer 139. Este equipo estaba provisto de portaceldas por el que circulaba agua proveniente de un termostato Viking, asegurándose en todas las experiencias $25,0 \pm 0,1^\circ\text{C}$. Se utilizaron celdas de vidrio Pyrex de 1,0 y 0,5 cm de camino óptico.

La cisteína es muy sensible a la oxidación (más aún en soluciones alcalinas) al punto tal que aún soluciones desaereadas guardadas en frascos herméticos pierden título en pocas horas. Por tal motivo todas las soluciones de cisteína se preparaban en el momento de su uso, con agua bidestilada, hervida y enfriada. Además, en algunos casos como reaseguro adicional de la ausencia de oxígeno disuelto se burbujeaba a las soluciones con N_2 de elevada pureza, que a su vez burbujeaba previamente en solución alcalina de pirogalol.

Todas las experiencias se realizaron en buffers (en el intervalo $7,5 \leq \text{pH} \leq 11,0$) previa comprobación que los mismos no reaccionaban con los reactivos salvo

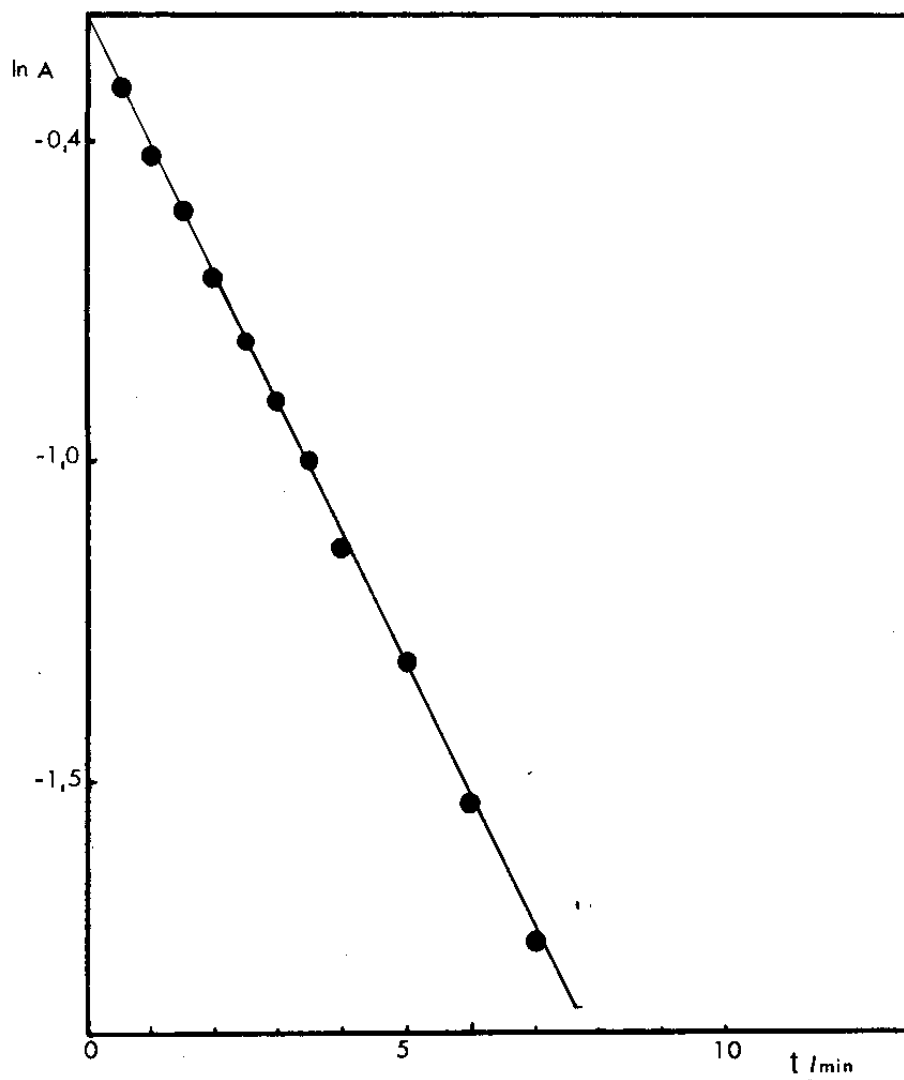
para formar el nitrito complejo a partir de nitroprusiato ⁽⁸⁸⁾. La fuerza iónica total fue ajustada al valor 1,5 M por agregado de la cantidad necesaria de NaCl.

Se hicieron mediciones para distintas relaciones de $[\text{Npr}^{2-}]/[\text{Cys}]$, distintos valores de pH, concentraciones variables de ion CN^- y presencia y ausencia de O_2 . Los resultados fueron tratados de la forma usual para determinar el orden de la reacción. En todos los casos, como se ejemplifica en la figura 1, se obtuvieron rectas de pseudoprimer orden donde los gráficos $\ln A$ en función del tiempo mantuvieron la linealidad hasta transcurrida por lo menos el 70% de la reacción de decoloración (y en la mayoría de los casos hasta un 90%). Las experiencias se realizaron por duplicado o triplicado y los valores presentados son el promedio de, al menos, dos medidas las que no difieren en más de un 10% (usualmente menos del 5%). El error calculado para las constantes individuales fue siempre menor que el 3% para el test de regresión lineal con un 95% de límite de confianza. De tal forma se puede estimar que los valores presentados son correctos con un error del 5%.

3. 2. 3. Medidas espectrales

Los espectros visibles fueron realizados en un espectrofotómetro Cary 14 y en un Shimadzu UV-210 A. Los espectros ir se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin Elmer 427 perteneciente a la Cátedra de Química Inorgánica de la Facultad de Ciencias Exactas de

Figura 1



Caída de la absorbencia en función del tiempo para el aducto formado. $Cys^0 = 1 \times 10^{-3} \text{ M}$; $Npr^0 = 1 \times 10^{-4} \text{ M}$; $\text{pH} = 8.97$.

la Universidad Nacional de La Plata, en discos de KBr.

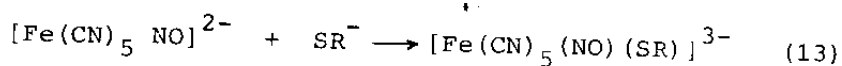
3. 2. 4. Titulaciones potenciométricas

Se realizaron utilizando una bureta pistón Metrohn y un pHmetro digital Radiometer M 52 el que también fue utilizado para determinar el pH de los buffers.

3. 3. RESULTADOS Y DISCUSION

3. 3. 1. Esquema general de la reacción

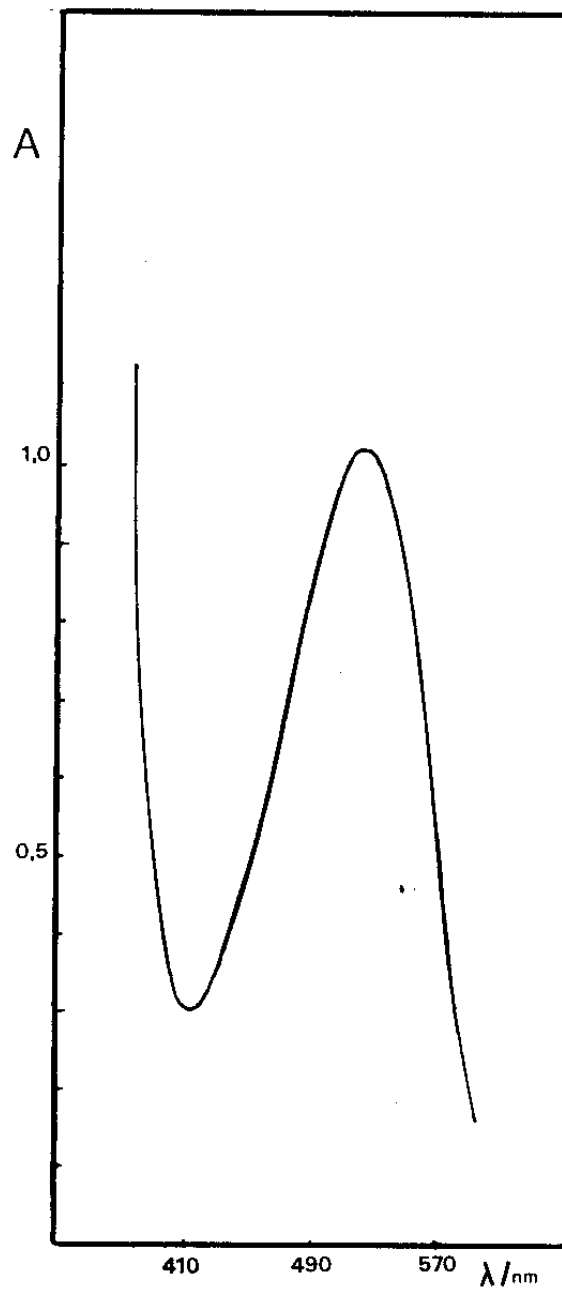
La reacción de $[\text{Fe}(\text{CN})_5 \text{NO}]^{2-}$ con cisteína, en el intervalo de pH estudiado, produce un intenso color rojo que aparece "instantáneamente" y decae gradualmente. El espectro del intermediario muestra su máximo a 522 nm como puede observarse en la figura 2. El color rojo se debe a la formación de un aducto (ver más adelante) según la expresión



Esta reacción es muy rápida y por lo tanto no se pueden obtener datos cinéticos de la misma por las técnicas clásicas. Por otra parte, la reacción (13) es en realidad un equilibrio y la constante ha sido evaluada en el presente trabajo (ver más adelante). Los productos primarios de la reacción de decoloración son $[\text{Fe}(\text{CN})_5 \text{NO}]^{3-}$ y cistina, lo que se pone de manifiesto por las siguientes observaciones:

- a) La acidificación de mezclas de reacción envejecidas provoca cambios de color según la secuencia

Figura 2

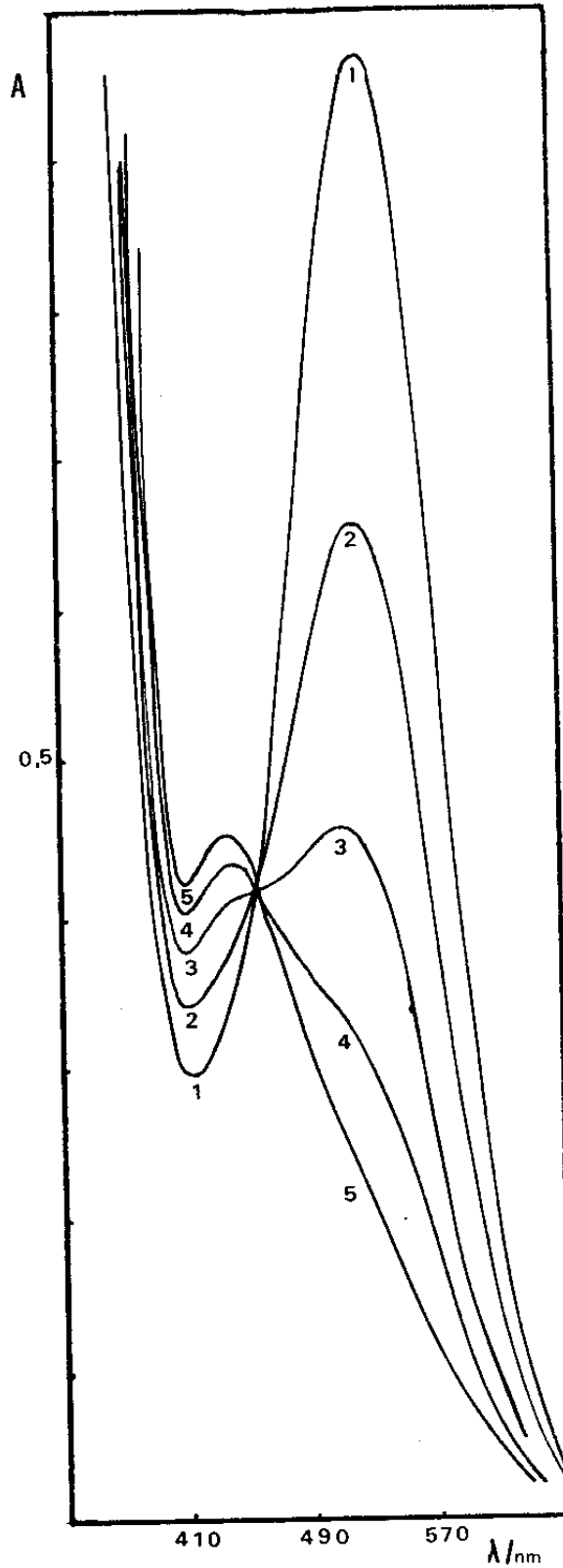


Espectro del aducto $[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO Cys}]^{3-}$

castaño —verde —azul. Estos cambios espectrales, que se observan en la figura 3, presentan buena concordancia con los reportados en la literatura para el $[\text{Fe}(\text{CN})_5 \text{NO}]^{3-}$ y su forma protonada $[\text{Fe}(\text{CN})_5 \text{NOH}]^{2-}$ (126, 127).

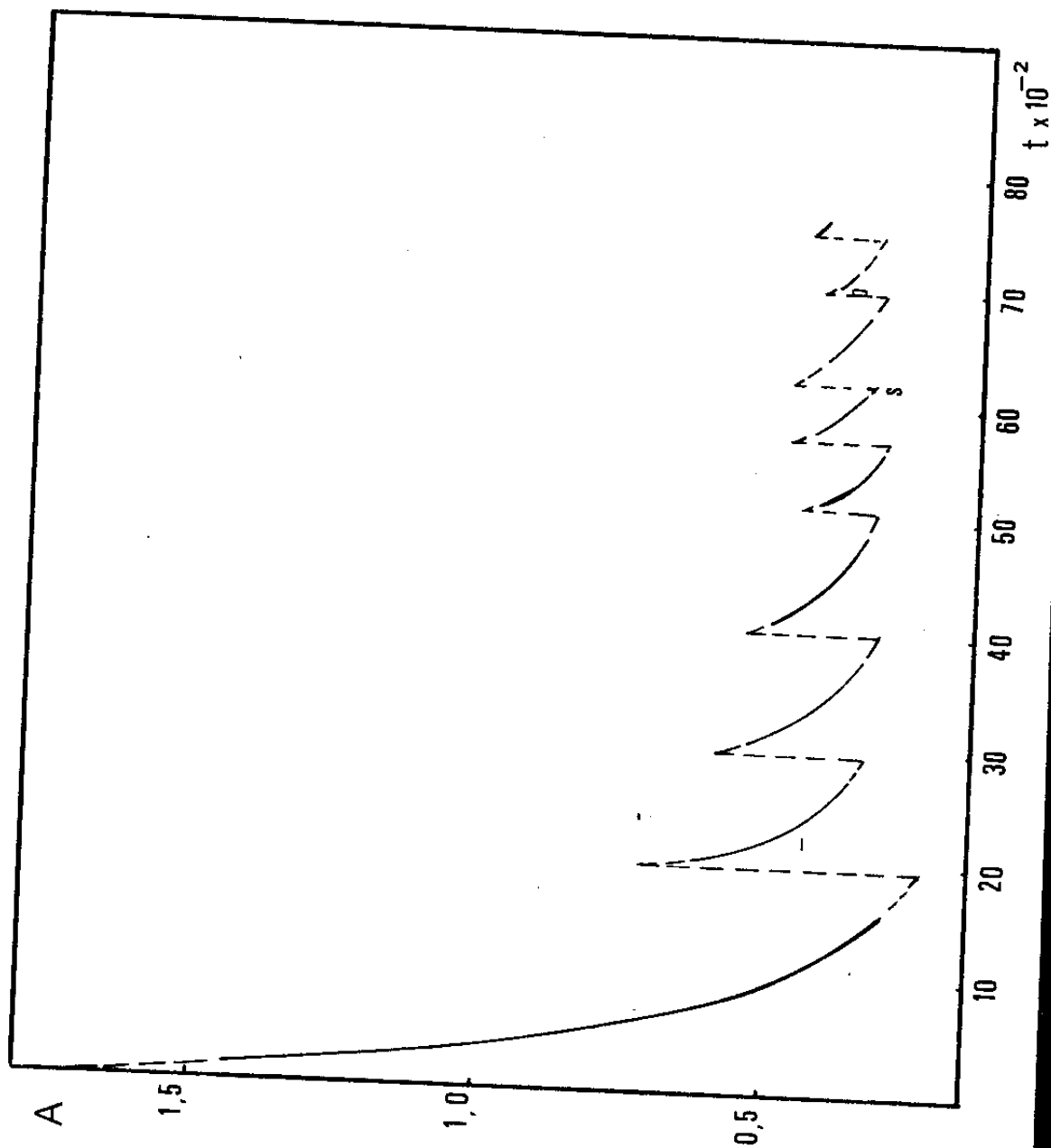
- b) Pueden llevarse a cabo varios ciclos de la transformación rojo $\xrightarrow{\text{H}^+}$ azul $\xrightarrow{\text{OH}^-}$ rojo.
- c) Por sucesivos agregados de cisteína a mezclas de reacción en las que el color rojo ha desaparecido totalmente, en medio fuertemente alcalino, se observa nueva formación de color. Así, si se tiene especial cuidado en mantener adecuada aereación, más de 10 moles de cisteína pueden ser procesados por cada mol de nitroprusiato, como puede verse en la figura 4. Estos cambios de color no se observan en la reacción del $[\text{Fe}(\text{CN})_5 \text{H}_2\text{O}]^{3-}$ con cisteína.
- d) En mezclas de reacción frescas, la especie marrón pasa por acidificación, directamente al azul, mientras que en mezclas envejecidas se visualiza "instantáneamente" la especie verde y posteriormente el color azul. Obviamente la aparición de la especie verde es un proceso que tiene que ver sólo con el equilibrio
- $$[\text{Fe}(\text{CN})_5 \text{NO}]^{3-} + \text{H}^+ \rightleftharpoons [\text{Fe}(\text{CN})_5 \text{NOH}]^{2-} \quad (14)$$
- y no es de consideración en el presente estudio.
- e) El espectro ir del sólido blanco obtenido cuando se procesan grandes excesos de cisteína (condiciones del punto c) es idéntico al de la cistina pura como se observa en la figura 5.

Figura 3



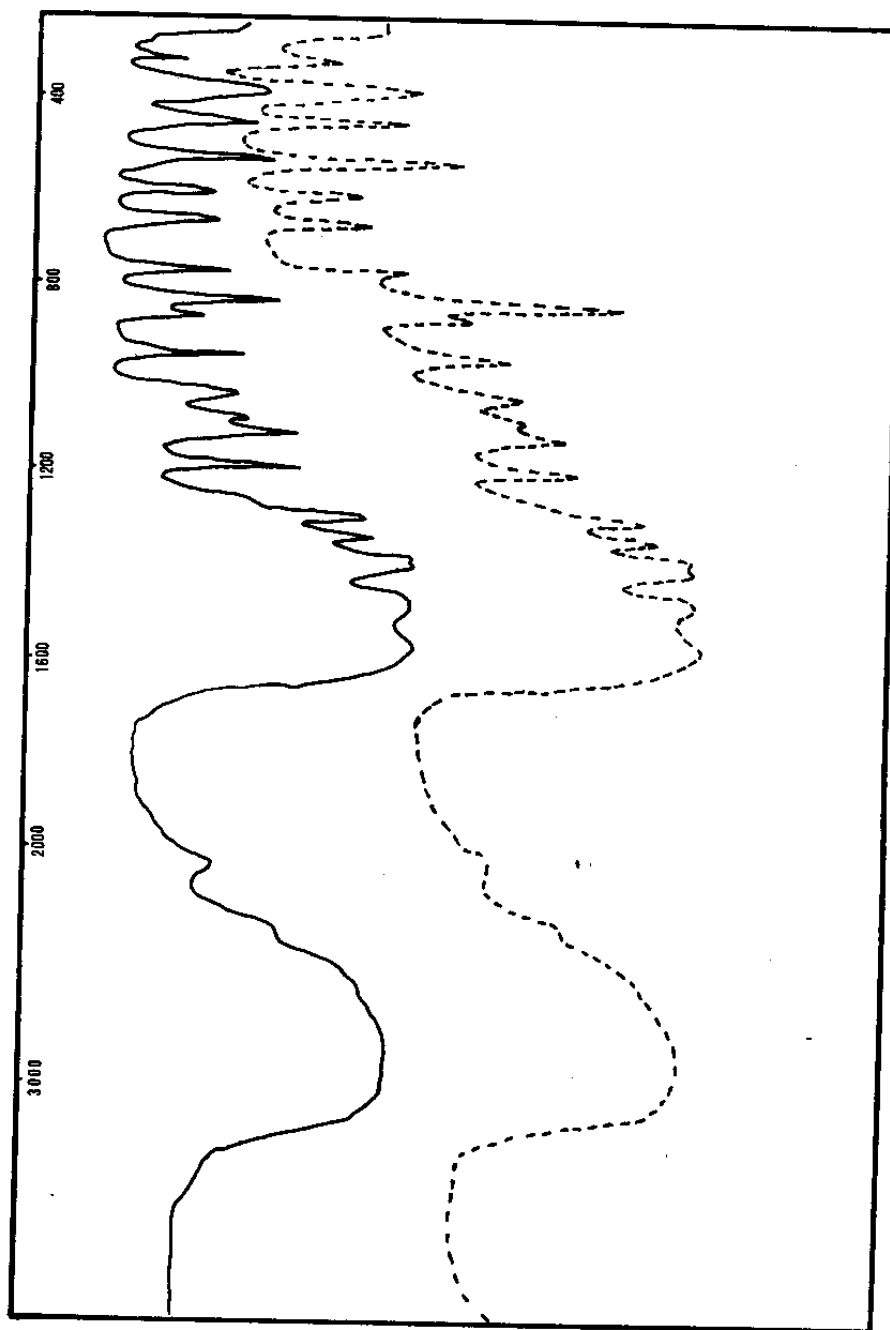
Cambios espectrales en el tiempo de la mezcla de reacción. Realizado en ausencia de buffer y pH inicial = 8.9. Los espectros están numerados en orden secuencial siendo la diferencia del orden de algunos minutos.

Figura 4



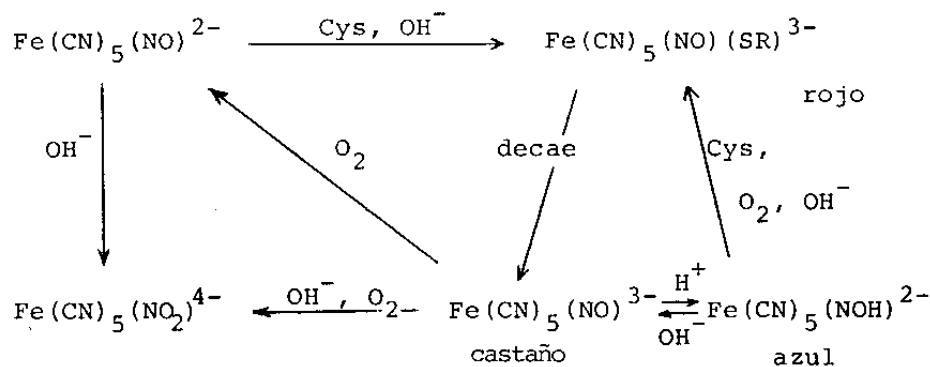
Cambios en la absorbencia en función del tiempo a 522 nm y pH = 8.9. $[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}_2^-] = 2,5 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$; cada aumento de absorbencia coincide con el agregado de 5 mg de cisteína.

Figura 5



Espectro ir del sólido blanco obtenido (—) y de cisteína pura (---).

Las conclusiones de lo anterior se resumen en el esquema I que se puede considerar como la representación de la reacción.



ESQUEMA I

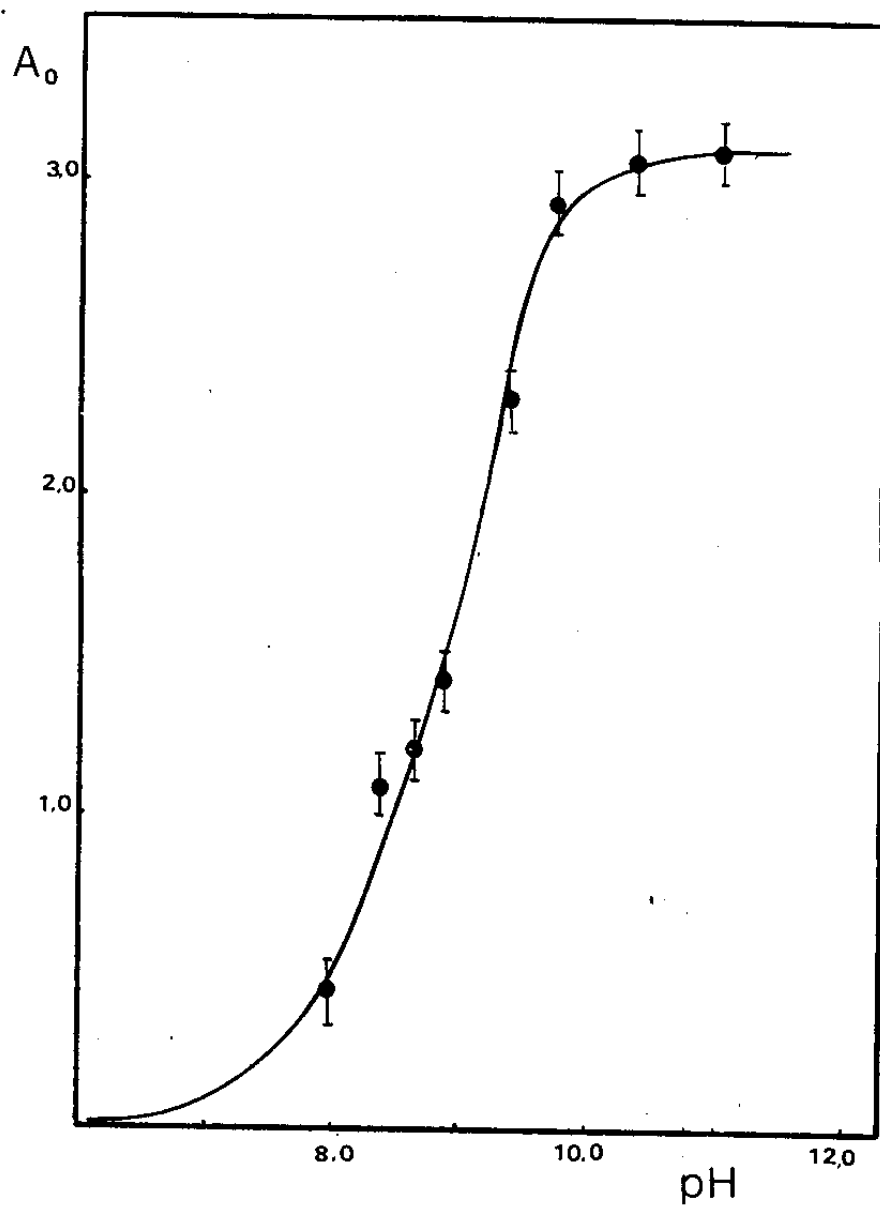
A continuación detallamos los resultados obtenidos en el estudio de las distintas reacciones del esquema.

3. 3. 2. Reacción de formación del color

Como se dijera anteriormente la reacción del ión nitroprusiato con cisteína produce un aducto de color rojo violáceo (según la ecuación (13)). Por debajo de pH = 7,5 el color es escasamente detectable, y en el intervalo 7,5 - 11,0 la absorbancia inicial extrapolada cinéticamente varía como se muestra en la figura 6. La misma es una clásica sigmoide (con punto de inflexión a pH = 9,1) que pone de manifiesto la competencia por el anión cisteinato entre el centro metálico y el protón.

Respecto a la reacción (13), existen ciertas evidencias que indican que es un equilibrio entre el ion nitroprusiato y el anión cisteinato ⁽¹¹⁹⁾. Esto se ve corroborado al obtenerse el máximo valor de absorbancia

Figura 6

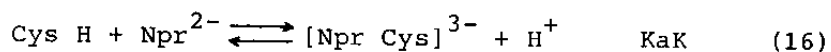
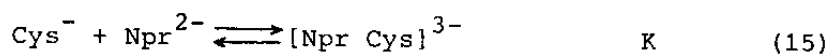


Absorbancia inicial en función del pH (extrapolada cinéticamente)
 $[\text{Npr}^{2-}]^0 = 2,5 \times 10^{-2} \text{ M}$, $[\text{Cys}]^0 = 5 \times 10^{-4} \text{ M}$.

(extrapolado a tiempo cero) para valores de pH mayores que 10,5 y con gran exceso de uno de los reactivos. Dado que el exceso de cisteína es capaz de reaccionar con la especie roja (ver más adelante), estas mediciones deben hacerse en exceso de nitroprusiato, siendo $[\text{Npr}^{2-}]/[\text{Cys}] = 300$ la relación mínima requerida para obtener valores de absorbencia independientes de la concentración de nitroprusiato. Este equilibrio se manifiesta claramente en la figura 7.

La estimación de la constante de equilibrio puede hacerse de la siguiente manera:

La reacción neta se puede descomponer en dos equilibrios:



Según (15)

$$K = \frac{[\text{Npr Cys}]^{3-}}{[\text{Cys}^-] [\text{Npr}^{2-}]} \quad (17)$$

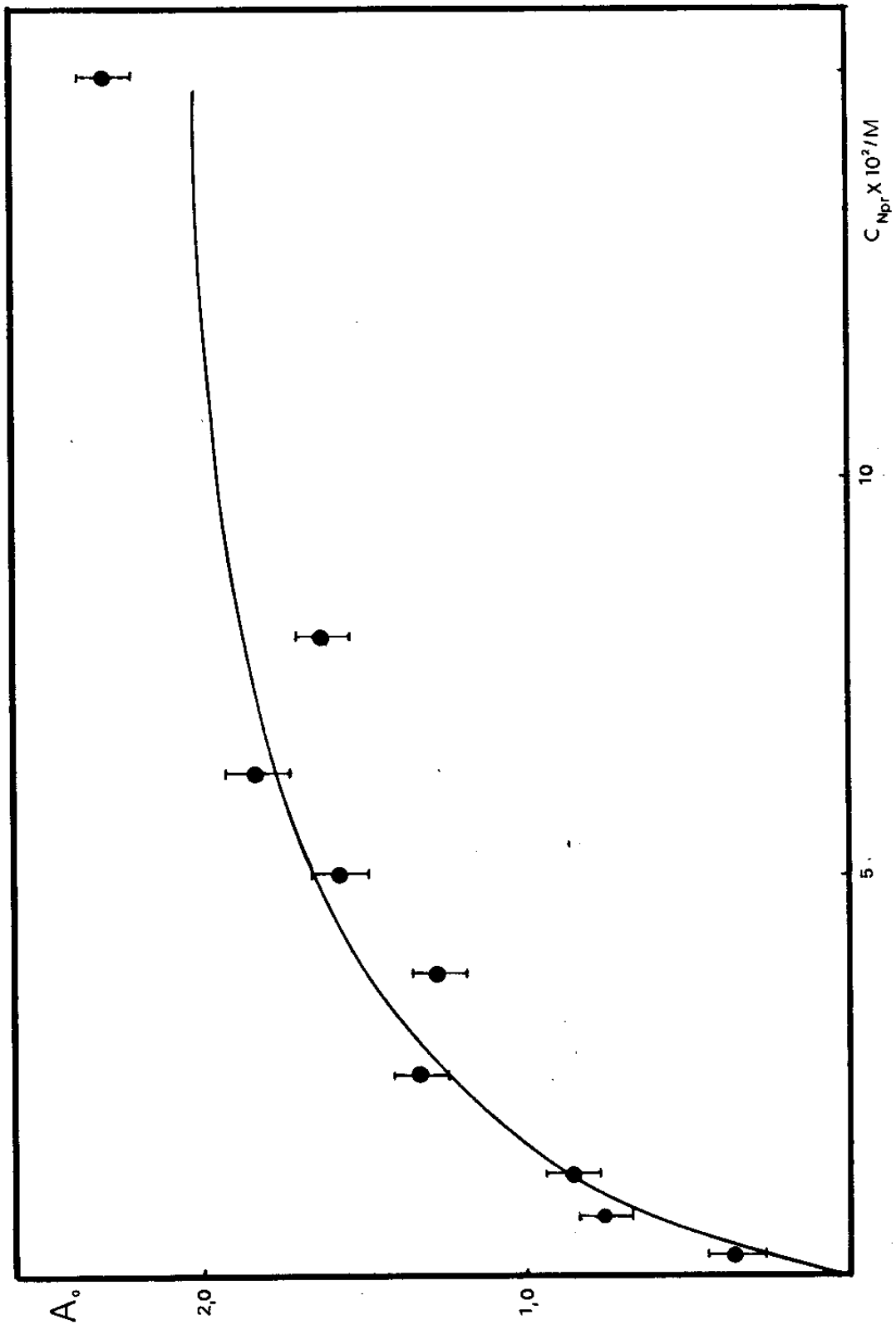
y según (14)

$$\frac{[\text{Cys H}]}{[\text{Cys}^-]} = \frac{[\text{H}^+]}{K_a} \quad (18)$$

si llamamos $[\text{Cys}]_0$ a la concentración inicial de cisteína

$$[\text{Cys}]_0 = [(\text{Npr Cys})^{3-}] + [\text{Cys}^-] + [\text{Cys H}] \quad (19)$$

Figura 7



Absorbencia inicial en función de $[\text{Npr}^{2-}]$; $[\text{Cys}]^0 = 5 \times 10^{-4} \text{ M}$.

Si la especie coloreada sigue la ley de Lambert y Beer

$$[(\text{Npr Cys})^{3-}] = \frac{A}{\epsilon l} \quad (20)$$

Combinando (19) y (20) se obtiene:

$$[\text{Cys}]_0 - \frac{A}{\epsilon l} = [\text{Cys}^-] + [\text{Cys H}] \quad (21)$$

reemplazando [Cys H] según (18)

$$[\text{Cys}]_0 - \frac{A}{\epsilon l} = \left(1 + \frac{[\text{H}^+]}{K_a} \right) [\text{Cys}^-] \quad (22)$$

$$\text{y} \quad [\text{Cys}^-] = \frac{[\text{Cys}]_0 - A/\epsilon l}{1 + [\text{H}^+]/K_a} \quad (23)$$

Reemplazando (20) y (23) en (17) se obtiene

$$K = \frac{A/\epsilon l (1 + [\text{H}^+]/K_a)}{[\text{Npr}^{2-}] ([\text{Cys}]_0 - A/\epsilon l)} \quad (24)$$

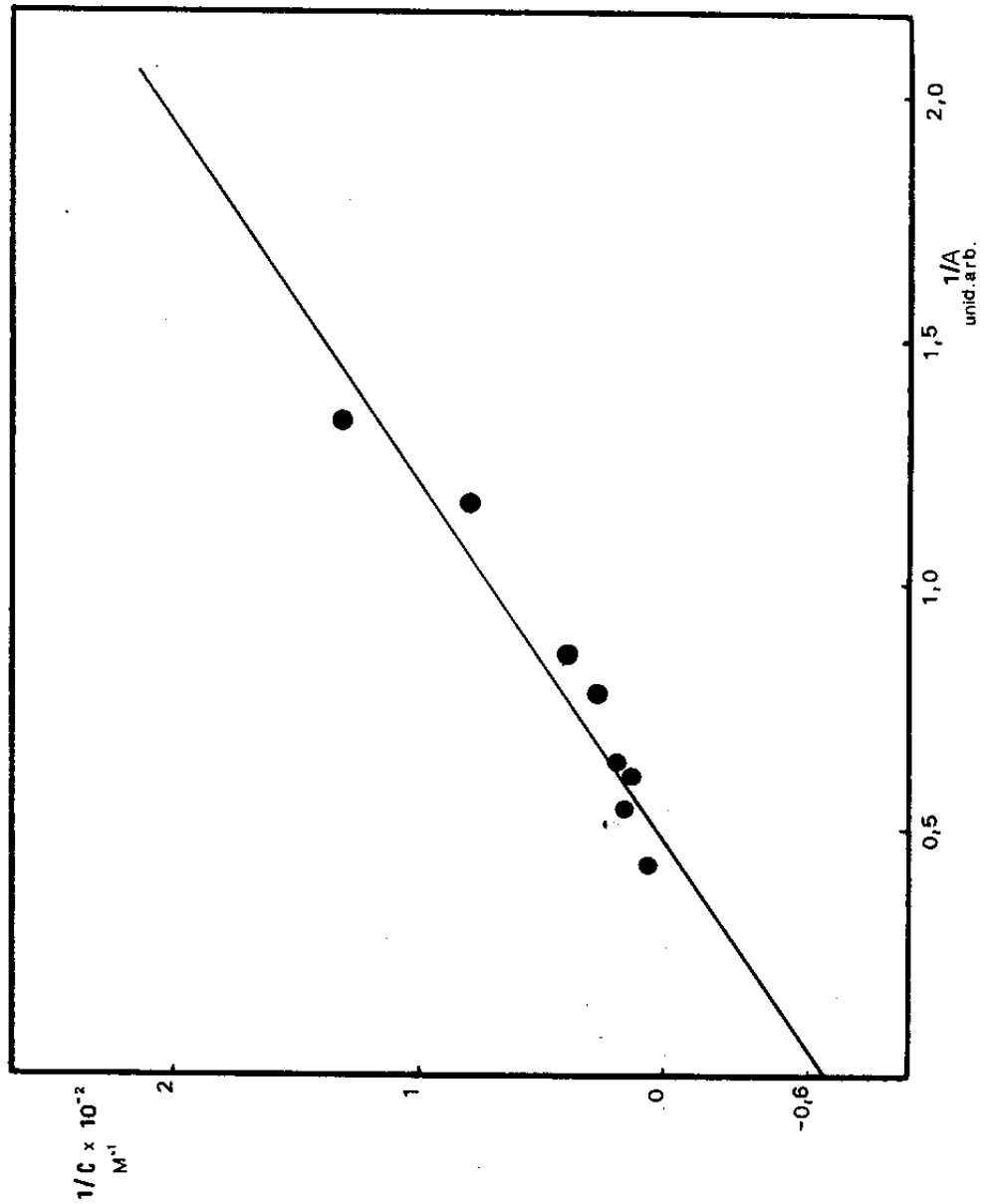
Invirtiendo la expresión (24) y reordenando

$$\frac{1}{[\text{Npr}^{2-}]} = \frac{K [\text{Cys}]_0 \epsilon l}{1 + [\text{H}^+]/K_a} \cdot \frac{1}{A} = \frac{K}{1 + [\text{H}^+]/K_a} \quad (25)$$

De tal manera graficando la inversa de la concentración de nitroprusiato en función de la inversa de la absorbencia máxima, a pH constante, se obtiene la recta que se presenta en la figura 8.

A partir de la ordenada al origen de la misma y utilizando el valor de $pK_a = 9,1$ (obtenido a partir de la

Figura 8



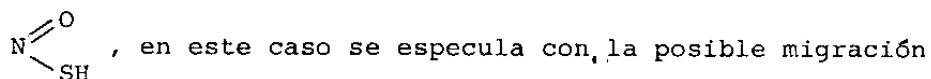
Inversa de la concentración de Npr en función de la inversa de la absorbencia inicial.

figura 6), es posible obtener un valor aproximado de la constante de equilibrio $K = 143 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1}$. Cabe acotar que el valor de la literatura para el segundo pK de la cisteína es 8,33 ⁽¹²⁸⁾, sin embargo, y pese a que no se obtuvieron resultados al intentar demostrar por medio de titulaciones potenciométricas que en nuestro sistema ocurre un corrimiento del pK, se utiliza el valor 9,1 obtenido a partir de experiencias cinéticas por considerar que dada la coherencia de métodos y cálculos es el mejor valor para estas estimaciones aproximadas.

También a partir de las figuras 8 y 6 se puede determinar la absorptividad molar aproximada, obteniéndose un valor de $\epsilon = 1 \times 10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1} \text{ dm}^3$.

3. 3. 3. Reacción de decoloración

Para la reacción del ion nitroprusiato con SH^- se ha postulado que el aducto coloreado presenta el agrupamiento

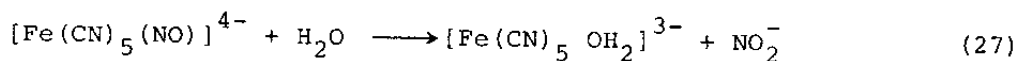
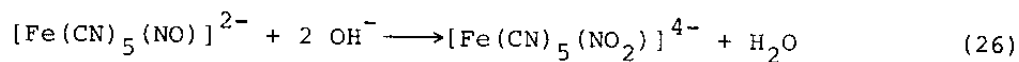


de un átomo de hidrógeno acompañada de un reordenamiento que daría lugar a una unión Fe-S-N-O ⁽¹¹⁸⁾. En el caso de la cisteína esto no es posible, dado que no existe átomo de hidrógeno unido al S, de manera que tiene lugar una simple transferencia de electrones para dar $\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}^{3-}$ y cistina. El camino detallado que lleva a la formación de cistina no queda claro de nuestros resultados, pero no implica la reacción de dos aductos (ver más abajo).

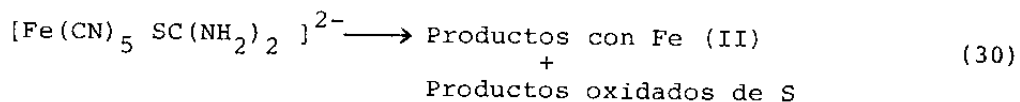
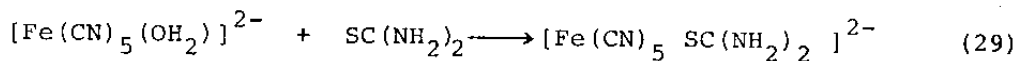
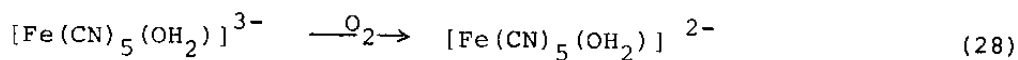
Por otro lado, la reacción de nitroprusiato fotolizada ⁽¹²¹⁾ y tiourea presenta análogos cambios de color que la aquí estudiada, y los mismos fueron interpretados de forma

diferente, representados por el esquema II

Medio alcalino



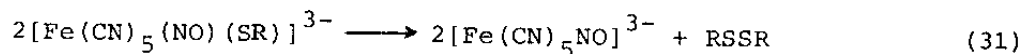
Acidificación



ESQUEMA II

Dado que las experiencias de agregados sucesivos de cisteína a una mezcla de reacción confirman que el nitroprusiato, en la reacción con cisteína, sólo se consume muy lentamente queda claro que para este caso la representación más acorde es la dada en el esquema I.

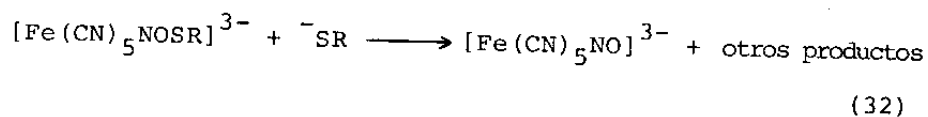
Así la estequiometría de la principal reacción de decaimiento del color se puede representar por la ecuación (31)



En soluciones libres de oxígeno esta reacción presenta varios caminos alternativos. A continuación se hace un análisis

de la influencia de las distintas variables sobre el valor de k_{exp} .

a) Concentración de reactivos: en la tabla III se muestran los valores de k_{exp} para distintas concentraciones de nitroprusiato y cisteína. Se observa en ella la independencia de la constante experimental con la concentración de nitroprusiato. Con respecto a la concentración de cisteína, se observa que a bajas relaciones $[Cys]/[Npr]$, k_{exp} es independiente de $[Cys]$, pero para relaciones del orden de 10:1 o mayores hay una dependencia directa entre la constante de pseudo-primer orden y la concentración de cisteína. Es decir que a altas concentraciones de cisteína, hay un ataque directo de la misma al complejo coloreado, representado por la ecuación (32)



En estas condiciones la reacción de decoloración se hace muy rápida y el color es escasamente detectable para reacciones con $[Cys]/[Npr^{2-}]$ mayores que 50:1. Así en condiciones de altos valores de $[Cys]/[Npr^{2-}]$ la ley de velocidad estará representada por:

$$v = -\frac{d[\text{aducto}]}{dt} = k_{exp} [\text{aducto}] \quad (33)$$

donde

$$k_{exp} = k_4 [SR^-]^\alpha \quad (34)$$

En la figura 9 se representa $\lg k_{exp}$ en función del

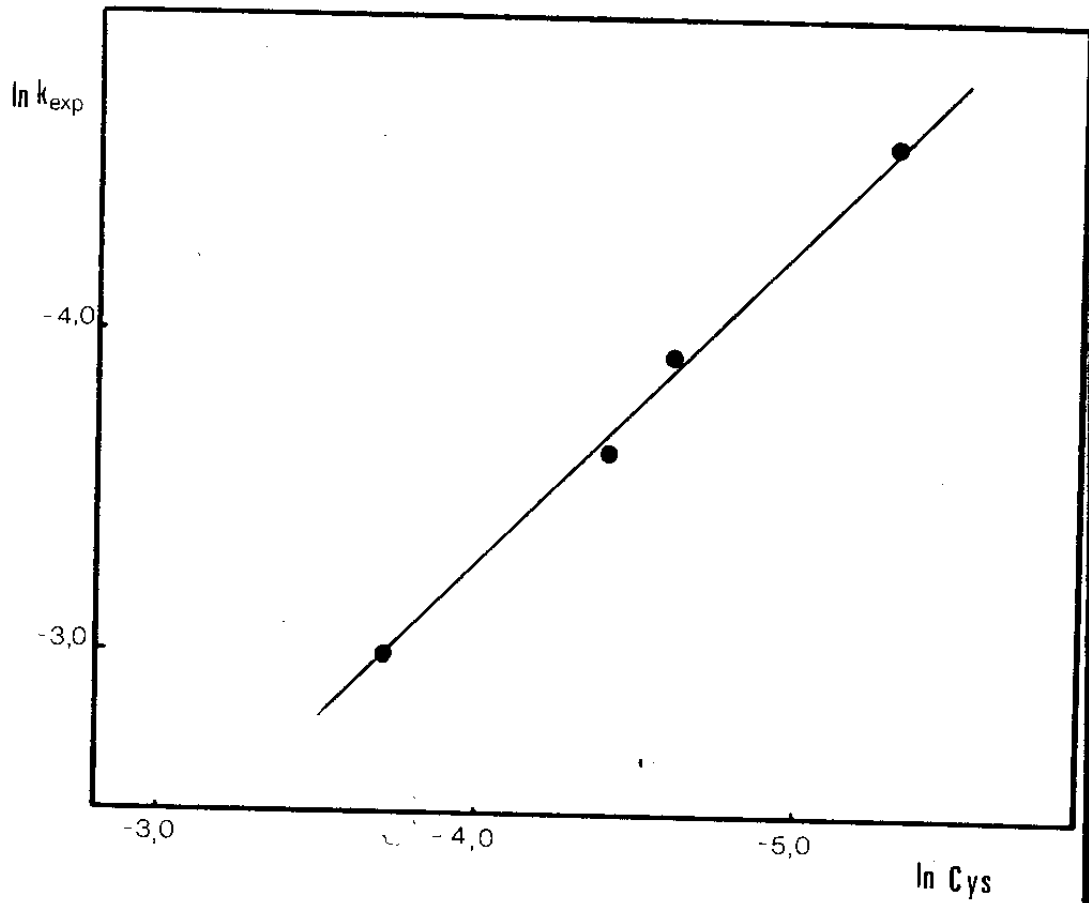
Tabla III

Valores de la constante de velocidad (k_{exp}) para distintas concentraciones iniciales de nitroprusiato y de cisteína; I = 1,5M (NaCl); pH = 8,9; T = 298 K.

[HSR]/ mol dm ⁻³	[Fe(CN) ₅ (NO) ²⁻]/ mol dm ⁻³	10 ³ k _{exp} / s ⁻¹
5 x 10 ⁻⁴	2,5 x 10 ⁻³	4,22
5 x 10 ⁻⁴	7,5 x 10 ⁻³	2,64
5 x 10 ⁻⁴	1,3 x 10 ⁻²	2,80
5 x 10 ⁻⁴	2,5 x 10 ⁻²	2,62
5 x 10 ⁻⁴	3,8 x 10 ⁻²	3,05
5 x 10 ⁻⁴	5,0 x 10 ⁻²	3,47
5 x 10 ⁻⁴	6,3 x 10 ⁻²	3,05
5 x 10 ⁻⁴	7,5 x 10 ⁻²	3,34
2 x 10 ⁻³	2,5 x 10 ⁻³	3,92
2,5 x 10 ⁻³	2,5 x 10 ⁻³	4,06
3 x 10 ⁻³	2,5 x 10 ⁻³	4,50
3 x 10 ⁻³	2,5 x 10 ⁻³	3,30*
3,5 x 10 ⁻³	2,5 x 10 ⁻³	3,26
3,75 x 10 ⁻³	2,5 x 10 ⁻³	3,78
5 x 10 ⁻³	2,5 x 10 ⁻³	10,0
1 x 10 ⁻²	2,5 x 10 ⁻³	19,6
1,5 x 10 ⁻²	2,5 x 10 ⁻³	26,7
2,5 x 10 ⁻²	2,5 x 10 ⁻³	50,0

* No se excluyó el aire.

Figura 9



Dependencia del ln de k_{exp} con el ln [Cys] en gran exceso de Cys.

$\ln [SR^-]$, obteniéndose una recta de pendiente unitaria (lo que da el orden de la reacción con respecto a SR^-) y de cuya ordenada al origen se determina el valor de k_4 , el que resulta ser: $k_4 = 2,01 M^{-1} s^{-1}$.

- Influencia del pH: la constante de velocidad de decoloración presenta una muy leve variación con el pH, como puede observarse en la tabla IV. Se presenta una disminución en la constante para valores de pH mayores que 8,6 cuyo origen no resulta claro.
- Concentración del ión cianuro: la presencia de cianuro exógeno provoca variaciones no sólo en los valores de k_{exp} sino que también se observan cambios en otras propiedades. Así las mezclas de reacción a las que se agregó CN^- presentan un aumento en la absorbencia en la zona de baja longitud de onda y además esas mezclas ven sensiblemente disminuída su capacidad de procesar exceso de cisteína. Toda esta evidencia sugiere la formación de $[Fe(CN)_6]^{4-}$, a partir del $[Fe(CN)_5NO(SR)]^{3-}$

Los cambios cinéticos son muy notorios. A bajas concentraciones de cianuro se observa que al aumentar la misma decrece el valor de k_{exp} , pero a concentraciones más altas k_{exp} es directamente proporcional a la concentración de CN^- . Trabajando en ambos extremos del intervalo de concentraciones estudiado se realizaron gráficos de k_{exp} en función de $[CN]^{-1}$ y de k_{exp} en función de $[CN]$. Por aproximaciones sucesivas se mejoró el valor de las constantes obtenidas y se pudo llegar a determinar los valores de las constantes de la expresión (35), siendo

Tabla IV

k_{exp} en función del pH. $[\text{Cys}]^0 = 5 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$; $[\text{Npr}] = 2,5 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$; $I = 1,5 \text{ mol dm}^{-3}$; $T = 298 \text{ K}$.

pH	$10^3 k_{\text{exp}}$
8,00	3,61
8,39	4,07
8,64	4,17
8,89	2,50
9,39	2,22
9,67	2,05
10,32	2,85
11,02	2,55

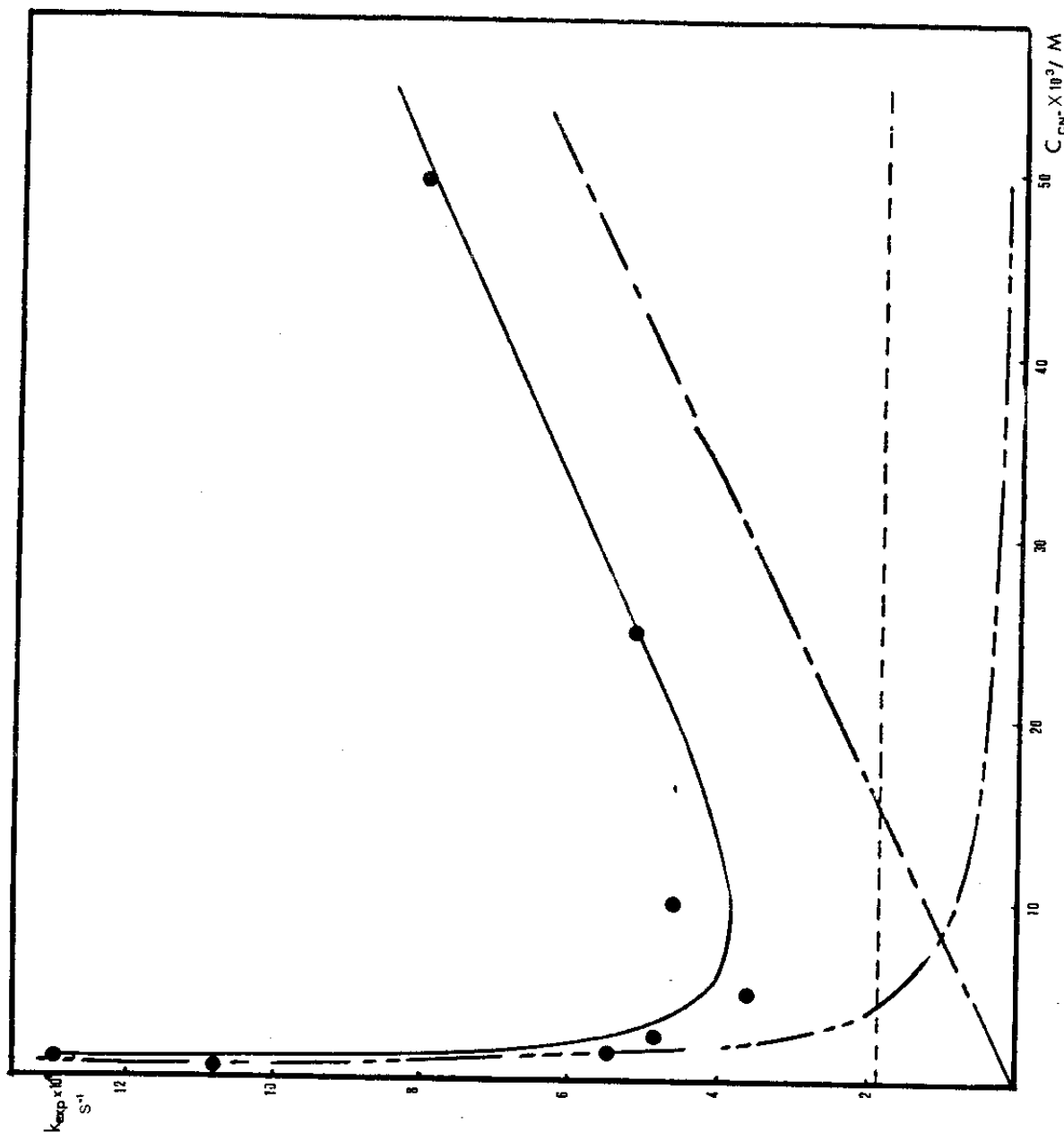
$$k_{\text{exp}} = k_1 [\text{CN}^-]^{-1} + k_2 + k_3 [\text{CN}^-] \quad (35)$$

esos valores: $k_1 = 8,0 \times 10^{-7} \text{ mol s}^{-1} \text{ dm}^{-3}$; $k_2 = 1,8 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$
y $k_3 = 1,2 \times 10^{-2} \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$.

En la figura 10 se representa la expresión (35) observándose la muy buena correlación existente con los puntos experimentales.

La constante k_2 de la expresión (35) representa una simple reacción de transferencia de un electrón desde un orbital localizado sobre la cisteína hasta un orbital centrado en el metal. El camino inverso en cianuro (k_1) representa probablemente el caso en que dos complejos metálicos forman ambos el complejo activado, previa pérdida de un CN^- . En nuestras condiciones experimentales (exceso de nitroprusiato) es esperable que sea el Npr el que, junto con la especie coloreada, forme el dímero. Esto se confirma por ser todas las cinéticas de pseudo primer orden, ya que si dos iones de la especie coloreada formaran el dímero, se observaría una cinética de desaparición de segundo orden. Para el término en que el aumento de la concentración de cianuro aumenta la velocidad de decaimiento del color se propone una reacción secundaria en la que ocurre la acuación del $\text{NO}(\text{SR})$ coordinado auxiliada por la presencia de CN^- , a través de la bien conocida dependencia de la constante de salida de un ligando con la concentración de ligando entrante (ver capítulo 2). De ser cierta esta hipótesis se debería obtener $\text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$ como producto final, lo que está en buen acuerdo con el aumento de la absorbencia a altas frecuencias UV en las mezclas a las que se agregó CN^- .

Figura 10



Dependencia de k_{exp} con la concentración del ión CN^- . $[Cys]^0 = 5,0 \times 10^{-4} M$; $[Npr^{2-}]^0 = 1,5 \times 10^{-2} M$; $pH = 8.9$. Las curvas quebradas representan los términos de la ley de velocidad, la línea llena el cambio total y los puntos son los valores experimentales.

- Influencia del O_2 : en principio debe esperarse que si el medio de reacción contiene O_2 disuelto éste debe secuestrar a intermediarios como $Fe(CN)_5NO^{3-}$ (y $RSSR^-$ si se formara). Si la relación de $[Cys]/[Npr^{2-}]$ es suficientemente baja ($< 0,01:1$) no se observan influencias notables del O_2 sobre los valores de las constantes de velocidad. Lo mismo ocurre a relaciones muy altas ($> 10:1$). Sin embargo, para relaciones intermedias la presencia de oxígeno cambia los valores de la constante de decaimiento, tal como puede observarse en la tabla V.

Estas observaciones son compatibles con el papel del O_2 como secuestrante del $Fe(CN)_5NO^{3-}$ tal como se explica a continuación.

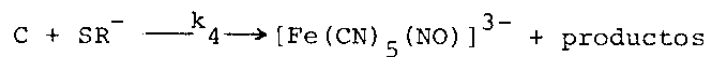
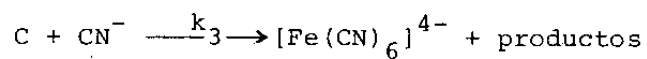
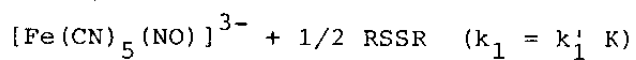
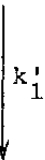
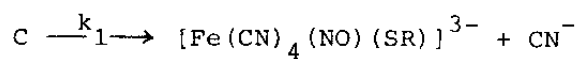
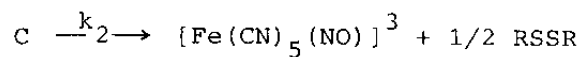
Para relaciones bajas $[Cys]/[Npr^{2-}]$ prácticamente toda la cisteína está complejada y por lo tanto la posterior reoxidación del centro metálico no afecta a la cinética. Para relaciones $[Cys]/[Npr]$ intermedias compiten dos procesos opuestos: por un lado la reacción de cisteína con el complejo coloreado (ec. 32) acelera la velocidad de decaimiento y por otro la reoxidación del $[Fe(CN)_5NO]^{3-}$ producido permite la nueva formación de la especie coloreada (por la expresión 13) y entonces la constante experimental sufre modificaciones salvo que se opere en ausencia total de oxígeno (ver tabla V). Por otro lado, a altas relaciones $[Cys]/[Npr]$ el oxígeno que pudiera estar presente es rápidamente consumido por cisteína sin variar mucho la relación y asegurando así condiciones anaeróbicas.

Resumiendo los datos obtenidos se puede representar la reacción de decoloración por medio del esquema 3 donde C representa a la especie coloreada.

Tabla V

Constantes de velocidad con condiciones aeróbicas y anaeróbicas a varias relaciones [Cys]/[Npr]. I = 1,5 mol dm⁻³; pH = 8,9; T = 298 K.

[Cys]/[Npr]	10 ³ k _{exp} /s ⁻¹	
	Soluciones aereadas	Condiciones anaeróbicas
8 x 10 ⁻³	3,32	3,34
2 x 10 ⁻²	3,47	4,22
1,2	3,30	4,50
10	48,3	50,0

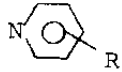


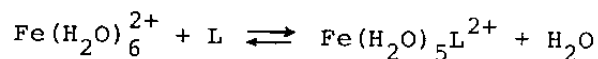
ESQUEMA 3

Debe recalcar, nuevamente, que en presencia de suficiente cantidad de oxígeno la reacción se convierte en una oxidación de cisteína por oxígeno, catalizada por el centro metálico.

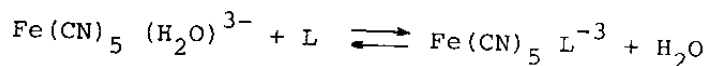
CONCLUSIONES

GENERALES


1. En ligandos de tipo  donde R es un sustituyente capaz de coordinarse a iones metálicos dando quelatos, los iones acuosos se coordinan a través de dichos grupos formando, por ejemplo uniones $-C \begin{matrix} \diagup O-M \\ \diagdown N-NH_2 \end{matrix}$, y en cambio cuando el hierro tiene bloqueadas cinco posiciones por ligandos retrodonadores π la unión se forma por el nitrógeno piridínico. En los presentes estudios no se encontró evidencia de la existencia de otros isómeros ni aún como "intermedios fugaces", si bien en el caso de las cianopiridinas dichos isómeros han sido caracterizados (86).
2. Al coordinarse a $Fe(CN)_5^{3-}$ la distribución electrónica de los ligandos L se altera, tal como lo demuestran los resultados de RMN de protones. La densidad electrónica en β y γ aumenta, mientras que en los protones α la interpretación de los resultados resulta más difícil. En todos los casos se encontró correlación entre los desplazamientos químicos y la fuerza del enlace π .
3. Tanto los iones metálicos sencillos como aquellos que poseen parte de sus posiciones de coordinación bloqueadas son capaces de formar complejos termodinámicamente estables con heterociclos derivados de la piridina.
4. La afinidad del Fe(II) hacia este tipo de ligandos cambia desde $K_1 \approx 10^{-2} M^{-1}$ para los equilibrios



hasta $K \approx 10^6 M^{-1}$ para el equilibrio



Esto implica que en soluciones 10^{-4} M de L libre la relación $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_5 \text{L}^{2+}] / [\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6] \approx 10^{-6}$, mientras que la relación $[\text{Fe}(\text{CN})_5 \text{L}^{2+}] / [\text{Fe}(\text{CN})_5 \text{H}_2\text{O}^{2+}] \approx 100$.

Esta comparación es válida para ligandos neutros que formen complejos monodentados con el $\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6^{2+}$. Aún en el caso de ligandos como el anión de la isoniácida que forma quelatos del tipo antes mencionado, la estabilidad de éstos es menor que la de los complejos $(\text{CN})_5\text{Fe}$ .

5. Los profundos cambios que sufre el Fe(II) en su estructura electrónica cuando se coordinan cinco iones cianuro (o, en general, cuando se bloquean cinco posiciones de coordinación con ligandos capaces de una significativa interacción π con el Fe(II)) se reflejan en notables cambios en su interacción con aminas aromáticas derivadas de la piridina. El $\text{Fe}^{2+}_{\text{aq}}$ establece equilibrios lábiles con dichos ligandos, coordinándose de preferencia a grupos $-\text{COO}^-$, cuando éstos están presentes, mientras que el $\text{Fe}(\text{CN})_5^{3-}_{\text{aq}}$ forma complejos relativamente inertes coordinándose al nitrógeno piridínico. La estabilidad termodinámica de estos últimos complejos es en general mayor. En los complejos $\text{Fe}(\text{CN})_5 \text{L}^{n-}$ la labilidad de los distintos ligandos no está relacionada con la basicidad de los mismos, sino con su capacidad de formación de uniones π por interacción de los orbitales π^* del heterociclo con los electrones t_{2g} del ion central. La carga del ligando juega un papel bien definido, relacionado con las diferencias existentes en la solvatación de L^- , LH y LH_2^+ .

BIBLIOGRAFIA

1. D. R. Williams, An Introduction to Bio-Inorganic Chemistry , Ch. C. Thomas Publishers, Springfield, 1976 .
2. K. B. Jacinirskij, Einführung in die Bio Anorganische Chemie", Akademie Verlag, Berlin, 1980 .
3. E. Ochiai, Bioinorganic Chemistry, An Introduction , Allyn and Bacon Inc., Boston, USA, 1977.
4. "Metal Ions in Biological Systems", H. Sigel Editor, R. Dekker, New York (N° 1, 1973, -).
5. G. N. Schrauzer, G. W. Kiefer, P. A. Doemeny y H. Kisch, J. Am. Chem. Soc. 95, 5582 (1973).
6. J. P. Collman y K. S. Suslick, Pure Appl.;Chem. 50, 951 (1978).
7. G. De Angelis, Corsi Semin. Chim. N° 9, 82 (1968);Chem. Abs. 73, 7890.
8. M. Sekizaki y K. Yamasaki, Revue de Chimie minérale 6, 255 (1969).
9. M. K. Alyaviya y Z. M. Teplyakova, Zh. Neorg. Khim. 15, 958 (1970); Chem Abs. 73, 19936.
10. R. C. Paul, H. Arora y S. L. Chadha, Inorg. Nucl. Chem. Lett. 6, 469 (1970).
11. Kh. Kh. Khakimov y M. A. Azizov, Zh. Neorg. Khim. 15, 2173 (1970);Chem. Abs. 73, 103788.
12. B. W. Fitzsimons, A. Klimstein, N. J. Scely y G. A. Webb, Rev. Roum. Chim. 16, 1197 (1971); Chem. Abs. 75, 157742.
13. D. G. Batyr e I. I. Bulgak, Isv. Akad. Nauk. Mold, SSR. Ser. Biolchim. Nauk 3, 71 (1971); Chem. Abs. 76, 20772.
14. A. Klinstein y G. A. Webb, J. Inorg. Nucl. Chem. 33, 405 (1971).

15. L. J. Boucher, E. J. Battes y N. G. Paez, *J. Inorg. Nucl. Chem.* 33, 1373 (1971).
16. M. M. Mirkhidoyatov y M. K. Ayaviya, *Uzb. Khim. Zh*, 15, 34 (1971); *Chem. Abs.* 75, 42825.
17. M. Biagini Cingi, A. Gaetani Manfredotti, G. Guastini y M. Nardelli, *Gaz. Chim. Ital.* 102, 1034 (1972).
18. M. Biagini Cingi, A. Gaetani Manfredotti, G. Guastini, A. Musatti y M. Nardelli, *Gaz. Chim. Ital.* 101, 815 (1971).
19. M. Biagini Cingi, A. Chiesiville, G. Guastini y M. Nardelli, *Gaz. Chim. Ital.* 102, 1026 (1972).
20. J. W. Moore, M. D. Glik y W. A. Baker Jr, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 1859 (1972).
21. S. Yamada, Y. Kuge, T. Yamayoshi y H. Kuma, *Inor. Chim. Acta* 11, 253 (1974).
22. S. Yamada, H. Kuma y K. Yamanouchi, *Inorg. Chim. Acta* 10, 151 (1974).
23. S. Yamada, Y. Kuge y T. Yamayoshi, *Inorg. Chim. Acta* 9, 29 (1974).
24. S. Capasso, F. Giordano, C. Matha, L. Mazzarella y A. Ripamonte, *J. C. S. Dalton* 2228 (1974).
25. N. K. Dutt y A. K. Sen Gupta, *Z. Naturforsch* 30b, 769 (1975).
26. K. Nagano, H. Minoshita y Z. Tamura, *Chem. Phar. Bull. (Tokio)* 11, 999 (1963).
27. T. S. Khodashova, M. A. Porai-Koshits, B. Ya Rubinchik, L. A. Butman y G. U. Tsintsadze, *Koord. Khim.* 4, 1753 (1978); *Chem. Abs.* 90, 64878.

28. G. Vicentini, L. B. Zinner y Y. Shimizu, An. Acad. Bras. Cien. 50, 319 (1978); Chem. Abs. 90, 80178.
29. D. G. Batyr, V. N. Sheinker, A. D. Garnouskii, V. D. Brega, V. A. Chetverikova, V. E. Nirka, Yu. Ya. Karitonov y G. N. Marchenko, Koord. Khim. 4, 1835 (1978); Chem. Abs. 90, 94673.
30. O. F. Khodzhaev, T. A. Azizov y N. A. Parpiev, Zh. Neorg. Khim. 23, 2942 (1978); Chem. Abs. 90, 65917.
31. G. V. Tsintsadze, Z. O. Dzhavakhishul, I. R. Amiraslanov y A. N. Kurtashurli, Soobshch Akad. Nauk. Gruz. SSR 93, 57 (1979); Chem. Abs. 90, 213607.
32. N. E. Katz, Tesis doctoral, Fac. Bioq. Quim. Fcia., Univ. Nac. Tucumán, 1977 .
33. R. E. Clarke y P. C. Ford, Inorg. Chem. 9, 495 (1970).
34. P.C.Ford, D. P. Rudd, R. Gaunder y H. Taube, J. Am. Chem. Soc. 90, 1187 (1968).
35. D. J. Kenney, T. P. Flynn y J. B. Gallini, J. Inorg. Nucl. Chem. 20, 75 (1961).
36. H. E. Toma, J. M. Martins y E. Giesbrecht, J. C. S. Dalton 1610 (1978).
37. C. P. Koelsch y H. Gumprecht, J. Org. Chem. 23, 1603 (1958).
38. A. I. Vogel A text-book of Quantitative Inorganic Analysis, Second Edition, Longmans, Green and Co., London, England, 1958, pag. 646.
39. N. G. Del V. Moreno, N. E. Katz, J. A. Olabe y P. J. Aymonino, Inorg. Chím. Acta 35, 183 (1979).

40. J. M. Malin y R. C. Koch, *Inorg. Chem.* 17, 752 (1978)
41. H. E. Toma y J. M. Malin, *Inorg. Chem.* 12, 1039 (1973).
42. J. A. Olabe y P. J. Aymonino, *J. Inorg. Nucl. Chem.* 38, 2922 (1976).
43. K. Nagano, H. Kinoshita y A. Hirakawa, *Chem. Pharm. Bull. (Tokio)* 12, 1198 (1964).
44. M. Pâris, G. Thomas y J. C. Merlin, *Memoires Soc. Chim. (France) 5° Serie*, 707 (1961).
45. K. Nagano, H. Kinoshita y A. Hirakawa, *Chem. Pharm. Bull. (Tokio)* 12, 1207 (1964).
46. L. J. Bellamy, *The Infra-red Spectra of Complex Molecules*, pag. 174, Second Edition, Methuen & Co. Ltd., London, England, 1959.
47. Douville, Duval y Lecomte, *Bull. Soc. Chim. (France)* 9, 548 (1942).
48. M. Noji y Y. Kidani, *Bunseki Kagaku* 24, 545 (1975).
49. J. M. Malin, C. F. Schmidt y H. E. Toma, *Inorg. Chem.* 14, 2924 (1975).
50. F. Basolo y R. G. Pearson, *Mechanisms of Inorganic Reactions - A Study of Metal Complex in Solution*, Second Edition, John Wiley and Sons Inc. New York, USA, 1967.
51. F. J. C. Rosotti y H. Rosotti, *The determination of Stability Constants and other Equilibrium Constants in Solution*, Mc Graw-Hill Book Company Inc., New York, USA, 1961.
52. H. A. Laitinen, E. I. Onstott, J. C. Bailar Jr. and S. Swann Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 71, 1550 (1949).
53. N. C. Li y E. Doody, *J. Am. Chem. Soc.* 72, 1891 (1950).

54. H. B. Jonassen, R. Bruce Le Blanc y R. M. Morgan, J. Am. Chem. Soc. 72, 4968 (1950)
55. A. Albert, Biochem. J. 47, 531 (1950).
56. A. Albert, Biochem. J. 50, 690 (1952).
57. A. Albert, Nature 172, 201 (1953).
58. A. Albert, Experientia 9, 370 (1953).
59. Z. Tamura y K. Nagano, Chem. Pharm. Bull. (Tokio) 11, 793 (1963).
60. K. Nagano, H. Tsukahara, H. Kinoshita y Z. Tamura, Chem. Pharm. Bull. (Tokio) 11, 797 (1963).
61. K. Nagano, H. Kinoshita y Z. Tamura, Chem. Pharm. Bull. (Tokio) 11, 999 (1963).
62. H. Taube, Rates and Mechanisms of Substitution in Inorganic Complexes in Solution , Chem. Rev. 50, 69 (1952).
63. N. E. Katz, M. A. Blesa, J. A. Olabe y P. J. Aymonino, Inor. Chim. Acta Lett. 27, L65 (1978).
64. M. F. Perutz, Nature 228, 734 (1970).
65. M. Eigen, Z. Elektrochem. 64, 115 (1960).
66. M. Eigen y K. Tamon, Z. Elektrochem. 66, 93 (1962).
67. C. H. Langford y H. B. Gray, Ligand Substitution Processes , W. A. Benjamin, Inc. New York, 1965 .
68. T. W. Swaddle, Coord. Chem. Rev. 14, 217 (1974).
69. H. E. Toma y J. M. Malin, J. Am. Chem. Soc. 94, 4039 (1972).
70. Z. Bradić, M. Pribanic y S. Ašperger, J.C.S. Dalton 353 (1975).

71. D. Pavlović, D. Šutić y S. Ašperger, J. C. S. Dalton 2406 (1976).
72. M. J. Blandamer, J. Burgess y R. I. Haines, J. C. S. Dalton 244 (1978).
73. I. Murati, D. Pavlović, A. Šustra y S. Ašperger, J. C. S. Dalton 500 (1978).
74. T. R. Sullivan, D.R. Stranks, J. Burgess y R. I. Haines, J. C. S. Dalton 1460 (1977).
75. J. M. Lucie, D. R. Stranks y J. Burgess, J. C. S. Dalton 245 (1975).
76. M. A. Blesa, J. A. Olabe y P. J. Aymonino, J. C. S. Dalton 1196 (1976).
77. N. V. Hrepic y J. M. Malin, Inorg. Chem. 18, 409 (1979).
78. R. E. Shepherd y H. Taube, Inorg. Chem. 12, 1392 (1973).
79. M. A. Blesa y M. C. Geldstein, J. Inorg. Nucl. Chem. 39, 1644 (1977).
80. E. F. Caldin y H. P. Bennetto, J. Solution Chem. 2, 217 (1973).
81. H. S. Frank y W. Y. Wen, Disc. Faraday Soc. 24, 133 (1957).
82. G. Emschwiller, Compt. Rend. 238, 341 (1954).
83. N. E. Katz, M. A. Blesa, J. A. Olabe y P. J. Aymonino, J. Inorg. Nucl. Chem. 42, 581 (1980).
84. W. Haberditzl, K. D. Schleinitz y H. G. Bartel, Z. Naturforsch 23b, 1397 (1968).
85. E. J. Baran, A. Müller y N. Weinstock, An. Asoc. Quim. Argentina 59, 377 (1971).

86. A. P. Szecsy, S. S. Miller y A. Haim, *Inorg. Chim. Acta* 28, 189 (1978).
87. R. E. Shepherd, *J. Am. Chem. Soc.* 98, 3329 (1976).
88. J. H. Swinehart, *Coord. Chem. Rev.* 2, 385 (1967).
89. A. G. Fogg, A. H. Norbury y W. Moser, *J. Inorg. Nucl. Chem.* 28, 2753 (1966).
90. J. Legros, *J. Chim. Phys.* 61, 923 (1964).
91. E. B. Borghi, M. A. Blesa, P. J. Aymonino y J. A. Olabe, *J. Inorg. Nucl. Chem.* 43, 1848 (1981).
92. H. E. Toma, J. M. Malin y E. Giesbrecht, *Inorg. Chem.* 12, 2084 (1973).
93. C.R.C. Handbook of Chemistry and Physics, 51st Edition, Ed. R.C. Weast, Ph.D., Published by The Chemical Rubber Co. (1970-71).
94. P. Moore y R. G. Wilkins, *J. Chem. Soc.* 3454 (1964).
95. A. M. Zwickel y C. Creutz, *Inorg. Chem.* 10, 2395 (1971).
96. N. E. Katz, M. A. Blesa, J. A. Olabe y P. J. Aymonino, *J. C. S. Dalton* 1603 (1978).
97. M. A. Blesa y H. Taube, *Inorg. Chem.* 15, 1454 (1976).
98. A. A. Frost y R. G. Pearson, *Kinetics and Mechanism*, 1st edition, Wiley, New York, 1961.
99. G. C. Pedrosa, N. L. Hernández, N. E. Katz y M. Katz, *J. C. S. Dalton* 2297 (1980).
100. N. E. Katz, P. J. Aymonino, M. A. Blesa y J. A. Olabe, *Inorg. Chem.* 17, 556 (1978).
101. M. A. Blesa, R. Fernández Prini y J. A. Olabe (Resultados no publicados).

102. A. R. Garafalo and G. Davies, *Inorg. Chem.* 15, 1101 (1976).
103. H. E. Toma y J. M. Malin, *Inorg. Chem.* 12, 2080 (1973).
104. C. J. Ballhausen y H. B. Gray, *Inorg. Chem.* 2, 426 (1963).
105. L. Tosi y J. Danon, *Inorg. Chem.* 17, 150 (1964).
106. J. Lewis, R. J. Irving y G. Wilkinson, *J. Inorg. Nucl. Chem.* 7, 32 (1958).
107. W. P. Griffith, J. Lewis y G. Wilkinson, *J. Inorg. Nucl. Chem.* 7, 38 (1958).
108. K. W. Loach y T. A. Turney, *J. Inorg. Nucl. Chem.* 18, 179 (1961).
109. J. H. Swinehart y W. G. Schmidt, *Inorg. Chem.* 6, 232 (1967).
110. L. Cambi y L. Szegő; *Atti. Accad. Nazzi. Lincei* 5, 737 (1927) *Gazz. Chim. Ital.* 58, 64 (1928); *Chem Abs.* 22, 2722.
111. J. H. Swinehart y P. A. Rock, *Inorg. Chem.* 5, 573 (1966).
112. D. X. West, *J. Inorg. Nucl. Chem.* 29, 1163 (1967).
113. J. Měsek y H. Wendt, *Inorg. Chim. Acta* 3, 455 (1969).
114. A. G. Fogg, A. D. Jones y W. Moser, *J. Inorg. Nucl. Chem.* 28, 2428 (1966).
115. A. C. H. Rothera, *J. Physiol.* 491 (1908).
116. M. T. Beck, L. Dozsa y L. Szilassy, *J. Indian Chem. Soc.* 51, 6 (1974).
117. S. A. Puntarulo, A. H. Roy, P. J. Morando y M. A. Blesa, XV Sesiones Químicas Argentinas, Tucumán, Set. 1980.
118. P. A. Rock y J. H. Swinehart, *Inorg. Chem.* 5, 1078 (1966).

119. D. Mulvey y W. A. Waters, *J. C. S. Dalton* 951 (1975).
120. P. A. Stoeri y D. X. West, *J. Inorg. Nucl. Chem.* 36, 3883 (1974).
121. P. A. Stoeri y D. X. West, *J. Inorg. Nucl. Chem.* 36, 2347 (1974).
122. G. Scagliarini, *Atti. V Congr. Naz. Chim. Pure Appl.* (Rome) 1935, Parte 1, 546 (1936); *Chem. Abs.* 31, 3407.
123. M. Litter, *Farmacología Experimental y Clínica*, Sexta edición, El Ateneo, Buenos Aires 1980 .
124. E. Kun, *Selected Aspects of Sulphur Metabolism, en Metabolic Pathways*, Third Edition Vol. III, D. M. Greenberg Ed., Academic Press, New York, USA (1969).
125. J. S. Fruton y S. Simonds, *General Biochemistry*, Second Edition, John Willey & Son Inc., New York, USA 1958 .
126. I. M. Kolthoff y P. E. Toren, *J. Am. Chem. Soc.* 75, 1197 (1953).
127. J. D. W. van Voorst y P. Hemmerich, *J. Chem. Phys.* 45, 3914 (1966).
128. A. Lehninger, *Biochemistry*, Worth Publishers, New York, USA 1973 .
129. L. A. Gentil, J. A. Olabe, E. J. Baran y P. J. Aymonino, *J. Thermal Anal.* 7, 279 (1975).
130. J. A. Olabe, L. A. Gentil, E. J. Baran y P. J. Aymonino, *Monatsh Chemie* 106, 941 (1975).
131. H. E. Toma, E. Giesbercht, J. M. Malin y E. Fluck, *Inorg. Chim. Acta* 14, 11 (1975).
132. P. J. Aymonino, M. A. Blesa, J. A. Olabe y E. Frank, *Z. Naturforsch* 31b, 1532 (1976).