



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**“ESTUDIO DE REACTIVIDAD DE COMPLEJOS DE COBRE CON SIMETRÍA C_2
DERIVADOS DE LIGANTES DIAZABICÍCLICOS CON SUSTITUYENTES
BENCIMIDAZOILO”**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA:

Q. TANIA IVONNE BENÍTEZ PÁEZ

Tutor: **Dr. Ivan Castillo Pérez**

Instituto de Química, UNAM

México D.F, Agosto 2015

Jurado asignado

Presidente	Dr. Hugo Torrens Miquel	FQ, UNAM
Vocal	Dra. Laura María Gasque Silva	FQ, UNAM
Vocal	Dr. Miguel Ángel Muñoz Hernández	CIQ, UAEM
Vocal	Dra. Marcela Ayala Aceves	IBT, UNAM
Secretario	Dr. David Morales Morales	IQ, UNAM

Este trabajo se realizó en el laboratorio 4-C del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Ivan Castillo Pérez. Este fue presentado en el congreso QUIMIUNAM 2015 y en el SIMPOSIO INTERNO DEL INSTITUTO DE QUÍMICA 2015.

Tutor: Dr. Ivan Castillo Pérez

Sustentante: Q. Tania Ivonne Benítez Páez

A la razón de mi existencia y felicidad, mi familia.

Ana, Alma, Iván, Tamara, Emelia y Saraín

Agradecimientos

A la UNAM por ofrecer gratuitamente una formación de calidad y por permitirme ser orgullosamente universitaria.

A CONACYT por la beca otorgada (294768) y el aporte financiero mediante el proyecto 151837.

Al Dr. Ivan Castillo por su invaluable asesoría y por permitirme ser parte de su equipo de investigación.

Al Dr. Víctor Ugalde por la asesoría y el equipo necesario para el estudio electroquímico.

Al jurado asignado por el tiempo dedicado y las observaciones realizadas que contribuyeron a la mejoría del presente.

Al personal técnico del Instituto de Química: M. en C. Virginia Gómez (Resonancia Paramagnética Electrónica), Q. Ma. de la Paz Orta (Análisis Elemental), M. en C. Lucero Ríos, Ing. Q. Luis Velasco y Dr. Javier Pérez (Espectrometría de Masas), Q.F.B. Rocío Patiño (Espectroscopía IR) y M. en C. Simón Hernández (Difracción de Rayos X de monocristal) por el apoyo brindado.

A mis compañeros del laboratorio 4-C: Brenda Sánchez, Carolina Neira, Carlos Reyes, Edmundo Guzmán, Elvis Robles y Erick Ramírez por la convivencia, el apoyo, y los comentarios acerca de este trabajo.

A mi madre (Ana Ma. Páez), mi tía (Alma Rosa Páez) y a mi hermano (Iván Benítez) por su invaluable e incondicional apoyo.

A Tamara por su responsabilidad y excelente desempeño en el colegio lo cual me permite dedicar tiempo a mi superación académica.

Abreviaturas

Å	Angstrom (10^{-10} m)
μ	Ligante puente
η	Hapticidad
°C	Grados Centígrados
CH ₃ CN	Acetonitrilo
CuCl ₂ ·2H ₂ O	Cloruro de cobre dihidratado
$E_{1/2}$	Potencial de media onda
E_{pa}	Potencial de pico anódico
E_{pc}	Potencial de pico catódico
Et ₃ N	Trietilamina
ESI-MS	Espectrometría de Masas por ionización por electrospray
FAB ⁺ -MS	Espectrometría de Masas por bombardeo de átomos rápidos
IE-MS	Espectrometría de Masas por impacto electrónico
IR	Espectroscopía de Infrarrojo
<i>I</i>	Intensidad de corriente
K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
LBz	(1S,4S)-2,5-bis(2-metilbenzimidazol)-diazabicyclo[2.2.1]heptano
m/z	Relación masa-carga
p.f.	Punto de fusión
RPE	Resonancia Paramagnética Electrónica
V	Voltios

Índice

1. Introducción	8
2. Antecedentes	11
2.1 Generalidades sobre cobre	12
2.2 Cuproproteínas	13
2.3 Cuproproteínas tipo 3	15
2.4. Modelos biomiméticos análogos a Tirosinasa	16
2.5. Modelos biomiméticos análogos a Catecol oxidasa	24
2.6. Modelos biomiméticos análogos a Metano monooxigenasa	29
2.7. Ligantes inspirados en la Histidina	33
3. Objetivos	40
4. Hipótesis	42
5. Resultados y Discusión	44
5.1 Síntesis de complejos de cobre(II)	45
5.2 Reactividad de complejos de cobre(II) frente a naftoles y fenoles	55
5.3 Reactividad de complejos de cobre(II) frente a tiofenol	56
5.4 Estudio electroquímico del Complejo Ac	60

6. Conclusiones	62
7. Parte experimental	64
7.1 Condiciones generales	65
7.2 Síntesis de complejos de cobre(II)	67
7.2.1 [(LBz)Cu ₂ (μ-OH)(H ₂ O)(Cl) ₃] \cdot 2H ₂ O (pp. 1)	68
7.2.2 [(LBz)Cu ₃ (μ-O)Li(H ₂ O) ₂ Cl ₅] \cdot CH ₃ CN \cdot H ₂ O (sol. 1)	68
7.2.3 (sol. 2)	68
7.2.4 [(LBz)Cu ₂ (μ-OH)LiCl ₄] (pp. 3)	68
7.2.5 (sol. 3)	69
7.2.6 [(LBz)Cu ₂ (μ-OH)(H ₂ O)Cl ₃] \cdot H ₂ O \cdot CH ₃ CH ₂ OH (pp. 4)	69
7.3 Reactividad de complejos de cobre(II) frente a naftoles y fenoles	69
7.4 Reactividad de complejos de cobre(II) frente a tiofenol	70
7.4.1 [(LBz)Cu ₂ (SC ₆ H ₅) ₂] \cdot 2CH ₃ OH	70
8. Referencias	71
9. Apéndice	76
10. Anexo cristalográfico	90

1. Introducción

El hecho de que en los seres vivos predominen básicamente los elementos carbono, hidrógeno, nitrógeno y oxígeno, creó la idea de que sólo los compuestos orgánicos son esenciales para los seres vivos y que los elementos y compuestos inorgánicos no tienen un papel relevante en los procesos vitales. Es por esto que la química bioinorgánica estudia la función de los elementos y compuestos inorgánicos en los sistemas biológicos. Esta disciplina incluye también el estudio de modelos inorgánicos o biomiméticos que imitan el comportamiento de las metaloproteínas o enzimas.

Las enzimas son catalizadores de naturaleza proteíca que regulan la velocidad a la cual se realizan las reacciones metabólicas en los organismos vivos. A diferencia de un catalizador inorgánico que interviene en numerosas reacciones, las enzimas habitualmente solo catalizan un tipo de reacción o sólo una reacción determinada, presentan un alto grado de especificidad por sus sustratos que en general actúan exclusivamente sobre sustancias que tienen una configuración precisa, y funcionan en disoluciones acuosas bajo condiciones moderadas de temperatura y pH.^{1}

El cobre está presente en gran número de enzimas, muchas de ellas involucradas en transporte de electrones, activación de oxígeno y de moléculas pequeñas como óxidos de nitrógeno, metano y monóxido de carbono, e incluso en algunos invertebrados se encarga del transporte de oxígeno.^{2} En general, a las

enzimas cuyo funcionamiento depende de un metal se les conoce como metaloenzimas, estando entre ellas las dependientes de cobre.

Recientemente la química inorgánica ha orientado sus investigaciones hacia el estudio del comportamiento de ciertas especies inorgánicas en los seres vivos mediante el uso de modelos biomiméticos cuyo objetivo principal es obtener una idea más clara del funcionamiento in vivo de sistemas biológicos complejos a partir del análisis in vitro de sistemas más simples. Es importante destacar que la aplicación de modelos biomiméticos ha adquirido gran relevancia para favorecer el desarrollo de varias ramas de la ciencia y la tecnología como la medicina, la farmacología, la ecología y la industria, entre otras.

2. Antecedentes

2.1. Generalidades sobre Cobre

Aproximadamente 5×10^{-3} % de la corteza terrestre está formada por cobre. Éste se encuentra comúnmente en forma catiónica en compuestos inorgánicos; los más abundantes son óxidos, sulfuros y carbonatos.^{2}

El cobre se encuentra en la primera serie de los metales de transición, lo que involucra el llenado de los orbitales $3d$. Los estados de oxidación más comunes en los que se encuentra dicho elemento son Cu^+ y Cu^{2+} . Los números de coordinación más frecuentes para complejos de Cu^+ son 2, 3 ó 4 con geometría lineal, trigonal plana y tetraédrica, respectivamente. Por otro lado, el Cu^{2+} prefiere formar complejos con número de coordinación 4, 5 ó 6, con arreglos cuadrado plano ó tetraedro distorsionado, bipirámide trigonal o pirámide de base cuadrada, y octaedro distorsionado debido al efecto Jahn-Teller, respectivamente.^{2,3}

2.2. Cuproproteínas

El cobre en forma catiónica (Cu^+ y Cu^{2+}) es esencial para diversos tipos de organismos vivos como animales, bacterias, hongos y plantas para la síntesis de metaloenzimas denominadas cuproproteínas. Estas son metaloenzimas que contienen uno o más iones de cobre como grupo prostético y son importantes en muchos seres vivos; gracias a sus núcleos de cobre altamente reactivos desde el punto de vista redox, participan con frecuencia en procesos de óxido-reducción, así como en el transporte de oxígeno. Por ejemplo, la hemocianina está encargada del transporte de oxígeno en la sangre de moluscos y crustáceos, y a diferencia de la hemoglobina contiene cobre en vez de hierro. A su vez, las plantas sintetizan la plastocianina también dependiente de cobre, la cual promueve la síntesis de clorofila.^{2,3}

En las cuproproteínas se encuentran tres tipos de centros de cobre, que de acuerdo a su espectroscopía UV-visible y de Resonancia Paramagnética Electrónica (RPE), así como al ambiente de coordinación del centro metálico se clasifican como (Figura 1):

Tipo 1.- Los iones de cobre tipo 1 normalmente presentan una geometría tetraédrica distorsionada coordinándose a tres donadores fuertes, una cisteína y dos histidinas, y a un ligante débil como azufre de metionina o un ligante donador por nitrógeno u oxígeno. También son llamadas proteínas azules ya que presentan

una intensa banda de absorción óptica ($\lambda_{\max} \sim 600 \text{ nm}$; $\epsilon > 3,000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$); en RPE exhiben un pequeño desdoblamiento hiperfino en la región g_{II} .

Tipo 2.- Los centros tipo 2 muestran típicamente una geometría cuadrada plana o tetragonal alrededor del cobre con ligantes con nitrógeno u oxígeno. Presentan un débil espectro de absorción, por lo que en general son prácticamente incoloros; en RPE exhiben un espectro característico para complejos tetragonales de Cu^{2+} .

Tipo 3.- Los centros de tipo 3 son bimetalícos, usualmente cada cobre está coordinado por tres histidinas y un ligante puente con oxígeno tal como el grupo hidroxilo. Presentan fuerte absorción en UV cercano ($\lambda_{\max} \sim 300 \text{ nm}$); en RPE no son activos debido al acoplamiento antiferromagnético entre los dos iones Cu^{2+} .^{3}

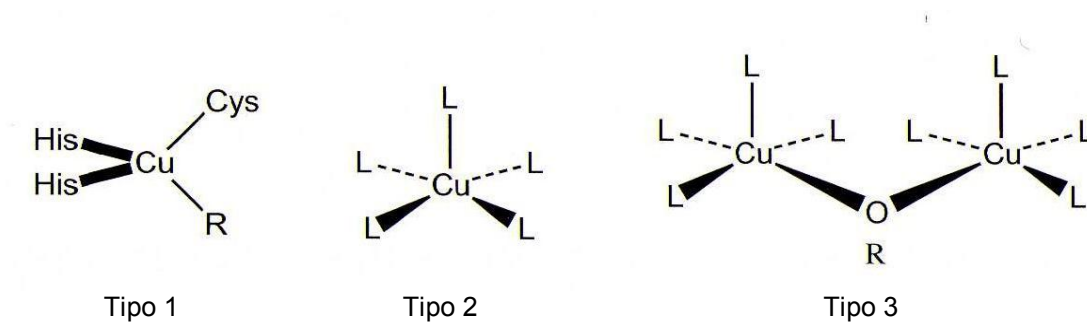


Figura 1. Clasificación de los centros de cobre en la cuproproteínas.

2.3. Cuproproteínas tipo 3

Las cuproproteínas tipo 3 más conocidas se encuentran presentes en algunas enzimas transportadoras de oxígeno, como la hemocianina y en algunas oxidasas como la tirosinasa, la catecol oxidasa y la metano monooxigenasa.

Una herramienta poderosa para obtener información mecanística acerca de las transformaciones bioquímicas catalizadas por metaloenzimas, es el estudio de modelos relativamente sencillos que imiten la estructura del sitio activo de su análogo biológico. Es por esto que se han sintetizado sistemas modelo binucleares de cobre y se han investigado con respecto a su reactividad frente a sustratos orgánicos. En este contexto, se han observado tres tipos de coordinación de dioxígeno frente a sistemas binucleares de cobre (Figura 2).^{4}

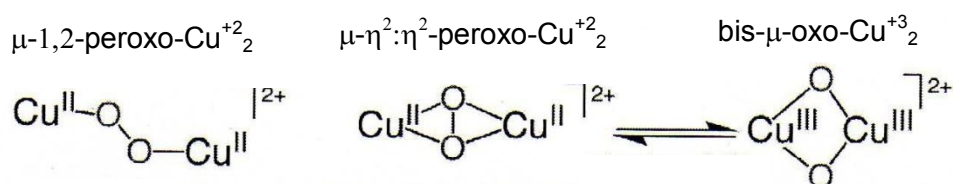


Figura 2. Geometrías de coordinación de los intermediarios reactivos cobre-oxígeno.

2.4 Modelos biomiméticos análogos de la Tirosinasa

La tirosinasa cataliza la hidroxilación y la subsecuente oxidación de tirosina a dopaquinona (Figura 3), lo cual constituye el primer paso en la biosíntesis de melanina. El sitio activo de la tirosinasa está compuesto por un centro de cobre binuclear (tipo 3) con cada átomo de cobre coordinado a tres histidinas.^{5}

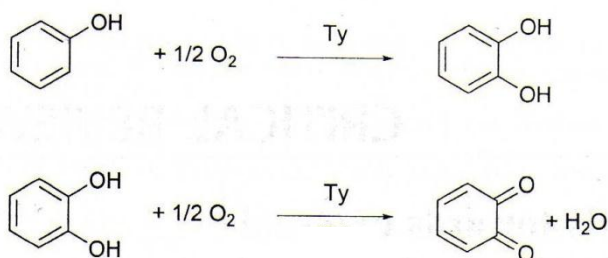


Figura 3. Hidroxilación (arriba) y oxidación (abajo) mediada por la tirosinasa (Ty).

Los primeros ejemplos de reacciones biomiméticas de oxigenación mediadas por centros bimetalicos de cobre mostraron la hidroxilación intramolecular del ligante. La primera evidencia sobre este tipo de reactividad fue encontrada por Karlin *et al.* para el sistema Cu₂(XYL).^{6} Comenzando por la estructura de coordinación tipo $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2\text{-peroxo-Cu}^{+2}_2$, el anillo aromático del ligante XYL se oxigena originando la estructura $\mu\text{-fenoxo-}\mu\text{-hidroxo}$ (Figura 4).

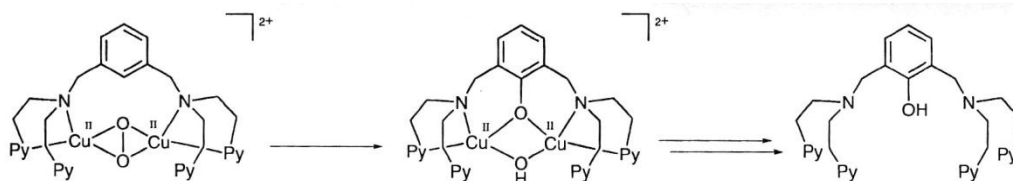


Figura 4. Sistema Cu₂(XYL) reportado por Karlin y colaboradores.

Posteriormente Tolman y colaboradores comprobaron una hidroxilación intramolecular similar, basada en la estructura bis- μ -oxo- Cu^{+3}_2 (Figura 5).^{7}

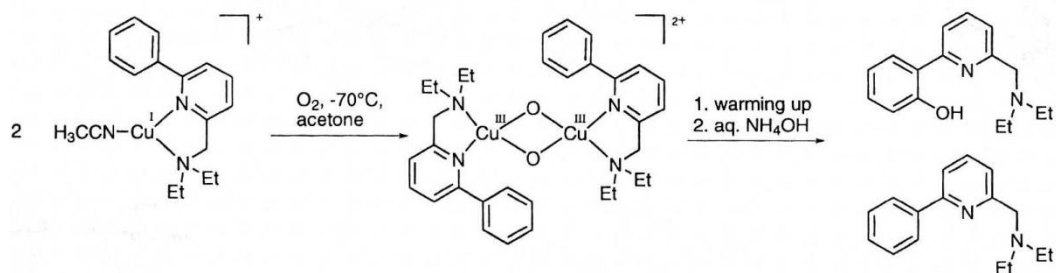


Figura 5. Complejo bis- μ -oxo- Cu^{+3}_2 soportado por el ligante 2-(dietilaminometil)-6-fenilpiridina reportado por Tolman y colaboradores.

Uno de los primeros modelos mediados por cobre para la conversión selectiva de sustratos fenólicos externos al correspondiente *o*-difenol fue descubierto en 1996 por Casella y Monzani.^{8} Para ello, complejos de Cu^+ con diferentes ligantes con grupos bencimidazol se hicieron reaccionar con la sal 4-hidroxibenzoato de tetra-*n*-butilamonio y dioxígeno, generando el catecol correspondiente. El complejo de dicobre(I) con el ligante puente *m*-xileno más flexible L-66, mostró el mayor rendimiento de *o*-difenol (~37%). Posteriormente, en el año 2000, se logró identificar al intermediario reactivo μ - η^2 : η^2 -peroxo- Cu^{2+}_2 (Figura 6).^{9} $\text{Cu}^+_2\text{L66}$ representa la primer molécula pequeña inspirada en la tirosinasa que forma un aducto dioxígeno estable y regula la *o*-hidroxilación de fenolatos externos.

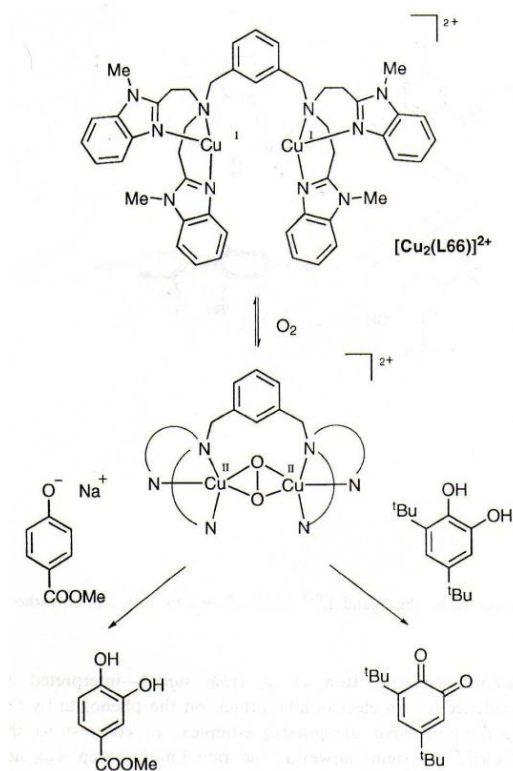


Figura 6. Reactividad del complejo $\text{Cu}^+ \text{L66}$ frente a dioxígeno y la subsecuente reacción con sustratos externos reportada por Casella y colaboradores.

La primer monooxigenación de un fenolato externo vía un intermediario bis- μ -oxo fue observada en el sistema $\text{Cu}^+ \text{DBED}$ por Stack y colaboradores en el año 2005.^{10} La oxigenación del complejo precursor de Cu^+ a -120°C en 2-metiltetrahidrofurano en primera instancia origina la formación del complejo μ - η^2 : η^2 -peroxo- Cu^{+2}_2 . Sin embargo, la adición del sustrato 2,4-di-terbutilfenolato de sodio a -120°C induce la ruptura del enlace O-O y la coordinación simultánea del fenolato a la especie resultante bis- μ -oxo- Cu^{+3}_2 . Después de calentar y agregar ácido, se obtiene una mezcla (1:1) del catecol y la quinona correspondientes con un rendimiento del 30% cada uno (Figura 7).

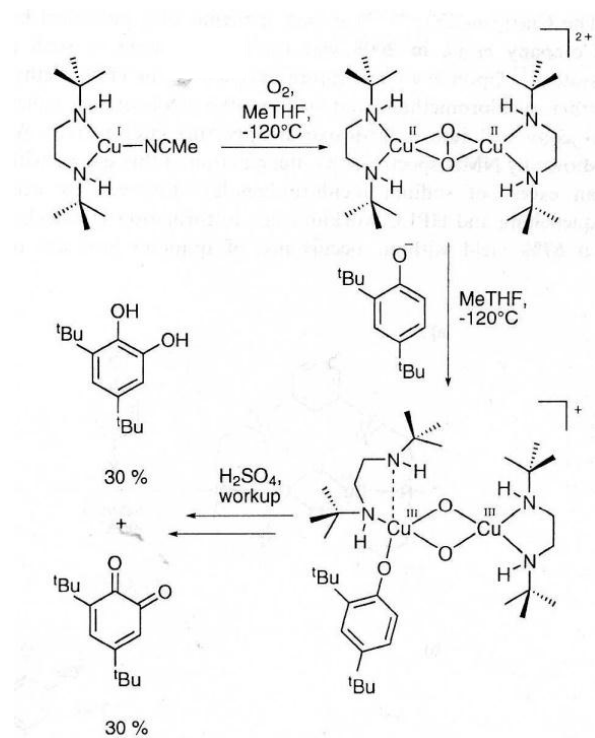


Figura 7. Reactividad del complejo Cu^{I} DBED frente a O_2 y fenolato externo, establecida por Stack y colaboradores.

En 2008 Company *et al.* reportaron la actividad monooxigenasa del sistema $\text{Cu}^+_{2}(\text{m-XYL}^{\text{MeAN}})$.^{11} En la oxigenación a baja temperatura en THF, dietiléter, diclorometano o acetona, el complejo bimetálico de Cu^+ se convierte al intermediario bis- μ -oxo- Cu^{+3}_2 . La reacción de estas especies frente a exceso de *p*-clorofenolato de sodio seguida de la adición de ácido genera el catecol correspondiente con 67% de rendimiento, sin observarse la formación de la quinona (Figura 8). En consecuencia, este sistema no es solamente un ejemplo de la eficiente hidroxilación de fenolato vía la especie bis- μ -oxo- Cu^{+3}_2 , sino que es el primer modelo que media la formación selectiva de catecol.

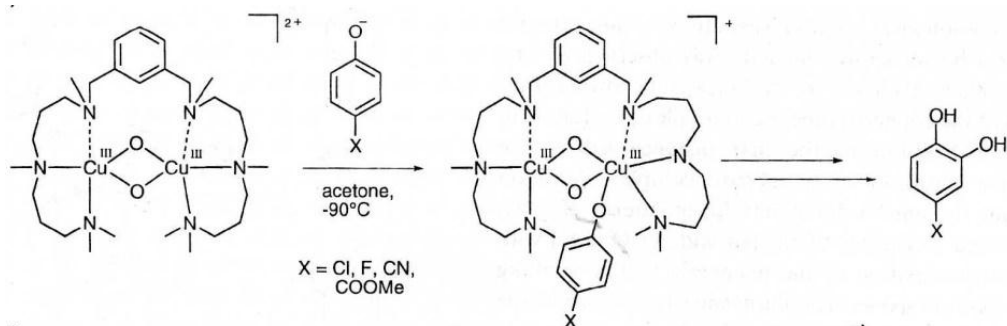


Figura 8. Reactividad del intermediario bis- μ -oxo- Cu^{+3}_2 con el ligante ($m\text{-XYL}^{\text{MeAN}}$) reportada por Company *et al.*

Un modelo más eficiente para la hidroxilación de fenolatos vía el intermediario bis- μ -oxo- Cu^{+3}_2 fue el observado para el sistema $\text{Cu}^+(\text{}^2\text{L})$ por Herres-Pawlis, Stack y colaboradores en 2009.^{12} La oxigenación del complejo de Cu^+ con el ligante híbrido permetilado-amina-guanidina ($\text{}^2\text{L}$) a baja temperatura en disolventes apróticos polares origina la formación del intermediario bis- μ -oxo. Después de agregar exceso de 2,4-di-terbutilfenolato se aísla el catecol correspondiente en un 95% de rendimiento con respecto a la cantidad del complejo bimetalico de cobre (Figura 9).

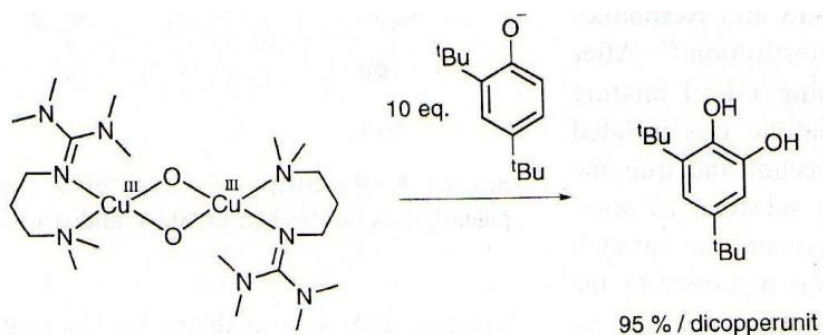


Figura 9. Reactividad del análogo al complejo $\text{Cu}^+(\text{}^2\text{L})$ establecida por Herres-Pawlis.

Un reto adicional en la química modelo de la tirosinasa ha sido el diseño de complejos de cobre que lleven a cabo la monooxigenación de sustratos fenólicos externos de manera catalítica. Esto implica que el sistema sea capaz de mediar ambos pasos, la *o*-hidroxilación de fenoles y la subsecuente oxidación a la *o*-quinona. El primer modelo relevante fue el sistema $\text{Cu}^+_2(\text{BiPh}(\text{impy})_2)$ publicado por Réglier *et al.* en 1990.^{13} El complejo precursor binuclear de Cu^+ mostró ser capaz de mediar la conversión catalítica de 2,4-di-terbutilfenol (DTBP-H) a 3,5-di-terbutil-*o*-quinona (DTBQ), (Figura 10).

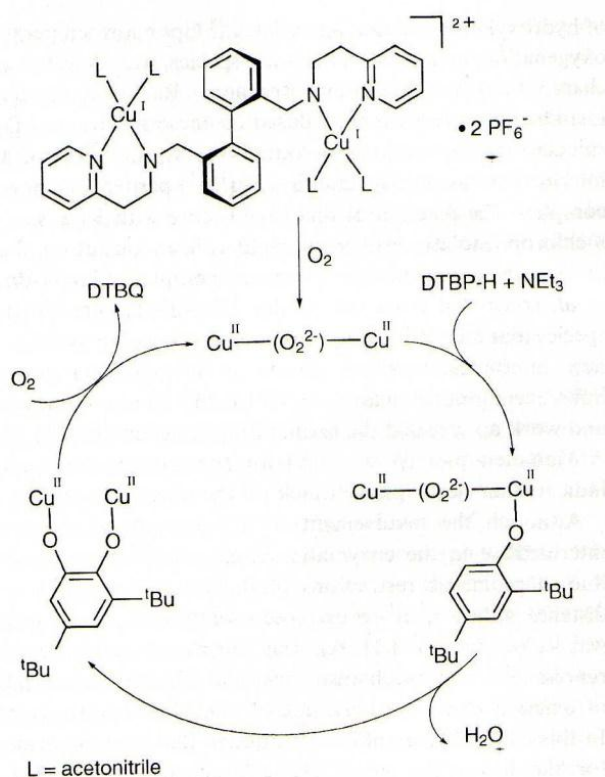


Figura 10. Actividad catalítica monofenolasa de $\text{Cu}^+_2(\text{BiPh}(\text{impy})_2)$ con DTBP-H en presencia de NEt_3 reportada por Réglier *et al.*

Poco después Casella y colaboradores describieron el sistema binuclear de Cu^+ auxiliado por el ligante L66 mostrando la oxigenación catalítica del fenolato a la *o*-quinona.^{14} Como ya se mencionó, este complejo es capaz de mediar la hidroxilación estequiométrica de carbometoxifenolato a carbometoxicatecol. Además, el complejo $\text{Cu}^+_2\text{L66}$ demostró la oxigenación catalítica del sustrato 2,4-di-terbutilfenolato de sodio (NaDTBP) hacia DTBQ. Un buen rendimiento de quinona se observó de la reacción de NaDTBP con $\text{Cu}^+_2\text{L66}$ en una proporción molar 1.5:1.0 bajo atmósfera de oxígeno en acetonitrilo por 3 minutos. Subsecuentemente se adicionó ácido y se confirmó la obtención de quinona como producto mayoritario (Figura 11).

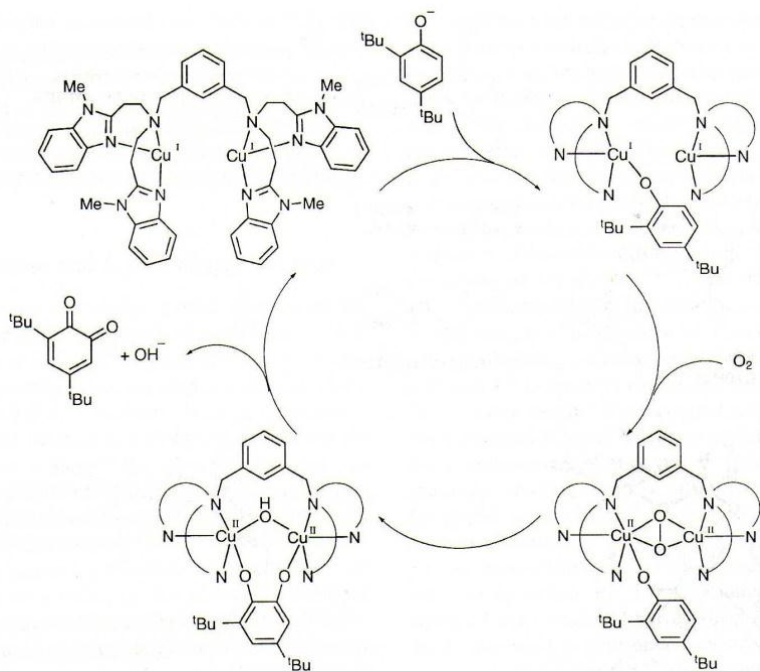


Figura 11. Ciclo catalítico para la reacción de $\text{Cu}^+_2\text{L66}$ con NaDTBP propuesto por Casella y colaboradores.

Recientemente el sistema $\text{Cu}^+\text{L1}$ fue publicado por Tuzcek, donde L1 representa al análogo mononucleante del ligante $\text{BiPh}(\text{impy})_2$ (Figura 12). Este sistema constituye el primer modelo catalítico inspirado en la tirosinasa basado en un complejo mononuclear de cobre(I).^{15} Haciendo reaccionar una disolución 20 μM de $[\text{Cu}^+\text{L1}(\text{NEt}_3)(\text{DTBP})]$ o $[\text{Cu}^+\text{L1}(\text{CH}_3\text{CN})_2]^+$, respectivamente, con oxígeno molecular en presencia de 50 eq. de DTBP-H y 100 eq. de trietilamina (NEt_3), se demuestra la generación catalítica de DTBQ, Figura 12.

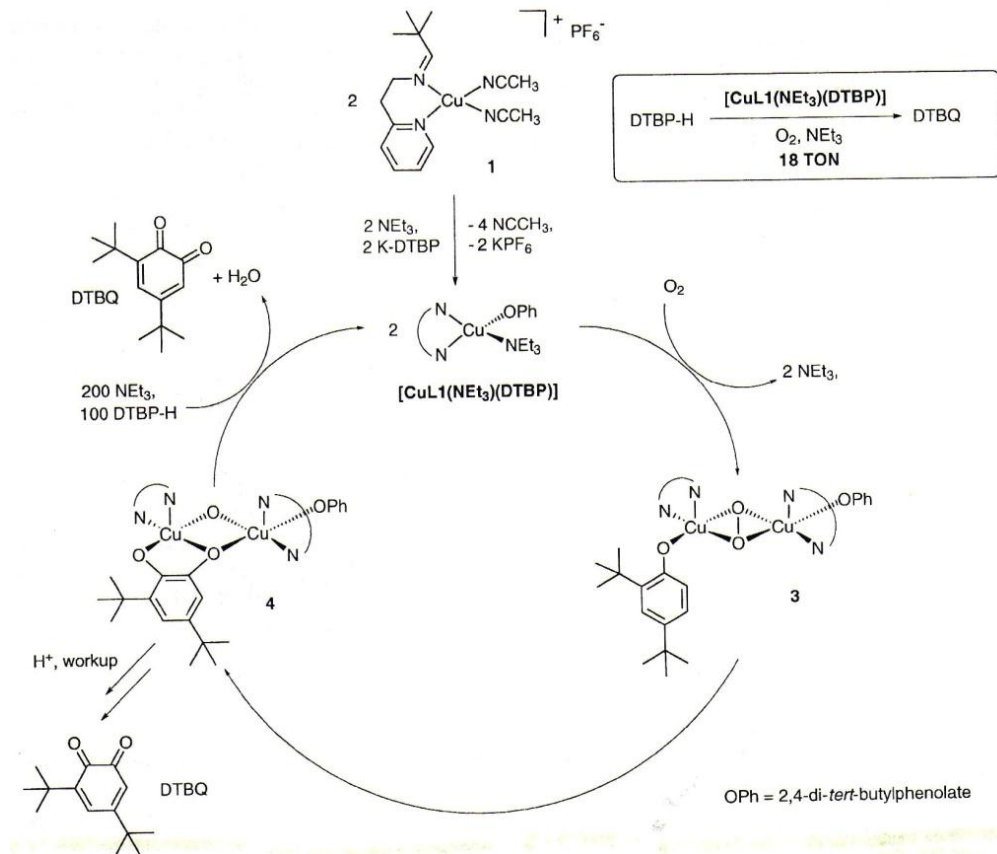


Figura 12. Mecanismo propuesto por Tuzcek y colaboradores para la conversión catalítica de DTBP-H a DTBQ mediado por $\text{Cu}^+\text{L1}$.

2.5 Modelos biomiméticos análogos de la Catecol oxidasa

La catecol oxidasa pertenece, como la tirosinasa, a las enzimas polifenol oxidasas, las cuales oxidan compuestos fenólicos en presencia de dioxígeno a las quinonas correspondientes. Mientras la tirosinasa cataliza la hidroxilación de tirosina a dopa y la oxidación de dopa a dopaquinona, la catecol oxidasa exclusivamente cataliza la oxidación de catecoles a quinonas sin actuar sobre la tirosina (Figura 13).^{16,17}

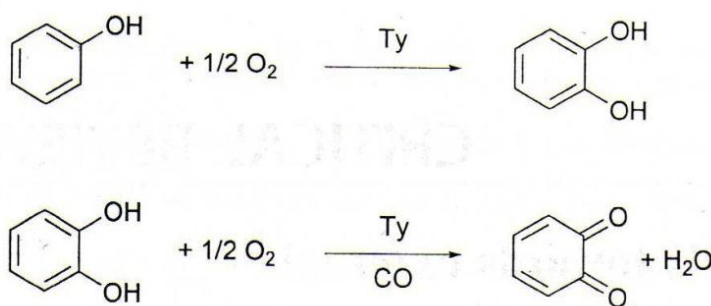


Figura 13. Hidroxilación (arriba) y oxidación (abajo) mediada por la tirosinasa (Ty). La última reacción también es catalizada por la enzima catecol oxidasa (CO).

Esta reacción es de gran importancia en el diagnóstico médico para la determinación de las catecolaminas hormonalmente activas adrenalina, noradrenalina y dopa. La oxidación del sustrato en presencia de polifenol oxidasa origina reacciones secundarias (formación de melanina), lo que causa la coloración café en plantas lesionadas.

Las estructuras de las formas oxidada y reducida de la catecol oxidasa extraída del camote, fueron determinadas mediante cristalografía de rayos X. La enzima consiste en un centro binuclear de cobre coordinado por tres histidinas. En la forma oxidada de la enzima, los dos átomos de cobre(II) están puenteados por un grupo hidróxido como el cuarto ligante de la geometría de pirámide trigonal.^{16,17}

La capacidad de los complejos de cobre para oxidar fenoles y catecoles ha sido conocida desde varios años atrás. En 1964 Grinstead reportó la oxidación de 3,5-diterbutilcatecol a 3,5-diterbutil-*o*-benzoquinona en presencia de 1% de cloruro de cobre(II) en metanol con un rendimiento del 55%.^{18}

En 1974, Thuji y Takayanagi reportaron la escisión oxidativa de catecol en presencia de dioxígeno y cloruro de cobre(I) en disolución acuosa, originando la formación del ácido-*cis,cis*-mucónico.^{19}

Rogić y Demmin también estudiaron la oxidación de catecol por cloruro de cobre(I) y dioxígeno en varias mezclas de disolventes. Las reacciones se realizaron en piridina con 5 equivalentes de alcohol (metanol, etanol, *i*-propanol o *n*-butanol). Dependiendo de las condiciones de reacción, se obtenían ácido mucónico o sus derivados monoalquil ester como productos. Sin embargo, en presencia de diclorobis(piridina)cobre(II) en piridina/metanol bajo dioxígeno se aisló 4,5-dimetoxi-1,2-benzoquinona como producto de reacción.^{20}

Uno de los primeros estudios mecanísticos sobre la oxidación de catecoles catalizada por complejos de cobre(II) fue presentado por Lintvedt y Thuruya en 1978. En el estudio cinético de la reacción de 3,5-diterbutilcatecol catalizada por el complejo bis(1-fenil-1,3,5-hexanotriolato) Cu^{+2}_2 en presencia de dioxígeno, los autores muestran que la reacción es de primer orden con respecto al sustrato y de segundo orden con respecto a Cu^{+2} , por lo que proponen a la especie dicobre-catecolato como el intermediario reactivo involucrado en el paso determinante de la reacción.^{21}

Posteriormente en 1980, Oishi *et al.* reportaron que los complejos dinucleares de cobre(II) presentan mayor actividad frente a la oxidación de 3,5-diterbutilcatecol en comparación con sus análogos mononucleares, lo que confirmó la hipótesis de Lintvedt y Thuruya sobre la formación del intermediario dicobre-catecolato en el proceso catalítico. Otra conclusión relevante fue que la actividad catecolasa de los complejos dinucleares de cobre(II) parecía depender de la distancia entre los metales, ya que los complejos en los que la distancia Cu-Cu se consideraba mayor a 5 Å mostraron muy baja actividad catalítica. Por lo tanto, los autores proponen que la actividad catecolasa está regulada por efectos estéricos entre el centro dicobre(II) y el sustrato.^{22}

En 1985 Karlin y colaboradores confirmaron la hipótesis sobre la formación del intermediario dicobre-catecolato mediante la obtención de cristales del aducto tetraclorocatecol (TCC) con el complejo bimetalico de Cu^{+2} con el ligante 2,6-bis(N,N-bis(2-metilpiridil)aminometil)-fenol (LOH), (Figura 14).^{23}

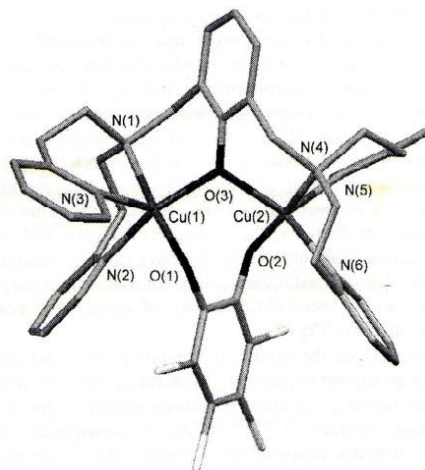


Figura 14. Estructura cristalina del complejo cationico $[\text{Cu}_2(\text{LO}^-)(\text{TCC})]^+$ reportado por Karlin y colaboradores (distancia Cu-Cu 3.248(2) Å).

Otro estudio mecanístico interesante fue realizado en 1991 por Demmin, Swerdloff y Rogić, quienes plantearon los siguientes pasos como los principales en el proceso catalítico: (i) formación del intermediario dicobre(II)-catecolato; (ii) transferencia electrónica del anillo aromático hacia dos centros de Cu^{+2} , resultando en la formación de *o*-benzoquinona y dos centros de Cu^+ ; (iii) reacción irreversible de la especie generada de Cu^+ con dioxígeno, resultando en el aducto cobre(II)-dioxígeno y (iv) la reacción de éste aducto con catecol, dando pie a la regeneración del intermediario dicobre(II)-catecolato y la formación de agua como subproducto.^{24}

Varios estudios mecanísticos detallados sobre la actividad catecolasa de una serie de complejos de cobre(II) han sido realizados por Casella y colaboradores, quienes reportan que la reacción catalítica procede vía un mecanismo bifásico en el cual una rápida reacción estequiométrica entre el centro dinuclear de Cu^{+2} y el sustrato (catecol) es seguida por una reacción catalítica lenta. Así mismo han agrupado diferentes mecanismos propuestos para la actividad catecolasa de complejos bimetálicos de Cu^{+2} (Figura 15).^{25}

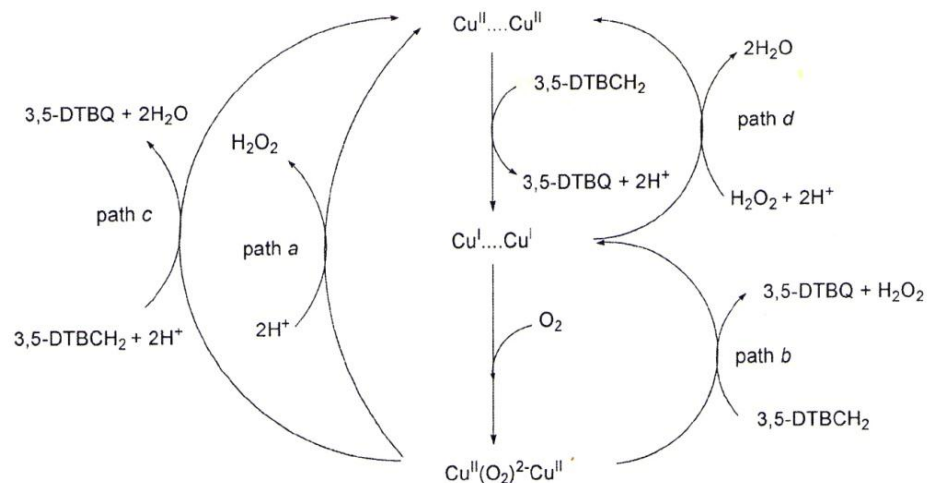


Figura 15. Posibles vías de reacción para la oxidación de catecol catalizada por complejos dinucleares de Cu^{+2} propuestas por Casella y colaboradores.

2.6 Modelos biomiméticos análogos de la Metano monooxigenasa

En la naturaleza, las metaloenzimas llamadas metano monooxigenasas (MMOs) llevan a cabo la conversión directa de metano a metanol a temperatura ambiente.^{26} Existen dos tipos de MMO: la metano monooxigenasa soluble (sMMO) es expresada por varios tipos de metanótrofos bajo condiciones limitadas de cobre y oxida metano con un centro catalítico de dihierro bien caracterizado.^{27} La metano monooxigenasa insoluble (pMMO) es una metaloenzima integral de la membrana producida por todos los metanótrofos y está compuesta por tres subunidades, pmoA, pmoB y pmoC, en un arreglo trimérico $\alpha_3\beta_3\gamma_3$.^{26} A pesar de numerosos estudios y de la disponibilidad de dos estructuras cristalinas, la composición metálica y la ubicación del sitio activo de la pMMO no han sido plenamente establecidos.

Diversos investigadores han intentado imitar la actividad catalítica de la pMMO sintetizando catalizadores de cobre activados por oxígeno. En dichos estudios se plantearon varias opciones como posible sitio activo de la metano monooxigenasa, tales como centros trimetálicos, bimetálicos y monometálicos de cobre. Sin embargo, se propuso como mejor candidato para la hidroxilación catalítica de metano en pMMO a un sitio activo con dos átomos de cobre y dioxígeno (Figura 16).^{28}

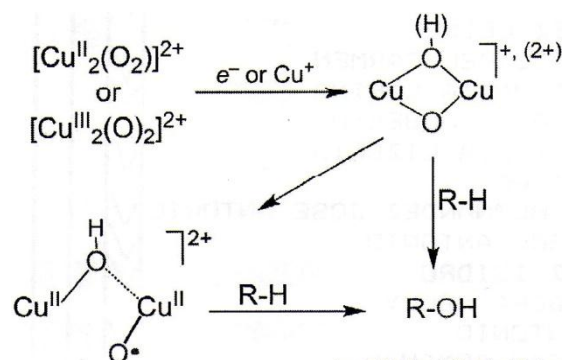


Figura 16. Especies más favorecidas para llevar a cabo la activación del enlace C-H.

En 2005 Schoonheydt *et al.* reportaron que la zeolita Cu-ZSM-5 activada con dioxígeno llevan a cabo la conversión de metano a metanol a temperatura relativamente baja (100°C) con una selectividad >98%.^{29} En 2009, realizando estudios más detallados por espectroscopía Raman resonante, UV-vis y cálculos teóricos se definió la geometría y la estructura electrónica del sitio activo de la zeolita activada con oxígeno como un centro angular mono- μ -oxo dicúprico de tipo $[\text{Cu-O-Cu}]^{2+}$.^{30} Este estudio determinó definitivamente que un centro binuclear de cobre puede llevar a cabo la oxigenación de metano.

Más tarde, en 2010, a través de estudios bioquímicos se demostró que la actividad de la pMMO es dependiente de cobre y no de hierro como se llegó a proponer, y se planteó que el sitio activo se localiza en el dominio soluble de la subunidad pmoB (spmoB) en lugar de dentro de la membrana. Así mismo, se propuso que el sitio activo es un centro bimetalico con distancia Cu-Cu de ~2.6 Å coordinado a tres imidazoles provenientes de residuos de histidina y a una amina

primaria de una de dichas histidinas N-terminal, en el llamado “abrazo de histidina” (histidine brace en inglés, Figura 17).^{31}

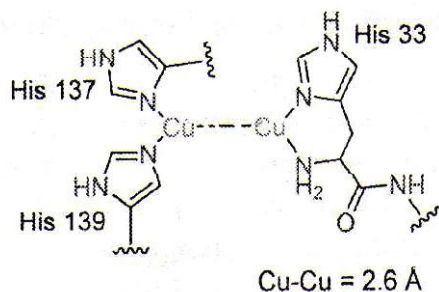


Figura 17. Sitio activo propuesto para la pMMO.

Posteriormente, Rosenzweig y colaboradores presentaron evidencia de la unión de oxígeno al sitio activo de la pMMO.^{32} Se investigó la reactividad de pMMO y spmoB frente a agentes oxidantes. Después de la reducción y tratamiento de spmoB con O₂ o H₂O₂, o de pMMO con H₂O₂, se genera una banda de absorción en 345 nm. La energía e intensidad de esta banda son similares a aquellas de las especies $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2\text{-peroxo-Cu}^{+2}_2$ formadas por varias cuproproteínas y modelos inspirados en ellas. Al hacer reaccionar la especie que presenta absorbancia en 345 nm con metano desaparece la banda, lo que sugiere que este intermediario “oxigenado” es mecanísticamente relevante. También se propone que la especie de valencia mixta bis- $\mu\text{-oxo-Cu}^{+2}\text{Cu}^{+3}$ debe ser capaz de activar el enlace C-H presente en el metano, y que ésta puede ser generada a partir de las especies $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2\text{-peroxo-Cu}^{+2}_2$ ó bis- $\mu\text{-oxo-Cu}^{+3}_2$ mediante la inserción de un electrón proveniente de una fuente externa, de otro ión metálico o de un residuo de la proteína.

Recientemente el grupo de investigación de Stack reportó la formación de los primeros complejos bis- μ -oxo- Cu^{+3}_2 ligados por aminas primarias, propilendiamina y N,N,-dimetil propilendiamina (Figura 18).^{33} La estabilización de dichos compuestos se efectuó a $-125\text{ }^\circ\text{C}$ mediante “captura del centro”, es decir, agregando ligandos exógenos al complejo bis- μ -oxo- Cu^{+3}_2 preformado con el ligante tetrametil propilendiamina. Los estudios de reactividad presentados mostraron que los centros con aminas primarias como ligante son oxidantes competentes capaces de activar enlaces C-H mediante el mecanismo de abstracción de átomos de hidrógeno.

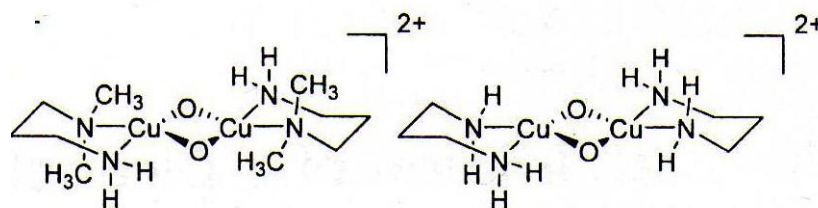


Figura 18. Complejos bis- μ -oxo- Cu^{+3}_2 estabilizados por aminas primarias reportados por Stack.

2.7 Ligantes inspirados en la Histidina

La histidina es un aminoácido esencial cuyo grupo funcional R es un imidazol. En estado libre a pH fisiológico se encuentra en gran medida sin carga. Sin embargo, cuando la histidina es incorporada a la proteína, su grupo R puede estar cargado positivamente (protonado) o ser neutro, dependiendo del ambiente iónico que le provea la proteína (Figura 19).^{34}

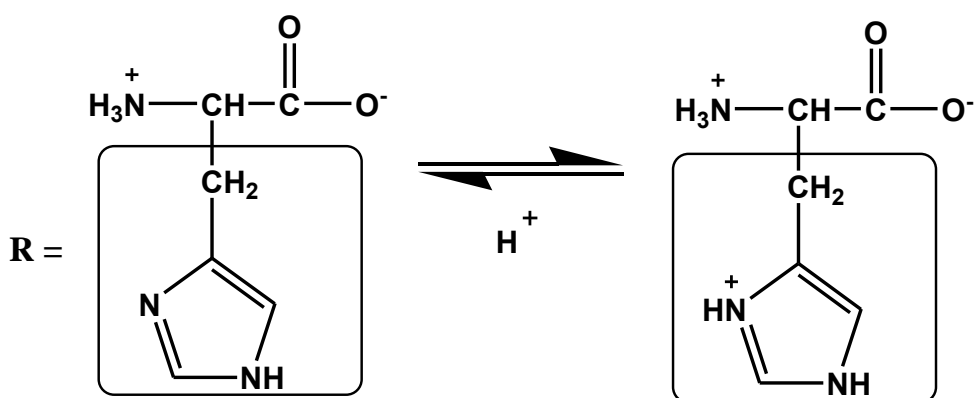


Figura 19. Protonación del grupo imidazol de la histidina.

La histidina es uno de los aminoácidos más abundantes en la esfera de coordinación de los iones metálicos pertenecientes a las metaloenzimas no hemo. En el caso de las cuproproteínas, su ubicuidad se ejemplifica en la tirosinasa, la catecol oxidasa, la hemocianina y la metano monooxigenasa.^{35} En consecuencia, en los últimos años se ha incrementado el diseño y síntesis de ligantes N-donadores para su evaluación en modelos biomiméticos.

En 1981 Thompson y colaboradores investigaron la capacidad coordinante del ligante tris(2-benzimidazoilmetil)amina (NTB) frente a sales de cobre (Figura 20). Reportaron la obtención y caracterización de complejos de cobre(II) penta y hexacoordinados. Mediante voltamperometría cíclica se demostró la accesibilidad de especies estables de cobre(I) en disolución. Los complejos de Cu^+ pueden obtenerse a partir de la reducción de los complejos de Cu^{+2} o haciendo reaccionar el ligante con sales de cobre(I).^{36}

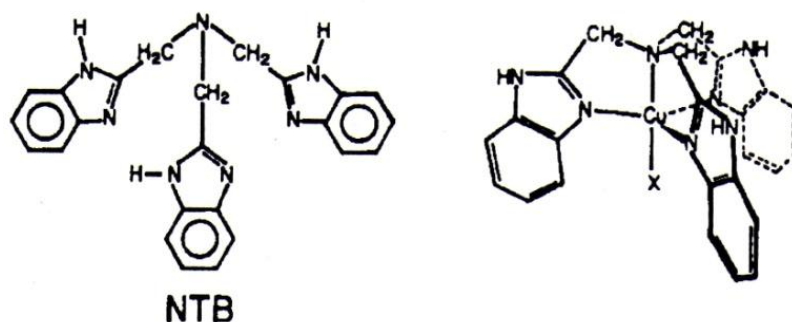


Figura 20. Ligante NTB y complejo pentacoordinado reportados por Thompson y colaboradores.

Como ya se mencionó anteriormente, el grupo de Casella reportó que el complejo binuclear de cobre(I) derivado del ligante poli-benzimidazoilo α,α' -bis(bis(2-(1'-metil-2'-benzimidazoil)etil)-amino)-*m*-xileno presenta actividad tirosinasa frente a compuestos fenólicos exógenos (Figura 21).^{14}

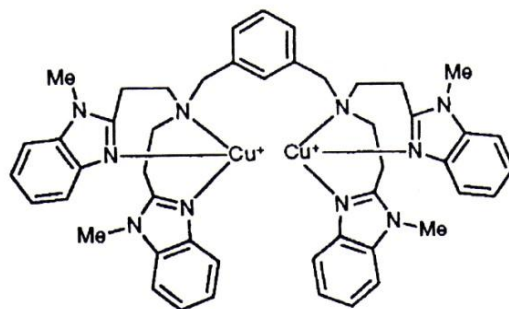


Figura 21. Complejo binuclear de Cu^+ con el ligante poli-benzimidazoilo reportado por Casella.

Más tarde, el mismo grupo de investigación reportó un complejo dinuclear de cobre obtenido a partir de un ligante heptadentado (Figura 22). Al hacer reaccionar dicho complejo frente a dióxigeno se genera a un centro asimétrico de tipo $\text{N}_3\text{Cu}^{+2}\text{N}_4\text{Cu}^{+2}(\mu\text{-}\eta^1:\eta^1\text{-O}_2)$, el cual es capaz de mediar la *o*-hidroxilación de fenolatos, presentando actividad tirosinasa.^{37}

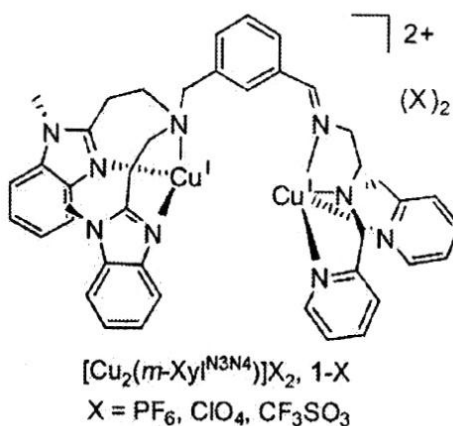


Figura 22. Complejo binuclear de Cu^+ con el ligante heptadentado reportado por Casella.

En 2012 el grupo de investigación de Mondal reportó la síntesis del complejo de cobre(II) con el ligante bidentado bis(2-etil-4-metil-5-imidazoil)metano. Este promueve la adición de monóxido de nitrógeno, originando la especie nitrosilcobre(II). Al hacer reaccionar esta última con agua se genera el complejo nitritocobre(I) (Figura 23). La secuencia de formación de estos complejos es contraria a la propuesta para el ciclo de reducción de nitrito realizado por las nitrito reductasas dependientes de cobre.^{38}

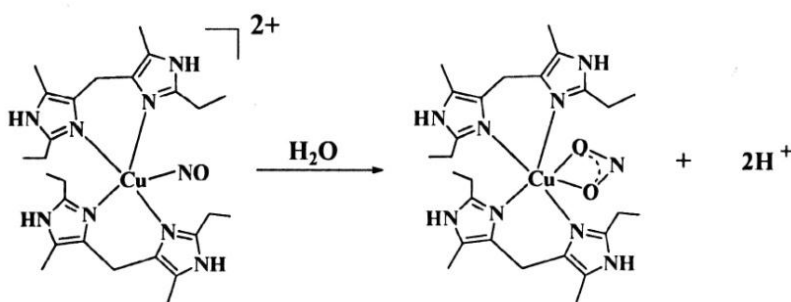


Figura 23. Formación del complejo $\text{Cu}^+-(\eta^1\text{-O,O})\text{nitrito}$ reportado por Mondal.

Posteriormente Limberg *et al.* sintetizaron el ligante quiral L en la Figura 24, el cual contiene un sustituyente piridilo y dos sustituyentes imidazoilo. Al reaccionar frente a Cu^+ se obtienen complejos diméricos (Figura 25). Se determinó que la reactividad de los compuestos $[\text{LCu}]_2\text{X}_2$ en presencia de O_2 depende de los contraiones. En el caso de $\text{X} = \text{PF}_6$ casi exclusivamente se forma el producto de oxidación a Cu^{+2} , mientras que para $\text{X} = \text{OTf}$ adicionalmente se observa actividad tirosinasa.^{35}

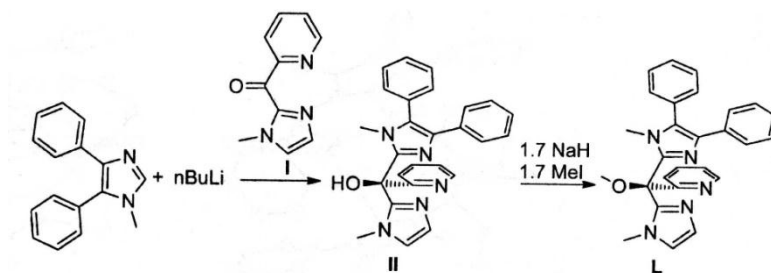


Figura 24. Síntesis del ligante L reportado por Limberg *et al.*

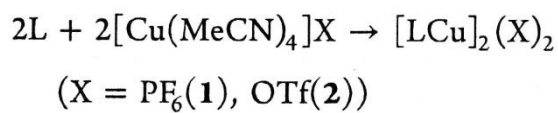


Figura 25. Síntesis de complejos diméricos de Cu⁺ reportados por Limberg *et al.*

Recientemente nuestro grupo de investigación reportó la síntesis de ligantes tetradentados con grupos piridilo y benzimidazoilo (Figura 26), así como la síntesis de complejos bimetalicos de cobre puenteados por un grupo hidroxilo que se autoensambla dando lugar a una geometría Cu-O-Cu (Figura 27) similar al sitio activo de las cuproproteínas tipo 3.^{39,40}

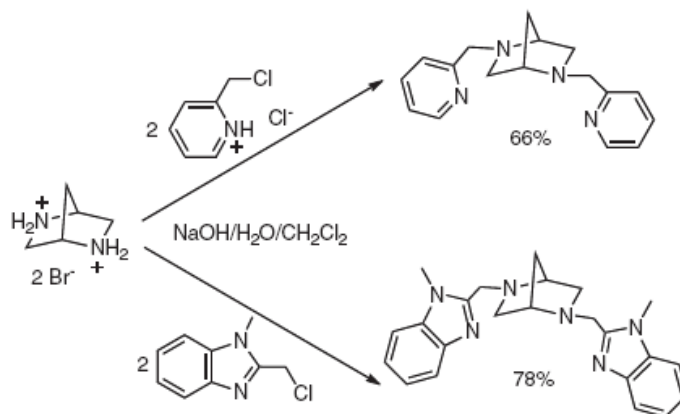


Figura 26. Síntesis de ligantes tetradentados reportados por el grupo de investigación.

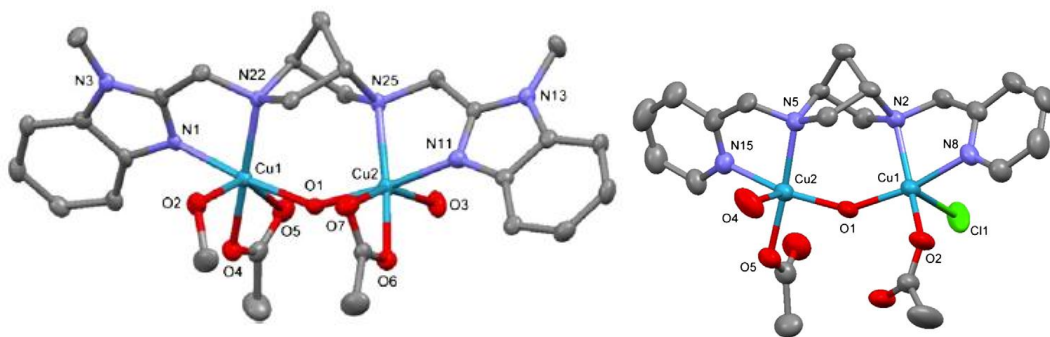


Figura 27. Diagramas ORTEP (50% de probabilidad) de los complejos bimetalicos de cobre puentados por un grupo hidroxilo reportados por el grupo de investigación.

Dichos complejos bimetalicos presentaron actividad en acoplamiento oxidativo C-C frente a 2,4-diterbutilfenol (Figura 28).^{40}

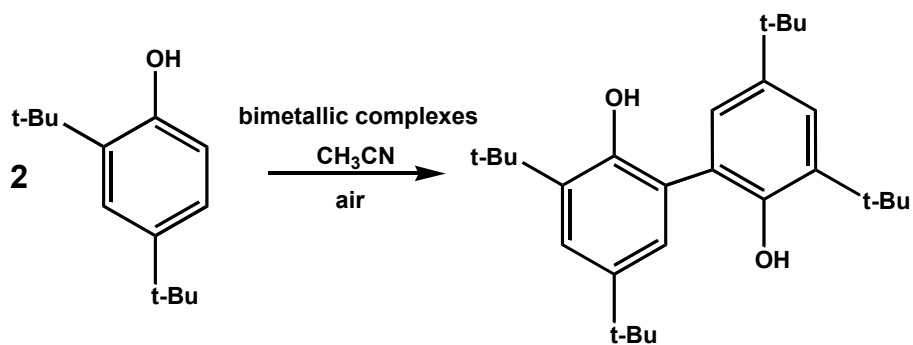


Figura 28. Acoplamiento oxidativo C-C presentado por los complejos de cobre.

La relación entre los potenciales redox, la geometría de coordinación y la naturaleza de los átomos donadores presentes en el ligante ha sido un tema de especial interés dentro de la química del cobre. Por ello se han realizado varios estudios que proponen que los complejos de cobre(I) se estabilizan por la presencia de ligantes con grupos donadores por azufre mientras que los complejos de cobre(II) son estabilizados por la presencia de grupos nitrogenados, según la teoría de ácidos y bases duros y blandos.^{41} Este hecho es compatible con la existencia de ligantes azufrados (cisteína y metionina) y ligantes nitrogenados (histidina) coordinados a los centros de cobre en las cuproproteínas.

3. Objetivos

3.1 Objetivo General

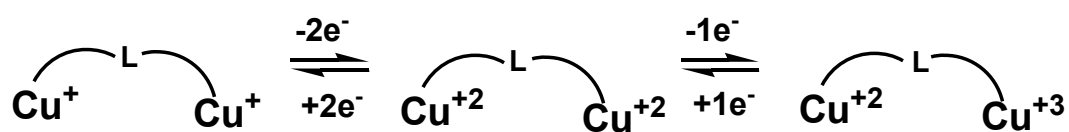
- Estudiar la reactividad de complejos bimetálicos de cobre con ligantes bencimidazólicos inspirados en el sitio activo de las cuproproteínas tipo 3.

3.2 Objetivos Particulares

- Sintetizar y caracterizar complejos bimetálicos de cobre con ligantes tetradentados con grupos bencimidazoilo.
- Estudiar la reactividad de los complejos de cobre sintetizados frente a la activación de enlaces C-H presentes en naftoles y fenoles.
- Estudiar la reactividad de los complejos de cobre sintetizados frente a tiofenol para determinar la factibilidad de reducción a Cu^+ por dicho reactivo.
- Estudiar el efecto de los átomos donadores contenidos en el ligante sobre el potencial de media onda del Cu, determinado por voltamperometría cíclica.

4. Hipótesis

La síntesis de complejos bimetálicos de cobre con ligantes donadores por nitrógeno provenientes del bencimidazol se espera que permita el acceso a los estados de oxidación Cu^+ , Cu^{+2} y posiblemente Cu^{+3} , de acuerdo al siguiente esquema general, permitiendo al complejo presentar actividad similar a la exhibida por las cuproproteínas tipo 3.



5. Resultados y discusión

5.1 Síntesis de complejos de cobre(II)

Previamente en el grupo de investigación se sintetizó el ligante (1S,4S)-2,5-bis(2-metilbenzimidazol)-diazabicyclo[2.2.1]heptano (LBz) así como el complejo binuclear de cobre(II) $[(\text{LBz})\text{Cu}_2(\mu\text{-OH})(\text{H}_2\text{O})(\text{MeOH})(\text{OAc})_2]\text{OAc}$ el cual será denominado como Complejo Ac (Figura 29).^{39}

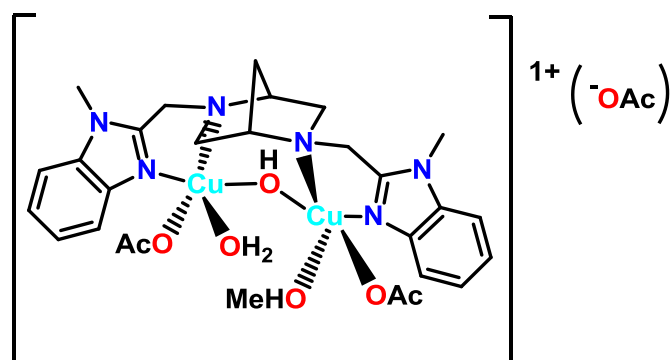


Figura 29. Complejo binuclear de cobre puentado por un grupo hidroxilo reportado por el grupo de investigación (Complejo Ac).

Con el fin de obtener el complejo análogo con cloruro como contraión, se realizó la reacción a partir de $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y (LBz) mostrada a continuación:

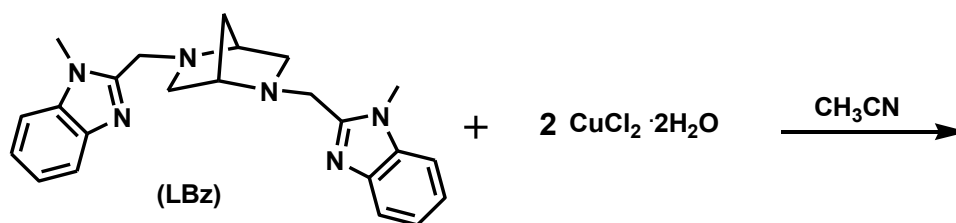


Figura 30. Reacción 1 para la síntesis de complejo binuclear.

Como productos de dicha reacción se obtuvieron un precipitado verde (**pp. 1**), así como una disolución del mismo color (**sol. 1**).

Para el precipitado (**pp. 1**) mediante espectrometría de masas por electrospray (ESI) se detectó el pico en $m/z = 601$ asignado a la especie catiónica $[(\text{LBz})\text{Cu}_2(\mu\text{-OH})\text{Cl}_2]^+$ (Figura 31), mientras que en el espectro de RPE se observa una señal axial atribuida a impurezas paramagnéticas. A través de IR se confirma la presencia del ligante mediante la banda en 1614 cm^{-1} correspondiente al grupo $\text{C}=\text{N}$ del bencimidazol (Figuras A4–A6 en el Apéndice). El análisis elemental es consistente con la especie bimetalica.

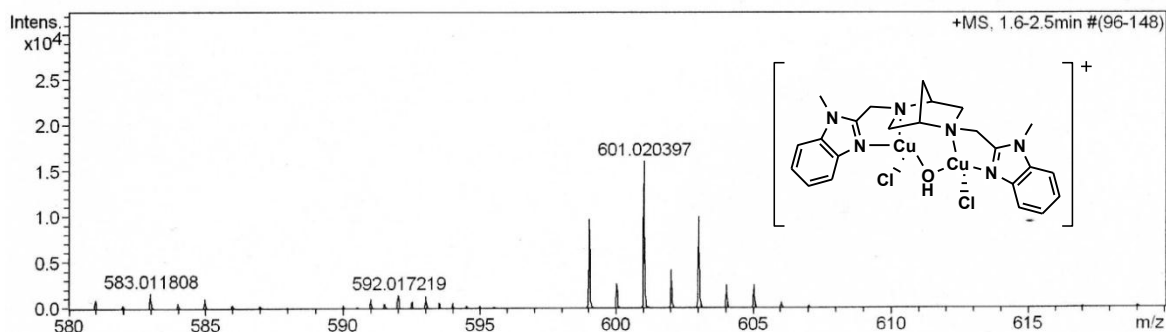


Figura 31. Espectro de ESI para (**pp.1**).

Mediante la caracterización se plantea que (**pp.1**) corresponde a una especie bimetalica de cobre(II) de tipo $[(\text{LBz})\text{Cu}_2(\mu\text{-OH})(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}_3]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (Figura 32).

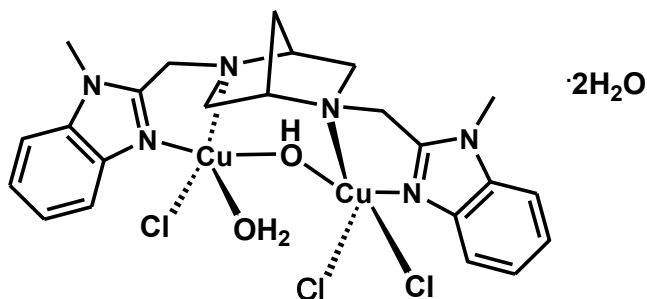


Figura 32. Complejo $[(\text{LBz})\text{Cu}_2(\mu\text{-OH})(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}_3]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (**pp.1**).

Para la solución (**sol. 1**) también mediante espectrometría de masas por electrospray (ESI) se detectó el pico en $m/z = 601$ asignado a la misma especie catiónica $[(\text{LBz})\text{Cu}_2(\mu\text{-OH})\text{Cl}_2]^+$ (Figura 33). En RPE se observa una señal isotrópica con un valor de $g = 2.136$ (Figuras A7–A9).

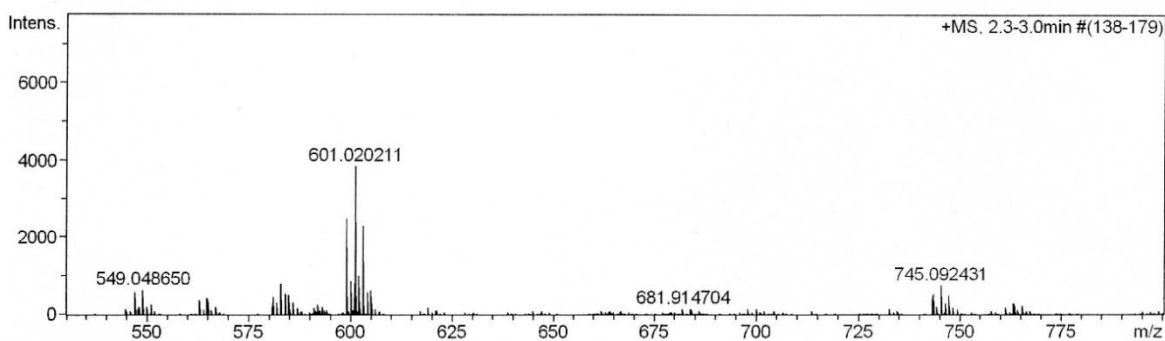


Figura 33. Espectro de ESI-MS para (**sol.1**).

De esta disolución (**sol. 1**) se obtuvieron monocristales de calidad adecuada para determinar la estructura cristalina mediante difracción de rayos X. El complejo trinuclear de cobre contiene además un ión litio proveniente probablemente de un contaminante (LiCl) presente en el material de vidrio (Figura 34). Este complejo de tipo $[(\text{LBz})\text{Cu}_3(\mu\text{-O})\text{Li}(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_5]\cdot\text{CH}_3\text{CN}\cdot\text{H}_2\text{O}$ presenta una geometría bipirámide trigonal ligeramente distorsionada alrededor de cada átomo de cobre, así como alrededor del átomo de litio.

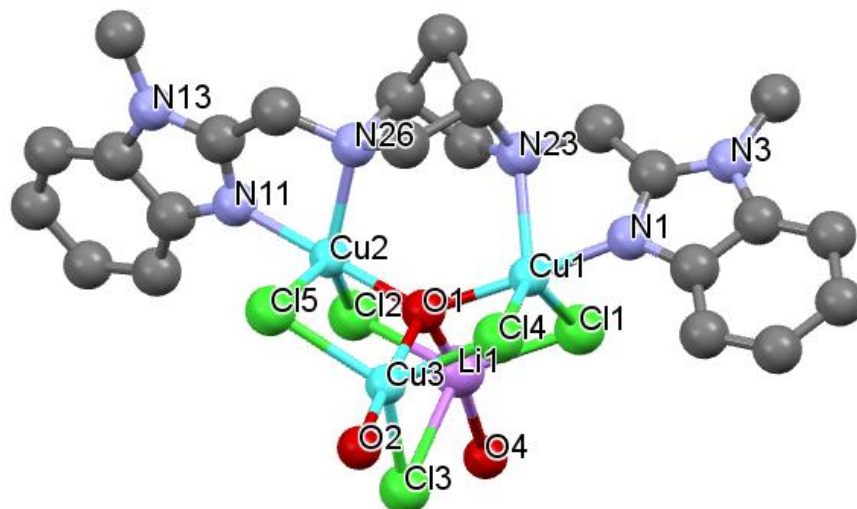


Figura 34. Diagrama Mercury de $[(\text{LBz})\text{Cu}_3(\mu\text{-O})\text{Li}(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_5]\cdot\text{CH}_3\text{CN}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (sol.1). Los elipsoides se muestran con una probabilidad del 50%. Los átomos de hidrógeno, una molécula de agua y una de acetonitrilo se omitieron para mayor claridad. Distancias seleccionadas (Å): Cu1-O1 1.992(3), Cu2-O1 1.984(4), Cu3-O1 1.991(3), Li1-O1 1.91(1), Cu1-N1 1.945(4), Cu1-N23 2.211(5), Cu1-Cl1 2.374(1), Cu1-Cl4 2.331(1), Cu2-N11 1.947(5), Cu2-N26 2.177(4), Cu2-Cl2 2.284(1), Cu2-Cl5 2.539(2), Cu3-O2 1.947(4), Cu3-Cl3 2.286(2), Cu3-Cl4 2.419(1), Cu3-Cl5 2.346(2), Li1-O4 2.52(1), Li1-Cl1 2.20(1), Li1-Cl2 2.38(1), Li1-Cl3 2.70(1). Ángulos seleccionados (°): Cu1-O1-Cu2 134.4(2), Li1-O1-Cu3 107.4(3), O1-Cu1-N1 177.1(2), Cl1-Cu1-N23 98.6(1), Cl1-Cu1-Cl4 129.30(5), Cl4-Cu1-N23 132.0(1), O1-Cu2-N11 175.4(2), Cl2-Cu2-N26 135.3(1), Cl5-Cu2-N26 93.3(1), Cl2-Cu2-Cl5 131.27(6), O1-Cu3-O2 171.2(2), Cl4-Cu3-Cl5 118.70(6), Cl3-Cu3-Cl5 124.17(6), Cl3-Cu3-Cl4 116.47(6), O1-Li1-O4 172.2(6), Cl1-Li1-Cl2 126.4(5), Cl2-Li1-Cl3 110.0(4), Cl1-Li1-Cl3 123.4(4).

Con el propósito de sintetizar un complejo trinuclear de cobre se reprodujo la síntesis aumentando el número de equivalentes molares de $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (Figura 35).

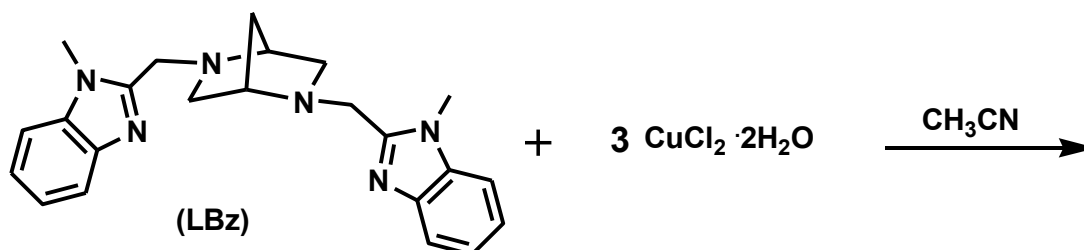


Figura 35. Reacción 2 para la síntesis racional del complejo trinuclear.

De dicha reacción se obtuvo una disolución verde (**sol. 2**) que fue inicialmente caracterizada por espectrometría de masas por electrospray (ESI), donde se detectó el pico en $m/z = 601$ asignado a la especie catiónica $[(\text{LBz})\text{Cu}_2(\mu\text{-OH})\text{Cl}_2]^+$ (Apéndice Figuras A10–A12). En el espectro de RPE se observa una señal axial con valores de $g_{\parallel} = 2.425$, $g_{\perp} = 2.079$, $A_{\parallel} = 1.0$ mT, $A_{\perp} = 11.60$ mT y $g_{\parallel} = 2.362$, $g_{\perp} = 2.072$, $A_{\parallel} = 1.0$ mT, $A_{\perp} = 12.66$ mT debido al acoplamiento hiperfino a dos núcleos de cobre (Figura 36), lo cual se atribuye a la presencia de una especie trimetálica quizá parecida a (**sol.1**) ó a la mezcla del complejo bimetálico y cloruro de cobre en disolución. El análisis elemental es consistente con ambas propuestas.

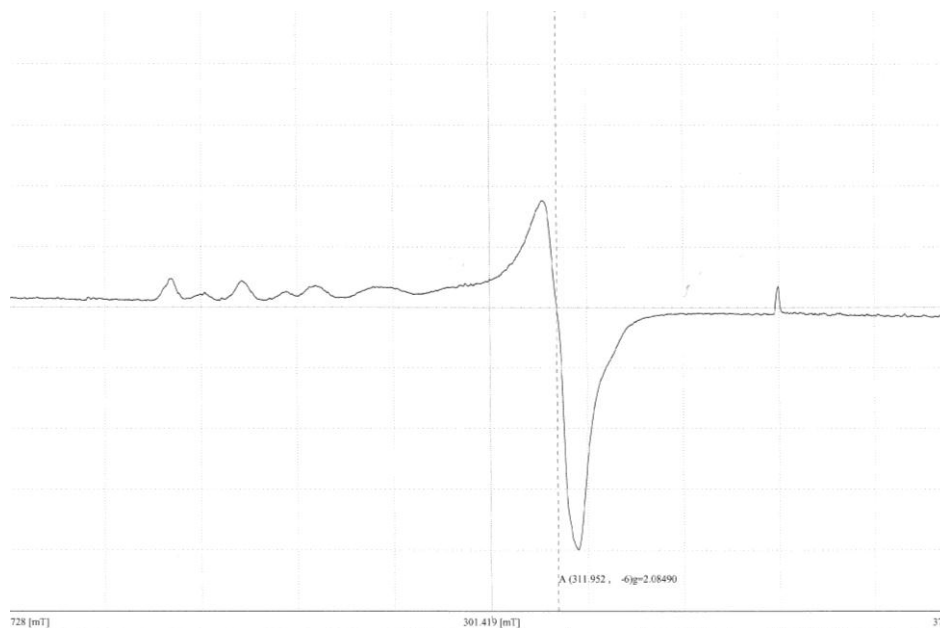


Figura 36. Espectro de RPE de **(sol.2)** obtenido en CH₃CN a 77 K.

Con el propósito de sintetizar el complejo trinuclear de cobre con litio de manera racional, análogo al que se caracterizó en estado sólido, se planteó la siguiente reacción (Figura 37):

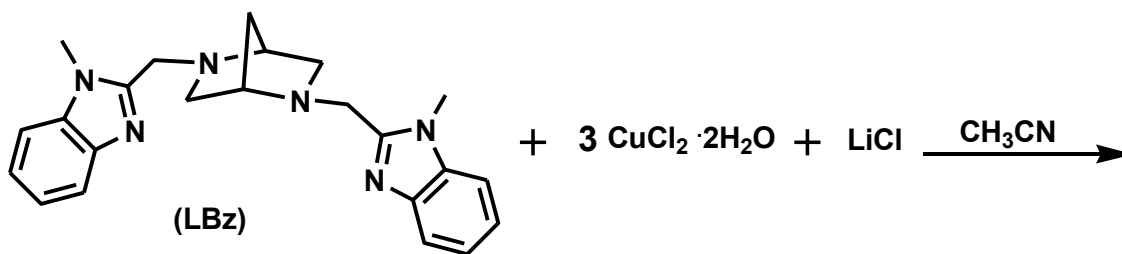


Figura 37. Reacción 3 para la síntesis de complejo trinuclear con litio.

De dicha reacción se obtuvieron un precipitado verde (**pp. 3**) y una disolución verde (**sol. 3**).

En el espectro de masas del precipitado (**pp. 3**) por electro spray (ESI) se detectó el pico en $m/z = 601$ asignado a la especie catiónica $[(\text{LBz})\text{Cu}_2(\mu\text{-OH})\text{Cl}_2]^+$. En RPE se observa una señal axial atribuida a impurezas paramagnéticas (Figuras A13–A16). El análisis elemental es consistente con una especie con dos átomos de cobre y uno de litio. Se propone que (**pp. 3**) es una especie de tipo $[(\text{LBz})\text{Cu}_2(\mu\text{-OH})\text{LiCl}_4]$ (Figura 38).

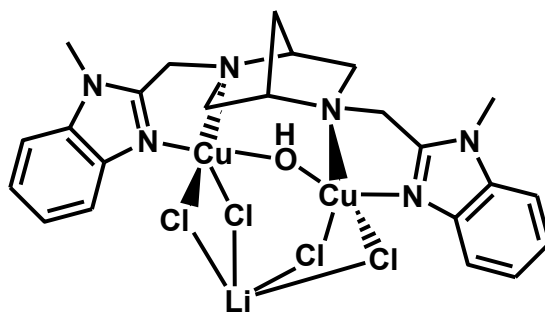


Figura 38. Complejo $[(\text{LBz})\text{Cu}_2(\mu\text{-OH})\text{LiCl}_4]$ (**pp. 3**).

Para la disolución (**sol. 3**) se detectó también mediante espectrometría de masas por electro spray (ESI) el pico en $m/z = 601$ asignado a la especie catiónica $[(\text{LBz})\text{Cu}_2(\mu\text{-OH})\text{Cl}_2]^+$ y en RPE se observa una señal axial atribuida a impurezas paramagnéticas (Figuras A17–A20). El análisis elemental no contribuye al esclarecimiento del producto ya que los valores de C y N son muy bajos. Es evidente que mediante esta ruta no es posible reproducir la síntesis del complejo trinuclear de cobre con un ión litio.

Para la obtención selectiva del complejo binuclear de cobre puentado por un grupo hidroxilo, se planteó la siguiente reacción (Figura 39):

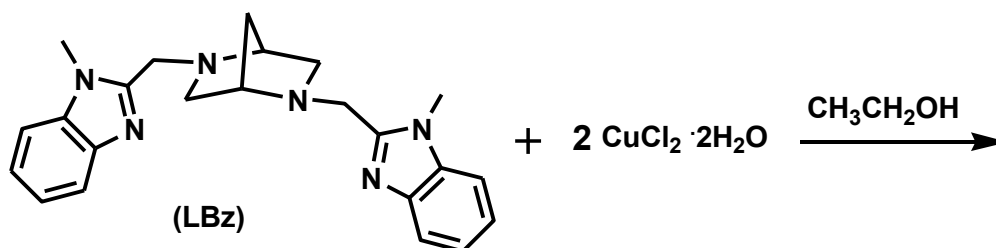


Figura 39. Reacción 4 para la síntesis de complejo binuclear.

De dicha reacción se obtuvo un precipitado verde (**pp. 4**) que fue caracterizado inicialmente mediante espectrometría de masas por electrospray (ESI), detectándose el pico en $m/z = 601$ asignado a la especie catiónica $[(\text{LBz})\text{Cu}_2(\mu\text{-OH})\text{Cl}_2]^+$ (Figura 40). En RPE se observa una señal atribuida a impurezas paramagnéticas, aunque el análisis elemental es consistente con la especie bimetalica. Por medio de IR se confirma la presencia del ligante mediante la banda en 1614 cm^{-1} correspondiente a $\nu(\text{C}=\text{N})$ del benzimidazoilo (Figuras A21–A23).

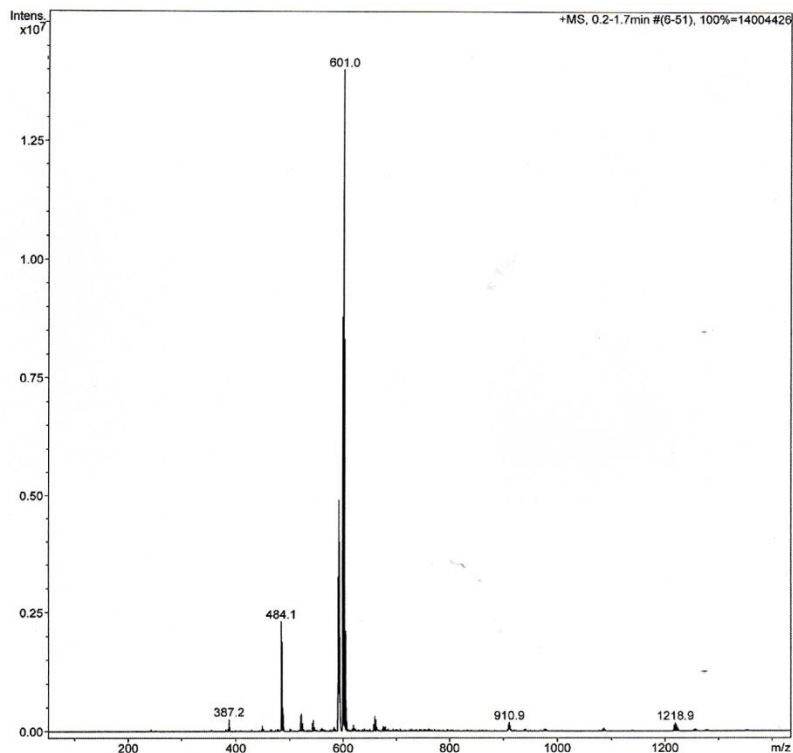


Figura 40. Espectro de ESI-MS para (pp.4).

Mediante la caracterización se determinó que (pp.4) es una especie bimetálica de cobre(II) de tipo $[(\text{LBz})\text{Cu}_2(\mu\text{-OH})(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}_3]\cdot\text{H}_2\text{O}\cdot\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, el cual será denominado para fines prácticos como Complejo Cl (Figura 41).

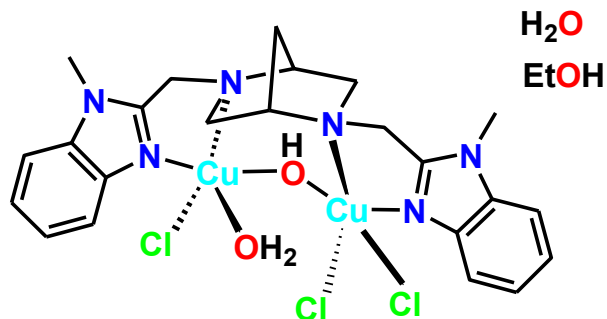


Figura 41. Complejo $[(\text{LBz})\text{Cu}_2(\mu\text{-OH})(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}_3]\cdot\text{H}_2\text{O}\cdot\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (Complejo Cl).

De acuerdo a lo observado, la síntesis de complejos a partir de sales de cobre(II) y el ligante LBz origina la formación de especies bimetálicas debido a que LBz es un ligante tetradentado. Este hecho es consistente con la observación de la especie $[(LBz)Cu_2(\mu-OH)Cl_2]^+$ mediante ESI-MS, ya que esta especie se estabiliza por efecto quelato independientemente de si proviene de un complejo bi o trimetálico. También es factible la formación de complejos trimetálicos debido a la presencia de cloruros que pueden actuar como puentes. Sin embargo, se propone que en disolución estos complejos son susceptibles a la disociación de cloruro de cobre debido a que el tercer ion Cu(II) no se encuentra directamente coordinado al ligante. Este hecho es consistente con la observación de señales en RPE atribuidas a impurezas paramagnéticas las cuales pueden ser consideradas como especies monometálicas del fragmento lábil $CuCl_2$.

5.2 Reactividad de complejos de cobre(II) frente a naftoles y fenoles.

Con el propósito de estudiar la reactividad de los complejos de cobre sintetizados frente a la activación de enlaces C-H presentes en naftoles y fenoles se hizo reaccionar 4-*tert*-butilfenol ó β -naftol con el Complejo Ac en presencia de oxígeno (Figura 42) ^{40}.

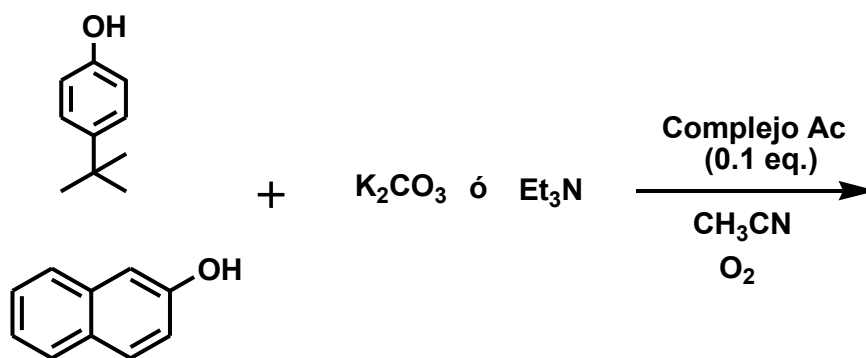


Figura 42. Prueba de reactividad del Complejo Ac frente a naftoles y fenoles.

Aún después de 48 horas de reacción no se logra 100% de conversión en todos los casos. Las reacciones no son selectivas ya que mediante cromatografía en capa fina se observan varios productos, mismos que son difíciles de separar. Se propone como producto de la reacción oligómeros o polímeros ya que los productos presentan elevado punto de fusión (descomponen 200-250°C).

5.3 Reactividad de complejos de cobre(II) frente a tiofenol.

Para determinar la factibilidad de reducir los complejos sintetizados a sus análogos de Cu^+ , se estudió su reactividad frente a tiofenol en presencia de carbonato de potasio (Figura 43).

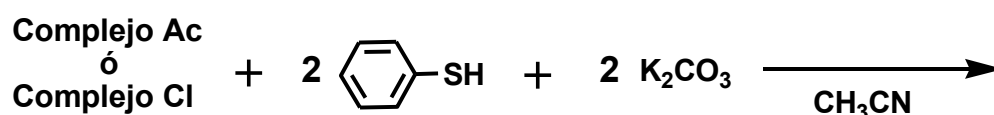


Figura 43. Reactividad de los complejos sintetizados frente a tiofenol.

En cuanto a la reactividad del Complejo Ac, se propone la obtención del complejo de cobre(I) de tipo $[(\text{LBz})\text{Cu}_2(\text{SC}_6\text{H}_5)_2]$ con la consiguiente oxidación del tiol al disulfuro (Figura 48). También se propone la obtención de la especie de cobre(I) puentada por tiolato con base en ESI-MS que se muestran a continuación.

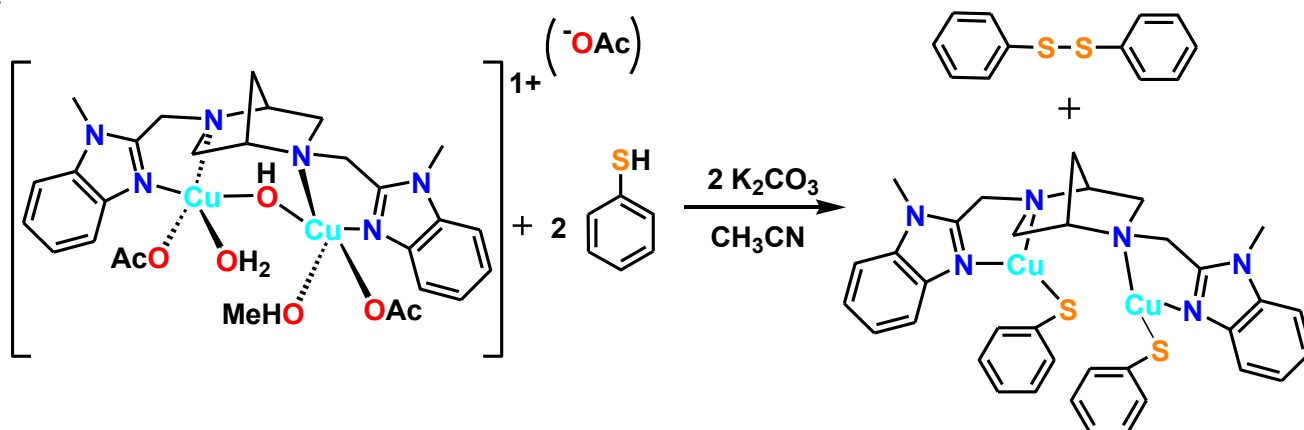


Figura 48. Reactividad del Complejo Ac frente a tiofenol.

La reducción a Cu^+ por tiofenol parece ser selectiva basada en los patrones isotópicos observados (Figura A24). Mediante FAB^+ -MS se identificó la especie de cobre(I) probablemente puentada por azufre, lo cual también es consistente con la formación del complejo $[(\text{LBz})\text{Cu}_2(\text{SC}_6\text{H}_5)_2]$ (Figura 49).

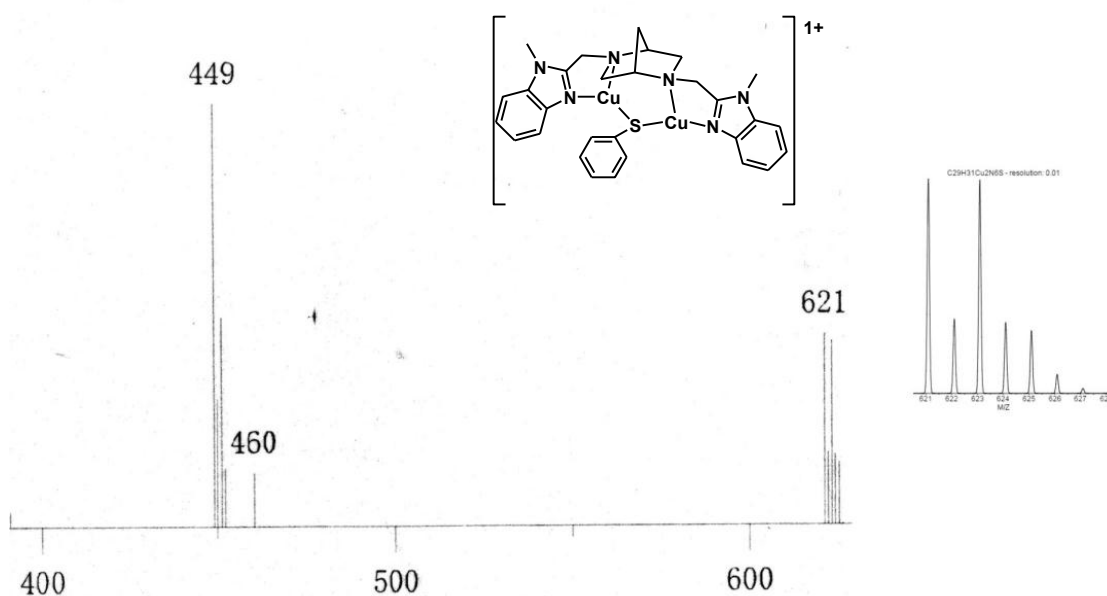


Figura 49. Espectro de FAB^+ -MS experimental y simulado de la especie de cobre(I) puentada por azufre.

Mediante espectroscopía IR se descarta la presencia de acetato al no observarse las intensas bandas en 1574 y 1399 cm^{-1} correspondientes a $\nu(\text{CO}_2)$ (Figura A25). Por último, el análisis elemental es consistente con la especie propuesta $[(\text{LBz})\text{Cu}_2(\text{SC}_6\text{H}_5)_2] \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$ propuesta (Figura 50).

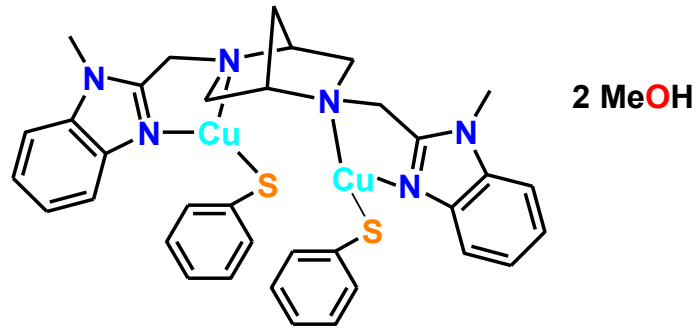


Figura 50. Complejo $[(\text{LBz})\text{Cu}_2(\text{SC}_6\text{H}_5)_2] \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$.

Una vez concluida la reacción, el producto obtenido se lavó con hexano siendo la fracción soluble caracterizada mediante EI-MS, evidenciando la formación de disulfuro (Figura 51).

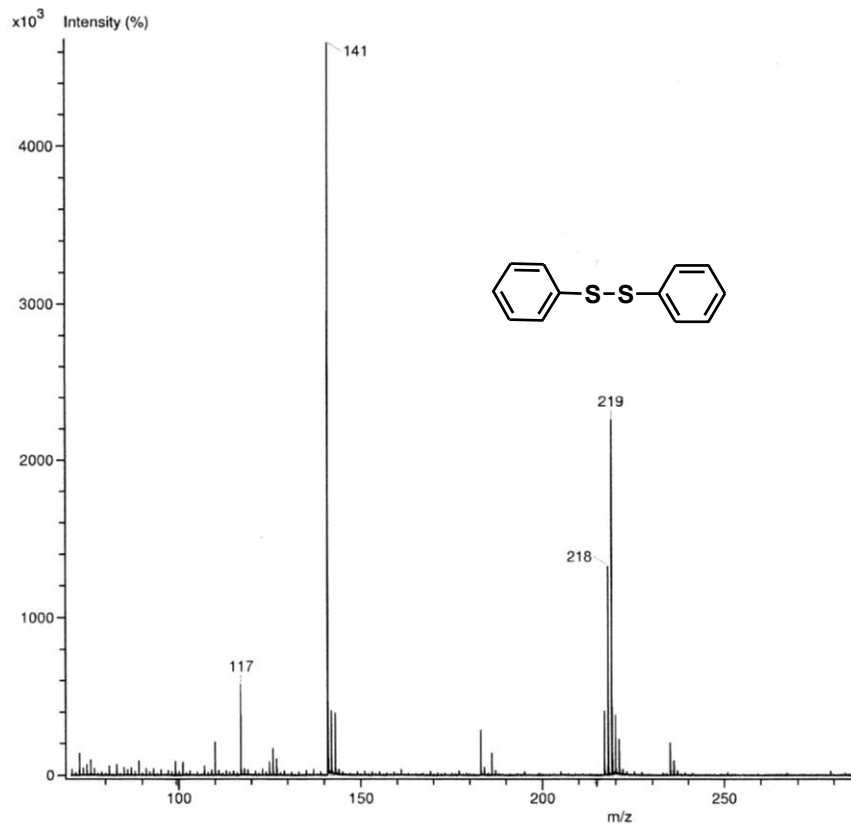


Figura 51. Espectro de EI-MS de disulfuro.

Para el Complejo Cl se observa la misma reactividad que para el complejo Ac, dando lugar a la obtención del complejo de cobre(I) $[(LBz)Cu_2(SC_6H_5)_2]$ acompañado por la oxidación del tiofenol al disulfuro (Figura 52).

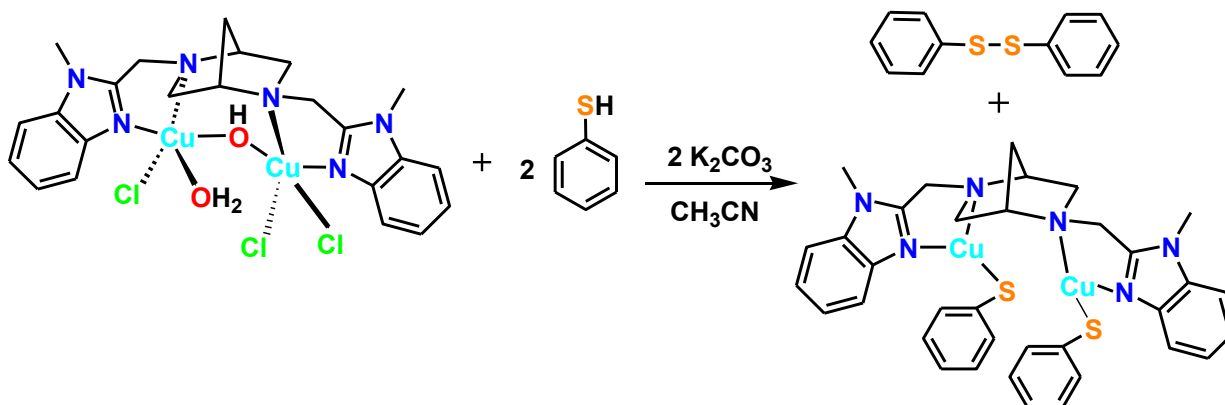


Figura 52. Reactividad del Complejo Cl frente a tiofenol.

Debido a la formación de disulfuro, el rendimiento del complejo de cobre(I) es bajo. Para incrementar dicho rendimiento se requiere aumentar la cantidad de tiofenol (Figura 53).

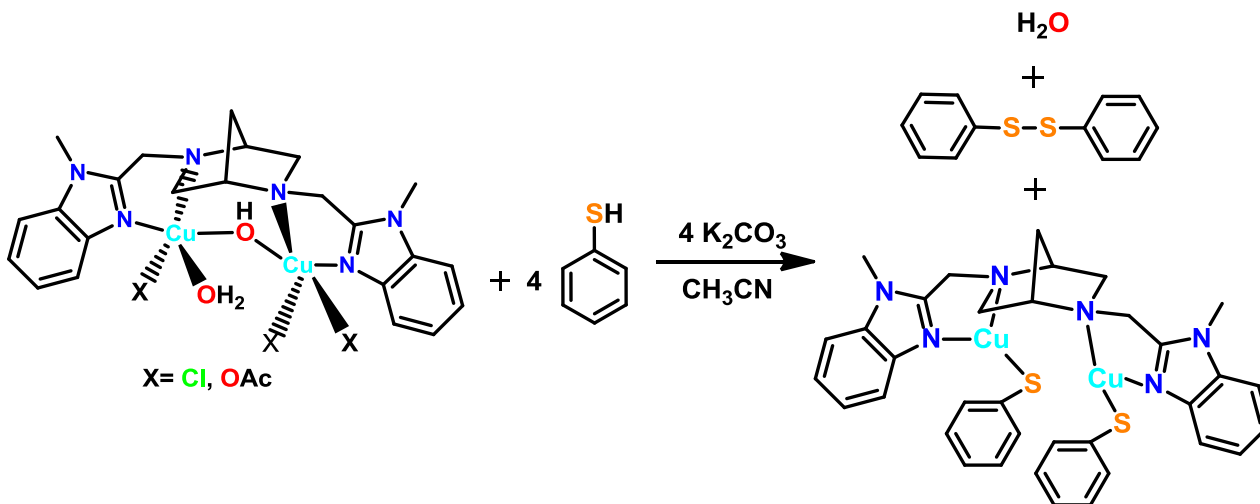


Figura 53. Estequiometría que favorece el rendimiento del complejo de cobre(I).

5.4 Estudio electroquímico del Complejo Ac.

Con el objetivo de determinar las propiedades redox del Complejo Ac se realizaron estudios electroquímicos del ligante LBz y del correspondiente complejo bimetalico utilizando la técnica de voltamperometría cíclica. Los experimentos se realizaron en disolución de acetonitrilo a una concentración 1 mM y una velocidad de barrido de 100 mV/s en sentido anódico y catódico. También se realizaron estudios de potenciales de inversión para el complejo Ac. Todo el estudio esta referenciado frente al valor del par redox ferricinio/ferroceno (Fc^+/Fc).

El ligante LBz presenta tres procesos oxidativos denominados pa^1 , pa^2 y pa^3 con valores de E_{pa} en 0.55, 0.83 y 1.70 V respectivamente. Mientras que el Complejo Ac presenta cuatro procesos oxidativos denominados pa^1 , pa^2 , pa^3 y pa^4 con valores de E_{pa} en 0.81, 1.20, 1.67 y 1.94 V respectivamente. Probablemente el primer proceso reductivo que presenta este complejo, denominado pc^1 con valor de E_{pc} en -0.402 V se debe a la reducción de Cu^{+2} a Cu^+ y el segundo proceso pc^2 a la reducción de Cu^+ a Cu^0 (Figura 54).

Figura 54. Voltamperogramas de LBz y el Complejo Ac.

Debido a que no es factible relacionar con exactitud a las señales de oxidación observadas en el complejo con las señales de oxidación exhibidas por el ligante, no es posible asignar inequívocamente los procesos oxidativos del Complejo Ac. Sin embargo, no se descarta la posibilidad de que el cobre presente en el complejo pueda acceder al estado de oxidación Cu^{+3} . Para ello se proponen estudios más detallados, como la síntesis de complejos análogos a partir de triflato de cobre(II) ó de acetato de zinc(II) que permitan determinar con certeza los procesos oxidativos tanto del cobre como del ligante.

6. Conclusiones

El ligante diazabíclico con sustituyente bencimidazoilo (LBz) genera complejos bi y trimetálicos de cobre(II) en estado sólido. En disolución, los complejos trimetálicos de cobre(II) son susceptibles a la disociación de cloruro de cobre, generando especies monometálicas activas en Resonancia Paramagnética Electrónica.

Con respecto a la actividad catalítica del Complejo AC frente al acoplamiento C-C, la reacción no es selectiva, dando lugar posiblemente a oligómeros poco solubles en disolventes orgánicos comunes, lo cual dificulta su estudio.

Los complejos bimetálicos de cobre(II) con el ligante LBz sintetizados pueden ser químicamente reducidos a Cu^+ . Ahondando en sus propiedades electrónicas, los estudios electroquímicos preliminares realizados al Complejo Ac confirman la reducción de Cu^{+2} a Cu^+ y revelan procesos oxidativos que podrían deberse al ligante, o incluso existe la probabilidad de que se deban a la formación del complejo en estado de oxidación Cu^{+3} . Para establecer cuál de estas asignaciones es la correcta, se requiere asignar inequívocamente los procesos oxidativos del complejo bimetálico de cobre(II) para determinar el efecto de los átomos donadores contenidos en el ligante sobre el potencial de media onda del Cu, y de este modo evaluar su empleo como modelo biomimético de las cuproproteínas tipo 3.

7. Parte experimental

7.1 Condiciones generales.

Para la síntesis de complejos de Cu(II) las manipulaciones fueron llevadas a cabo bajo condiciones normales de oxígeno y humedad. Los reactivos $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, etanol y acetonitrilo fueron utilizados sin ninguna otra purificación. El ligante con susustituyente bencimidazoilo (LBz) fue previamente preparado a partir de (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano y 2-(clorometil)-1-metilbencimidazol como se ha reportado.^{39}

Para la evaluación de la reactividad de complejos de Cu(II) frente a tiofenol todas las manipulaciones fueron llevadas a cabo utilizando técnicas Schlenk y caja de guantes MBraun, que se encuentra bajo condiciones de humedad y oxígeno controladas (<1 ppm de H_2O y O_2), bajo atmósfera de nitrógeno (PRAXAIR 99.998). El hexano fue secado y destilado de disolución de sodio/benzofenona. El acetonitrilo fue secado y destilado de carburo de calcio. Los reactivos carbonato de potasio y tiofenol fueron utilizados sin ninguna otra purificación. El complejo de cobre $[(\text{LBz})\text{Cu}_2(\mu\text{-OH})(\text{H}_2\text{O})(\text{MeOH})(\text{OAc})_2]\text{OAc}$ fue previamente preparado a partir de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ y LBz tal como se encuentra reportado en la literatura.^{39}

Todos los reactivos y disolventes empleados fueron adquiridos de la marca Aldrich.

Las determinaciones de espectrometría de masas se realizaron en el espectrómetro de masas JEOL JMS-SX-102A con un voltaje de aceleración de 10 kV, con una matriz de alcohol nitrobenílico y átomos de Xenón a 6 keV con la técnica FAB⁺; en un espectrómetro Bruker Daltonics Esquire 6000 con trampa de iones para la técnica Electrospray o en un espectrómetro JEOL The Accu TOF JMS-T100LC para la técnica IE. El análisis elemental se efectuó en el equipo analizador elemental marca Thermo Scientific, modelo Flash 2000 con una temperatura del horno de 900°C. Los espectros de RPE fueron obtenidos a temperatura ambiente o 77 K en tubos de cuarzo con un espectrómetro Jeol JES-TE300 operado en la frecuencia de banda X (9.4 GHz) con un campo de modulación de 100 KHz y una cavidad cilíndrica (modo TE₀₁₁). Las mediciones externas del campo magnético estático se hicieron con un gaussómetro de precisión Jeol ES-FC5. El programa ESPRIT-382, v1.916 fue utilizado para la adquisición y manipulación de espectros. La espectroscopía de infrarrojo se determinó con un espectrofotómetro Perkin Elmer 203-B en el intervalo 4000-400 cm⁻¹ en pastilla de KBr. Los puntos de fusión se determinaron con el fusiómetro Electrothermal Mel-Temp y no fueron corregidos.

La difracción de rayos X de monocristal se realizó en el difractómetro Bruker SMART equipado con un detector de área Apex CCD. Los marcos fueron colectados e integrados con el programa Bruker SAINT. La estructura fue resuelta y refinada con el programa SHELXS-97.

Los estudios de voltamperometría cíclica se realizaron con un potenciostato-galvanostato CH Instruments 600C series Electrochemical Analyzer utilizando hexafluorofosfato de tetrabutilamonio (NBu_4PF_6) como electrolito soporte a una concentración 0.1 M, empleando electrodo de carbón vítreo ($\phi = 7.1 \text{ mm}^2$) como electrodo de trabajo, electrodo de plata (Ag/AgCl) como electrodo de referencia y electrodo de platino ($\text{Pt}/\text{NBu}_4\text{PF}_6$ solución) como electrodo de auxiliar. Todos los voltamperogramas se iniciaron desde el potencial de corriente nula ($E_i = 0$) y se realizó el barrido de potencial a una velocidad de 0.1 V/s en ambas direcciones positiva y negativa. El voltamperograma del par ferricinio/ferroceno (Fc^+/Fc) fue obtenido para establecer los valores de potencial de E_{pa} y E_{pc} .

7.2 Síntesis de complejos de Cu(II).

Un procedimiento típico consta de los siguientes pasos: en un matraz bola se coloca el ligante LBz (100 mg, 2.58×10^{-4} mol) en 12 mL de disolvente (acetonitrilo o etanol), se le adicionan 2 equivalentes de cloruro de cobre (88.2 mg, 5.17×10^{-4} mol). Se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Se observa formación de precipitado. Se filtra y se caracteriza la solución y/o el precipitado.

7.2.1 [(LBz)Cu₂(μ-OH)(H₂O)(Cl)₃]·2H₂O (pp. 1).

C₂₃H₃₃Cl₃Cu₂N₆O₄ (690.99). Rendimiento 66.6%. p.f.= 175°C (desc.).
Análisis Elemental: calculado C 39.98, H 4.81, N 12.16; experimental C 39.98, H 4.21, N 11.93. FAB⁺-MS [(LBz)Cu]⁺ (m/z) = 449. IR (KBr): ν(C=N) = 1614.47cm⁻¹.
(Apéndice Figuras A4–A6).

7.2.2 [(LBz)Cu₃(μ-O)Li(H₂O)₂Cl₅]·CH₃CN·H₂O (sol. 1).

C₂₅H₃₅Cl₅Cu₃LiN₇O₄ (872.43). Rendimiento 8.8%. p.f.= 168°C (desc.).
Análisis Elemental: calculado C 34.42, H 4.04, N 11.24; experimental C 37.52, H 3.98, N 12.16. FAB⁺-MS [(LBz)Cu]⁺ (m/z) = 449, [(LBz)CuCl]⁺ (m/z) = 484, [(LBz)Cu₂Cl]⁺ (m/z) = 549. IR (KBr): ν(C=N) = 1614.72 cm⁻¹. (Apéndice Figuras A7–A9).
Cristaliza de acetonitrilo a temperatura ambiente.

7.2.3 (sol. 2).

Fórmula y masa molecular no determinadas. Rendimiento no determinado.
p.f.= 165°C (desc.). Análisis Elemental: experimental C 32.73, H 3.78, N 9.99. IR (KBr): ν(C=N) = 1612.34 cm⁻¹. (Apéndice Figuras A10–A12).

7.2.4 [(LBz)Cu₂(μ-OH)LiCl₄] (pp. 3).

C₂₃H₂₇Cl₄Cu₂LiN₆O (679.34). Rendimiento 66.3%. p.f.= 185°C (desc.).
Análisis Elemental: calculado C 40.66, H 4.01, N 12.37; experimental C 41.22, H 3.99, N 12.55. FAB⁺-MS [(LBz)Cu]⁺ (m/z) = 449., [(LBz)Cu₂Cl]⁺ (m/z) = 549. IR (KBr): ν(C=N) = 1613.90cm⁻¹. (Apéndice Figuras A13–A16).

7.2.5 (sol. 3).

Fórmula y masa molecular no determinadas. Rendimiento no determinado. p.f.= 165°C (desc.). Análisis Elemental: experimental C 16.18, H 4.13, N 4.83. IR (KBr): $\nu(\text{C}=\text{N}) = 1621.28 \text{ cm}^{-1}$. (Apéndice Figuras A17–A20).

7.2.6 [(LBz)Cu₂(μ -OH)(H₂O)Cl₃]·H₂O·CH₃CH₂OH (pp. 4).

C₂₅H₃₇Cl₃Cu₂N₆O₄ (719.05). Rendimiento 67.2%. p.f.= 185°C (desc.). Análisis Elemental: calculado C 41.76, H 5.19, N 11.69; experimental C 41.04, H 4.24, N 11.48. FAB⁺-MS [(LBz)Cu]¹⁺ (m/z) = 449, [(LBz)CuCl]⁺ (m/z) = 485, [(LBz)Cu₂Cl]⁺ (m/z) = 549. IR (KBr): $\nu(\text{C}=\text{N}) = 1614.14 \text{ cm}^{-1}$. (Apéndice Figuras A21–A23).

7.3 Reactividad de complejos de cobre(II) frente a naftoles y fenoles.

Un procedimiento típico consta de los siguientes pasos: en un matraz Erlenmeyer se coloca 1 eq. de 4-terbutilfenol (150 mg, 1×10^{-3} mol) ó β -naftol (144 mg, 1×10^{-3} mol), 1 eq. de carbonato de potasio (138 mg, 1×10^{-3} mol) ó de trietilamina (101 mg, 1×10^{-3} mol) y 0.1 eq. del complejo Ac (76 mg, 1×10^{-4} mol) en 10 mL de acetonitrilo. Se mantiene en agitación a temperatura ambiente con burbujeo de aire comprimido u oxígeno durante 48 horas. El progreso se monitorea mediante TLC. Posteriormente se agrega agua y se realiza extracción con diclorometano (3 x 10 mL). Se seca con sulfato de sodio anhidro y se concentra.

7.4 Reactividad de complejos de cobre(II) frente a tiofenol.

Un procedimiento típico consta de los siguientes pasos: en un matraz Schlenk se colocan 2 eq. de K_2CO_3 (18.2 mg, 1.32×10^{-4} mol), 1 eq. de complejo de cobre(II) Complejo Ac (50.0 mg, 6.6×10^{-5} mol) ó Complejo Cl (20.0 mg, 2.8×10^{-2} mol) y de 3 a 5 mL de acetonitrilo anhidro. La solución presenta una coloración azul o verde respectivamente. Después se agregan 2 eq. de tiofenol (0.05 mL, 1.32×10^{-4} mol), inmediatamente la mezcla adquiere una coloración amarilla. Se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente se filtra la solución y se concentra a vacío. El sólido obtenido es lavado con hexano anhidro y se introduce a la caja de guantes MBraun para su almacenamiento.

7.4.1 $[(LBz)Cu_2(SC_6H_5)_2] \cdot 2CH_3OH$

$C_{37}H_{44}Cu_2N_6O_2S_2$ (796.0). Rendimiento 67.5%. Análisis Elemental: calculado C 55.83, H 5.57, N 10.56, S 8.06; experimental C 55.81, H 5.12, N 9.98, S 8.96. ESI-MS $[(LBz)Cu_2(SC_6H_5)]^+$ m/z = 621. (Apéndice Figuras A24–A25).

8. Referencias

- {1} D. L. Nelson, M. M. Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, 6th Ed., W. H. Freeman and Company 2013, pp. 189.
- {2} A. F. Holleman, E. Wiberg, *Inorganic Chemistry*, 34th Ed., Academic Press 2001, pp.1248.
- {3} R. R. Crichton, *Biological Inorganic Chemistry A New Introduction to Molecular Structure and Function*, 2nd Ed., Elsevier 2012, pp. 279.
- {4} K. D. Karlin, S. Itoh, *Copper-Oxygen Chemistry*, Wiley 2011, pp. 225.
- {5} M. Rolff, J. Schottenheim, H. Decker, F. Tucek. *Chem. Soc. Rev.* 40 (2011) 4077-4098.
- {6} K. D. Karlin, J. C. Hayes, Y. Gultneh, R. W. Cruse, J. W. McKown, J. P. Hutchinson, J. Zubieta. *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 2121.
- {7} P. L. Holland, K. R. Rodgers, W. B. Tolman. *Angew. Chem. Int. Ed.* 38 (1999) 1139.
- {8} L. Casella, E. Monzani, M. Gullotti, D. Cavagnino, G. Cerina, L. Santagostini, R. Ugo. *Inorg. Chem.* 35 (1996) 7516.
- {9} L. Santagostini, M. Gullotti, E. Monzani, L. Casella, F. Tucek. *Chem. Eur. J.* 6 (2000) 519.
- {10} L. M. Mirica, M. Vance, D. J. Rudd, B. Hedman, K. O. Hodgson, E. I. Solomon, T. D. P. Stack. *Science* 308 (2005) 1890.
- {11} A. Company, S. Palavicini, I. Garcia-Bosch, R. Mas-Ballesté, L. Que Jr, E. V. Ryback-Akimova, L. Casella, X. Ribas, M. Costas. *Chem. Eur. J.* 14 (2008) 3535.
- {12} S. Herres-Pawlis, P. Verma, R. Haase, P. Kang, C. T. Lyons, E. C. Wasinger, U. Flörke, G. Henkel, T. D. P. Stack. *J. Am. Chem. Soc.* 131 (2009) 1154.

- {13} M. Réglie, C. Jorand, B. Waegell. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1990) 1752.
- {14} L. Casella, M. Gullotti, R. Radaelli, P. Di Gennaro. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1991) 1611-1612.
- {15} M. Rolff, J. Schottenheim, G. Peters, F. Tuczec. *Angew. Chem., Int. Ed.* 49 (2010) 6438.
- {16} A. Kupán, J. Kaizer, G. Speier, M. Giorgi, M. Réglie, F. Pollreisz. *J. Inorg. Biochem.* 103 (2009) 389-395.
- {17} I. A. Koval, P. Gamez, C. Belle, K. Selmeczi, J. Reedijk, *Chem. Soc. Rev.* 35 (2006) 814-840.
- {18} R. R. Grinstead, *Biochemistry* 3 (1964) 1308.
- {19} J. Thuji, H. Takayanagi, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 7349.
- {20} M. M. Rogić, T. R. Demmin, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1978) 7441.
- {21} S. Thuruya, R. L. Lintvedt, "Abstracts of Papers" 176th National Meeting of the American Chemical Society, Miami, Sept. 1978, American Chemical Society: Washington, D. C., 1978.
- {22} N. Oishi, Y. Nishida, K. Ida, S. Kida, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 53 (1980) 2847.
- {23} K. D. Karlin, Y. Gultneh, T. Nicholson, J. Zubieta, *Inorg. Chem.* 24 (1985) 3725.
- {24} T. R. Demmin, M. D. Swerdloff, M. M. Rogić, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1991) 5795.
- {25} E. Monzani, L. Quinti, A. Perotti, L. Casella, M. Gullotti, L. Randaccio, S. Geremia, G. Nardin, P. Faleschini, G. Tabbi, *Inorg. Chem.* 37 (1998) 553.

- {26} A. S. Hakemian, A. C. Rosenzweig. *Annu. Rev. Biochem.* 76 (2007) 223-241.
- {27} M. Merkx *et al.* *Angew. Chem. Int. Ed.* 40 (2001) 2782-2807.
- {28} R. A. Himes, K. D. Karlin. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 13 (2009) 119-131.
- {29} M. H. Groothaert, P. J. Smeets, B. F. Sels, P. A. Jacobs, R. A. Schoonheydt. *J. Am. Chem. Soc.* 127 (2005) 1394-1395.
- {30} J. S. Woertink, P.J. Smeets, M. H. Groothaert, M. A. Vance, B. F. Sels, R. A. Schoonheydt, E. I. Solomon. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 106 (2009) 18908-18913.
- {31} R. Balasubramanian, S. M. Smith, S. Rawat, L. A. Yatsunyk, T. L. Stemmler, A. C. Rosenzweig. *Nature* 465 (2010) 115-119.
- {32} M. A. Culpepper, G. E. Cutsail, B. M. Hoffman III, A. C. Rosenzweig. *J. Am. Chem. Soc.* 134 (2012) 7640-7643.
- {33} C. Citek, B. L. Lin, T. E. Phelps, E. C. Wasinger, T. D. P. Stack. *J. Am. Chem. Soc.* 136 (2014) 14405-14408.
- {34} D. R. Ferrier, Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry, 6th Ed., Lippincott Williams & Wilkins 2014, pp. 5.
- {35} A. Arnold, C. Limberg, R. Metzinger, *Inorg. Chem.* 51 (2012) 12210-12217.
- {36} A. W. Addison, H. M. J. Hendriks, J. Reedijk, L. K. Thompson, *Inorg. Chem.* 20 (1981) 103-110.
- {37} I. Garcia-Bosch, A. Company, J. R. Frisch, M. Torrent-Sucarrat, M. Cardellach, I. Gamba, M. Güell, L. Casella, L. Que Jr., X. Ribas, J. M. Luis, M. Costas, *Angew. Chem. Int. Ed.* 49 (2010) 2406-2409.

^{38} A. Kalita, P. Kumar, R. C. Deka, B. Mondal, *Chem. Commun.* 48 (2012) 1251-1253.

^{39} V. Pérez, I. Monsalvo, P. Demare, V. Gómez-Vidales, I. Regla, I. Castillo, *Inorg. Chem. Commun.* 14 (2011) 389-391.

^{40} I. Castillo, V. Pérez, I. Monsalvo, P. Demare, I. Regla, *Inorg. Chem. Commun.* 38 (2013) 1-4.

^{41} E. A. Ambundo, M. V. Deydier, A. J. Grall, N. Aguera-Vega, L. T. Dressel, T. H. Cooper, M. J. Heeg, L. A. Ochrymowycz, D. B. Rorabacher, *Inorg. Chem.* 38 (1999) 4233-4242.

9. Apéndice

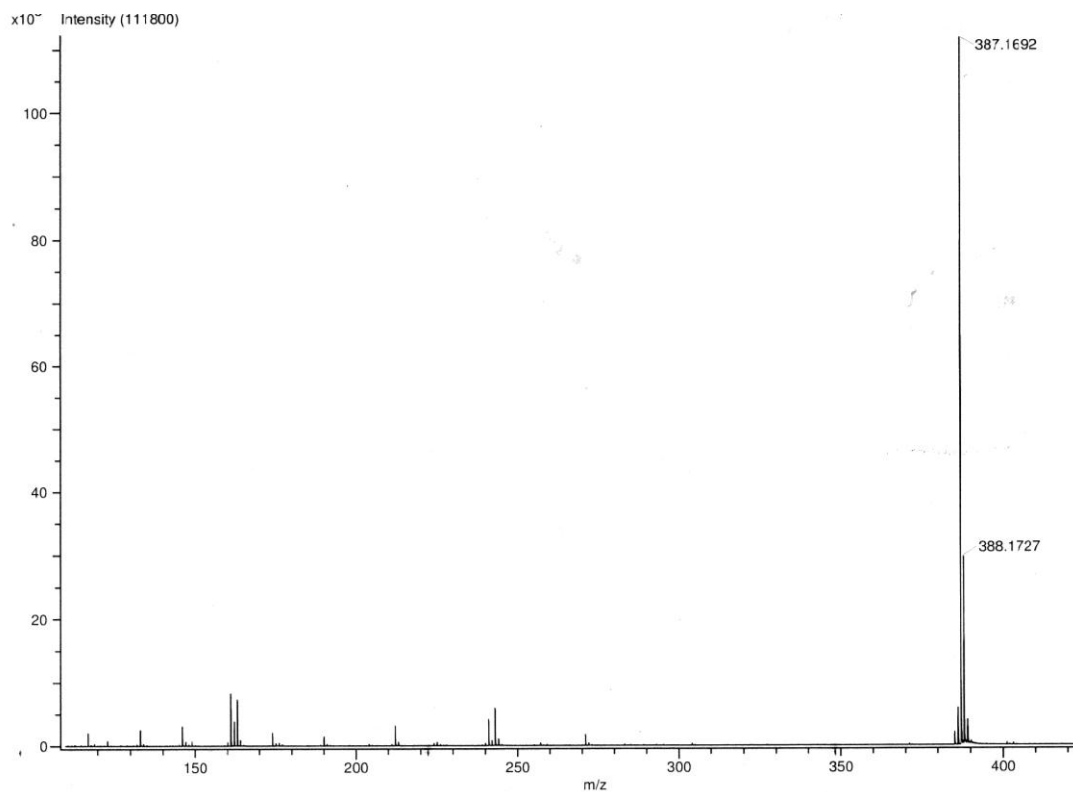


Figura A1. Espectro de IE-MS del ligante (LBz).

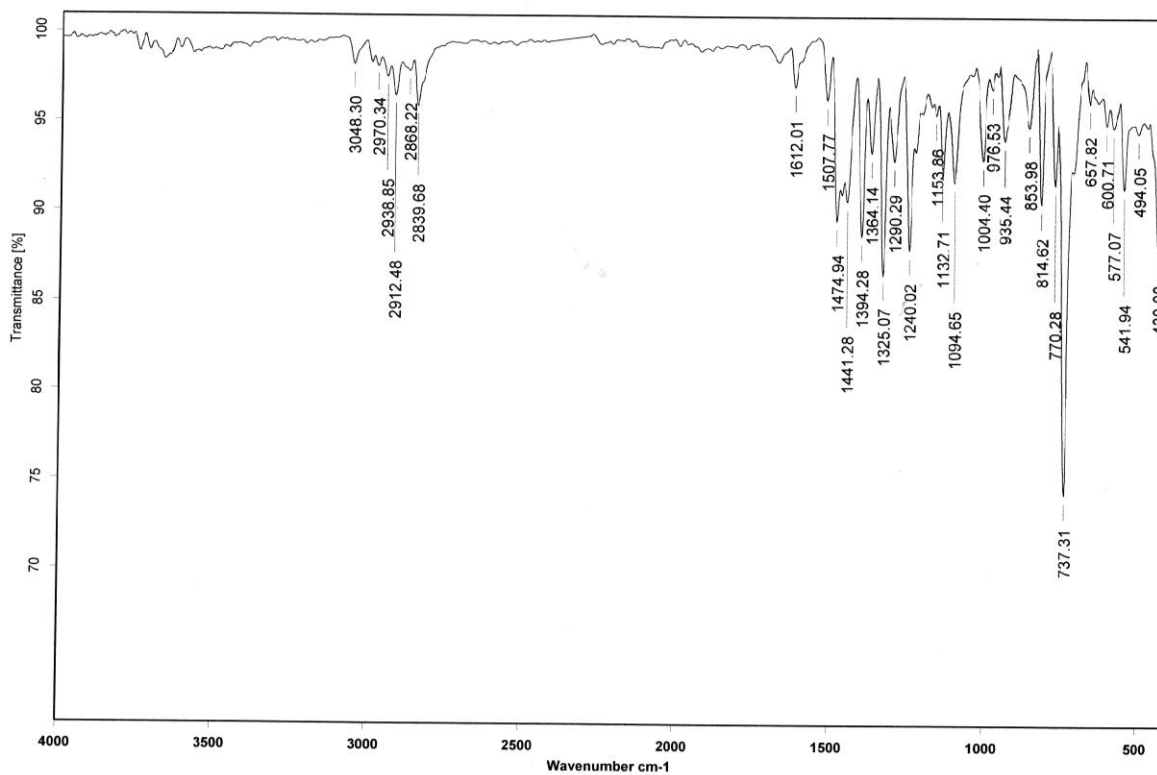


Figura A2. Espectro de IR (KBr) del ligante (LBz)

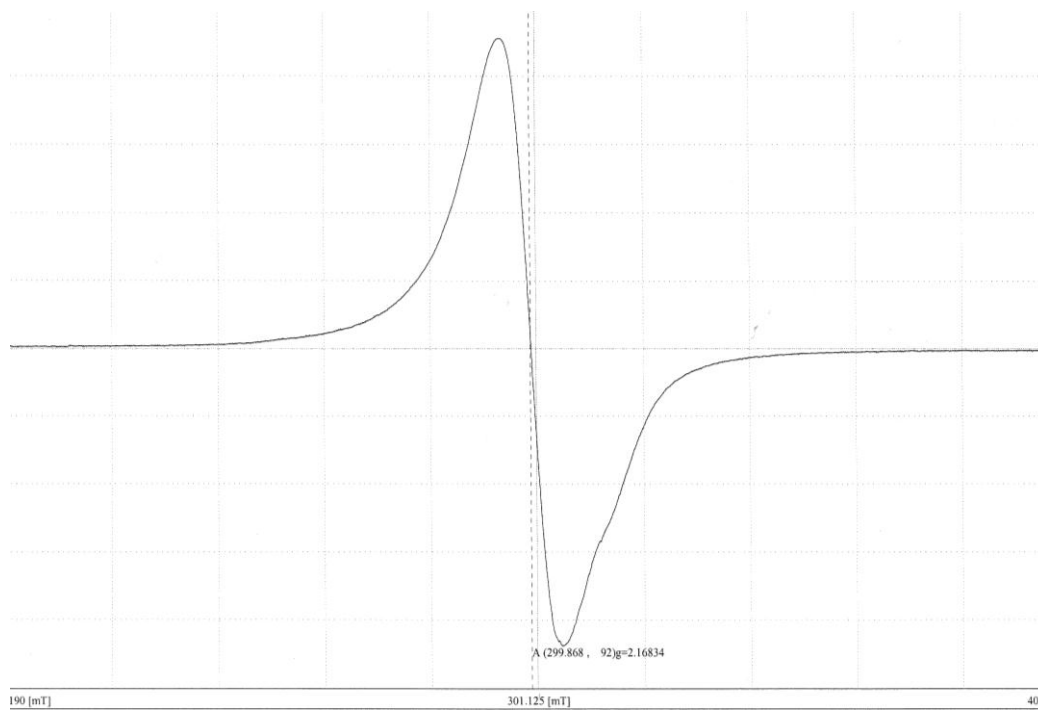


Figura A3. Espectro de RPE de $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ obtenido en CH_2Cl_2 a 77 K.

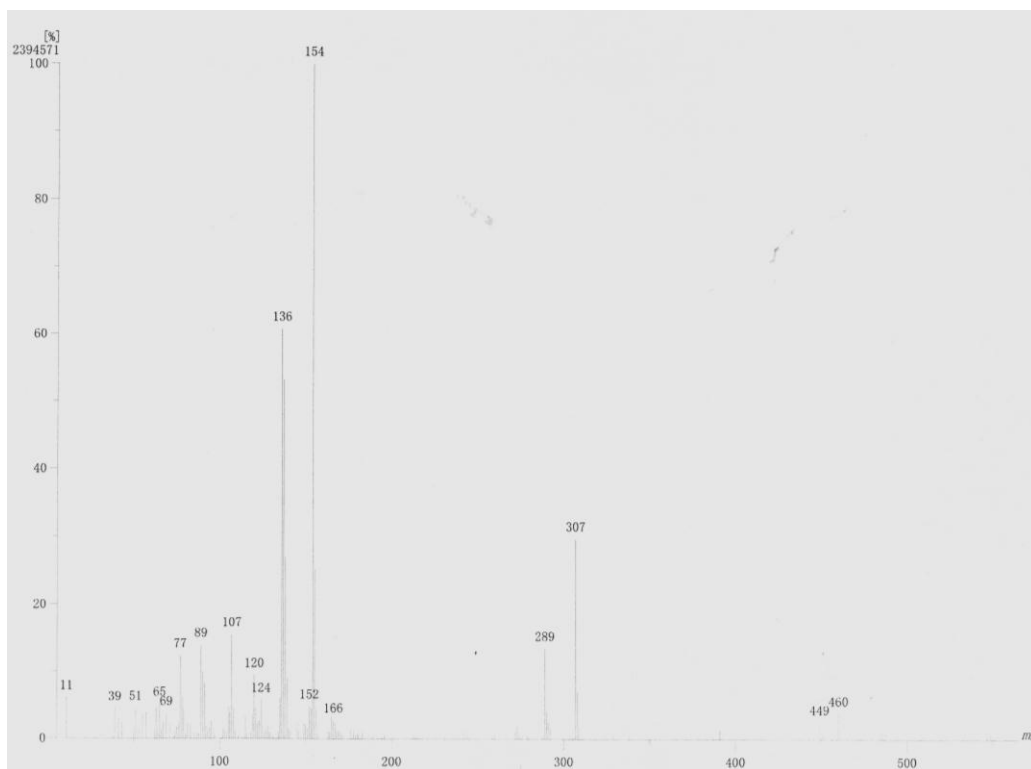


Figura A4. Espectro de FAB^+ -MS de (pp.1).

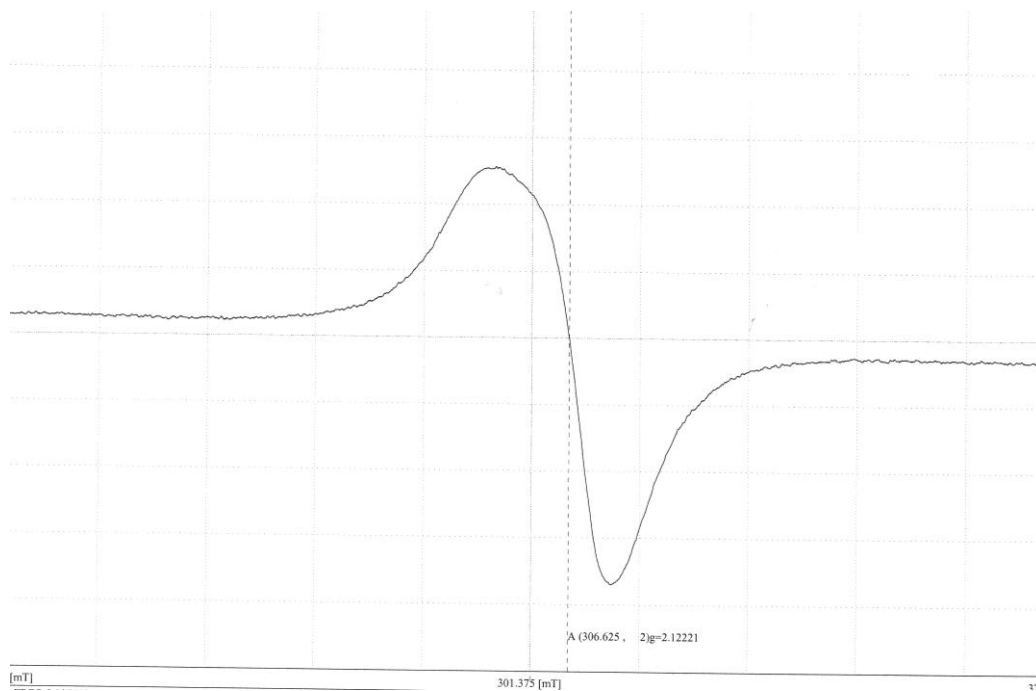


Figura A5. Espectro de RPE de **(pp.1)** obtenido en CH_2Cl_2 a 77 K.

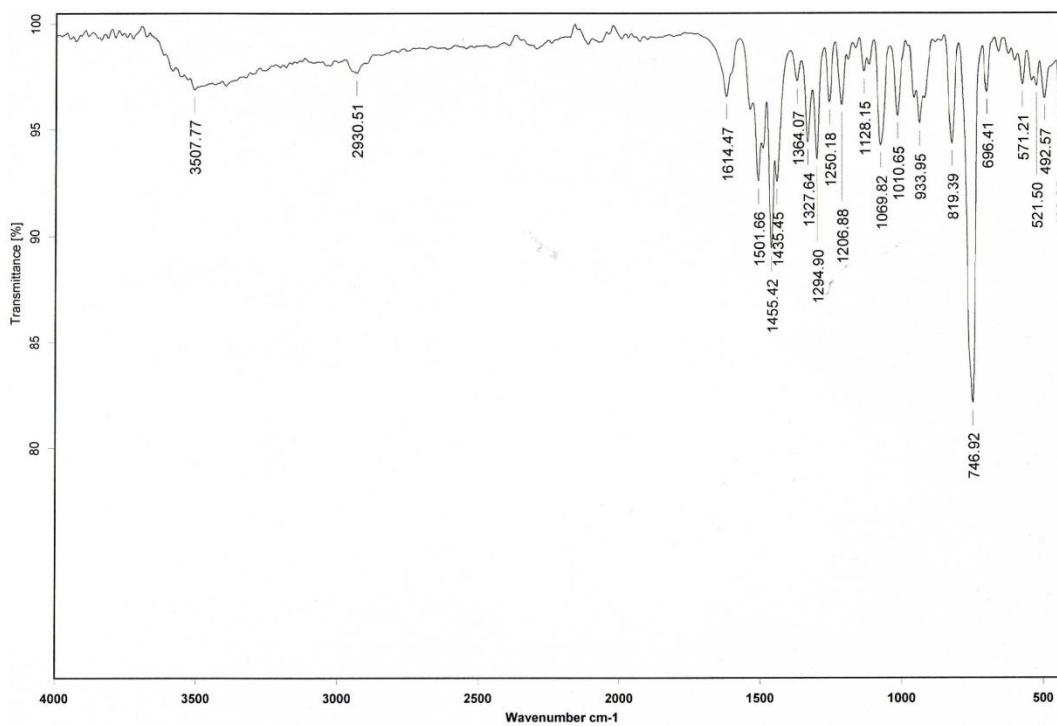


Figura A6. Espectro de IR (KBr) de **(pp.1)**.

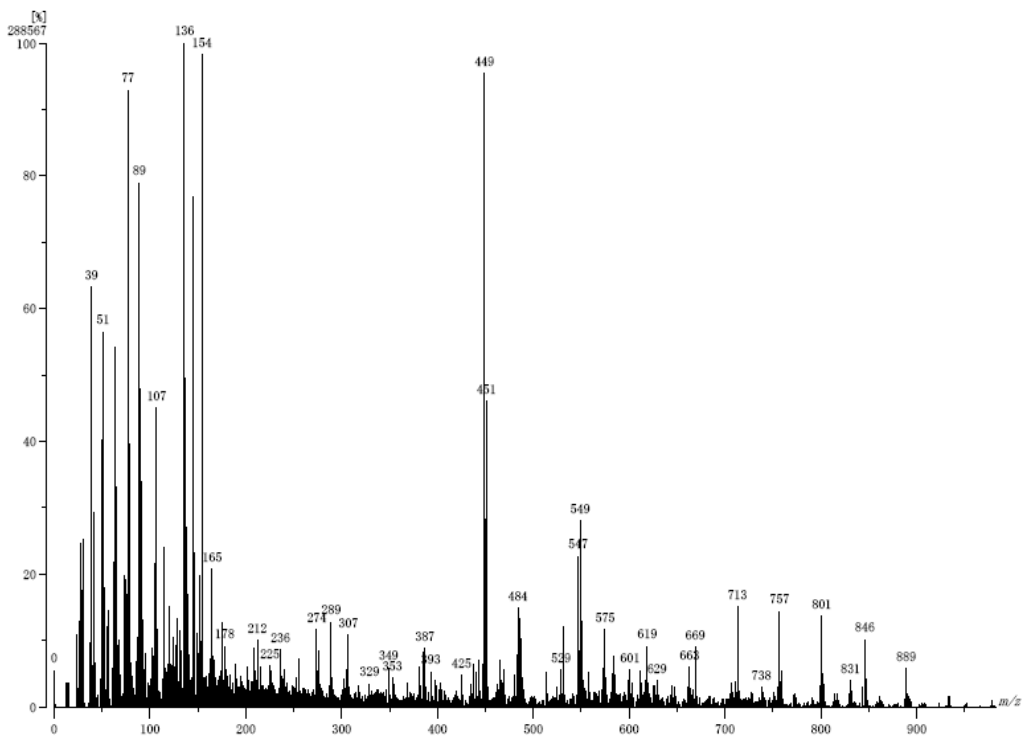


Figura A7. Espectro de FAB⁺-MS de (sol.1).

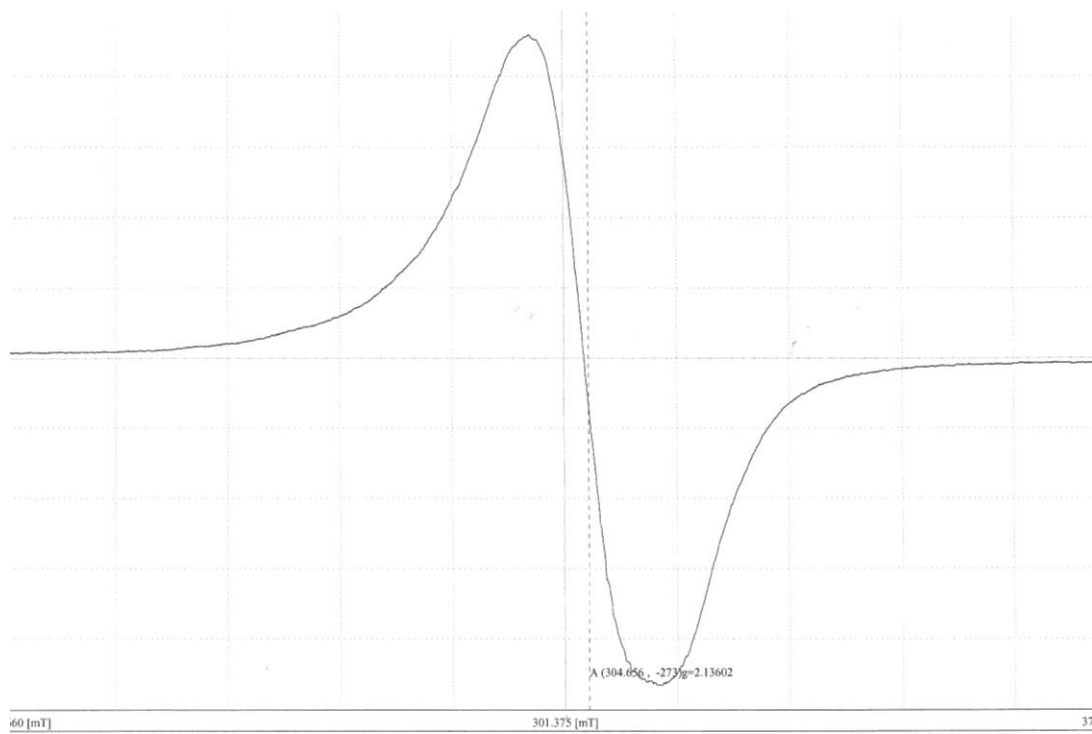


Figura A8. Espectro de RPE de (sol.1) obtenido en CH₃CN a 77 K.

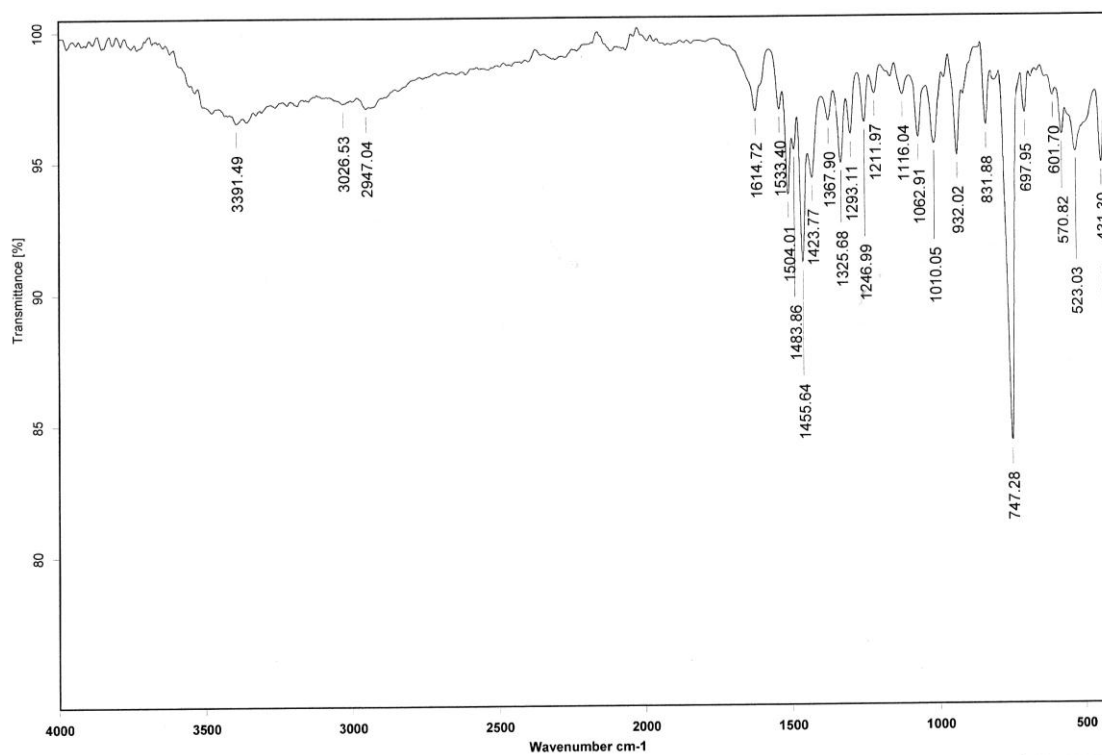


Figura A9. Espectro de IR (KBr) de (sol. 1).

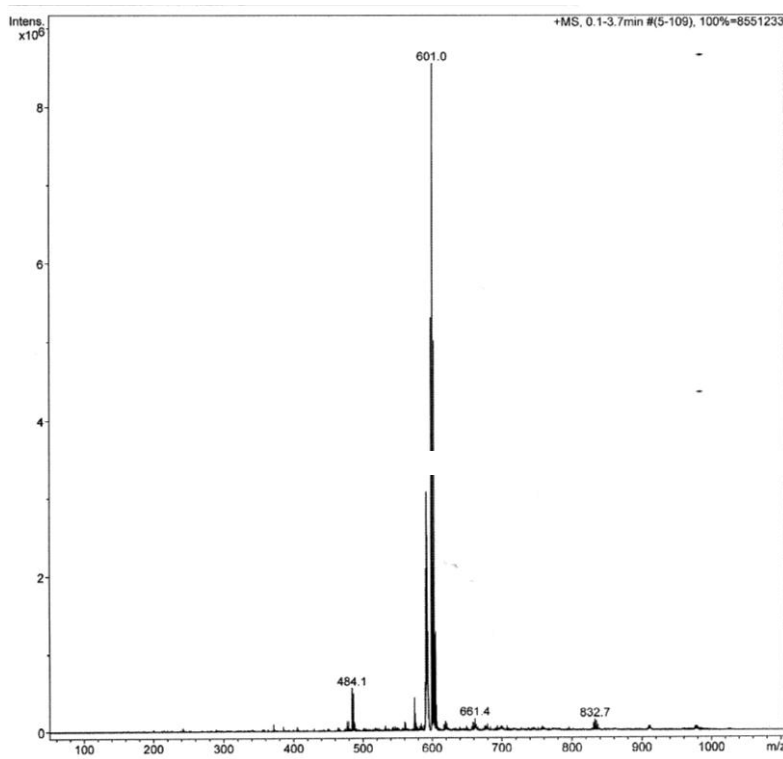


Figura A10. Espectro de ESI-MS de (sol. 2).

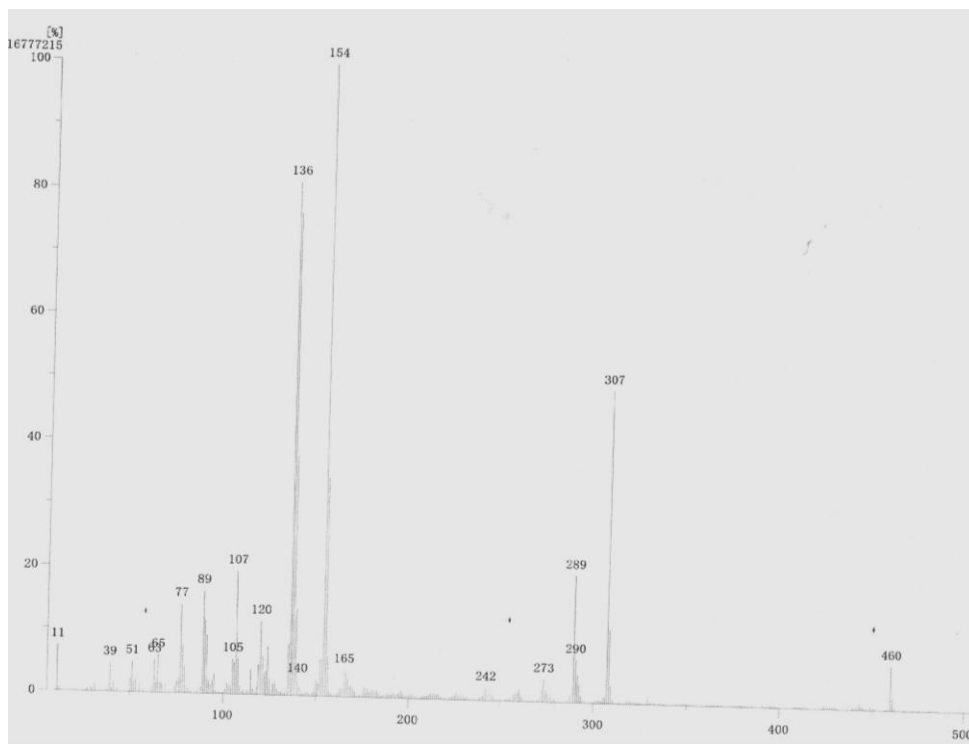


Figura A11. Espectro de FAB⁺-MS de (sol. 2).

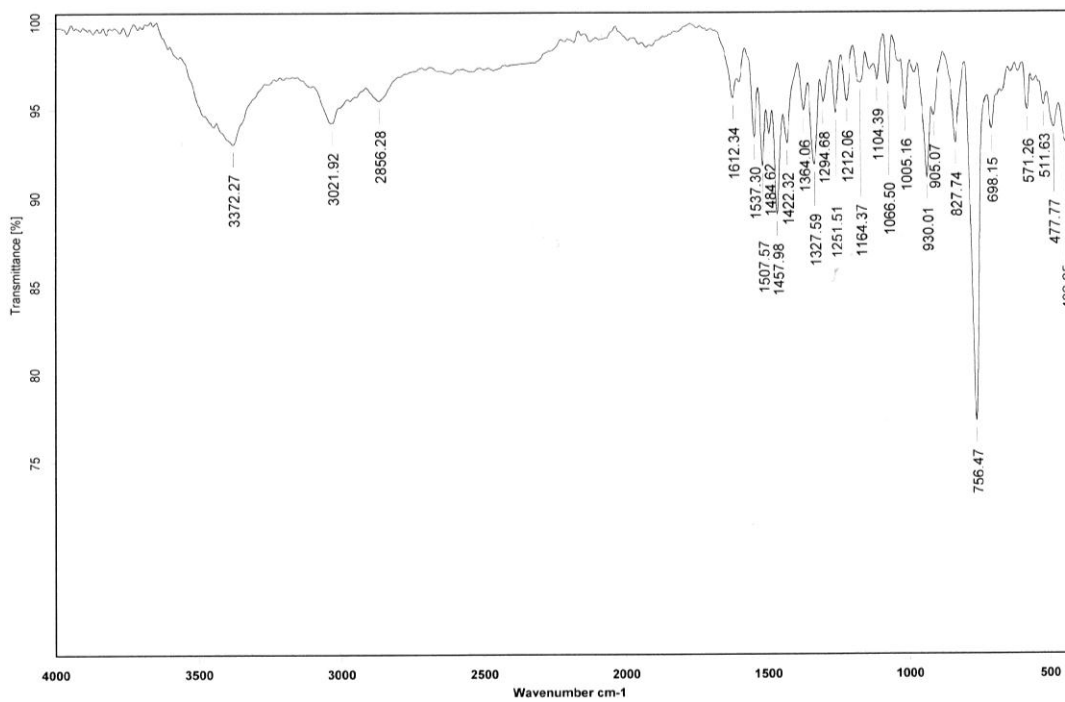


Figura A12. Espectro de IR (KBr) de (sol. 2).

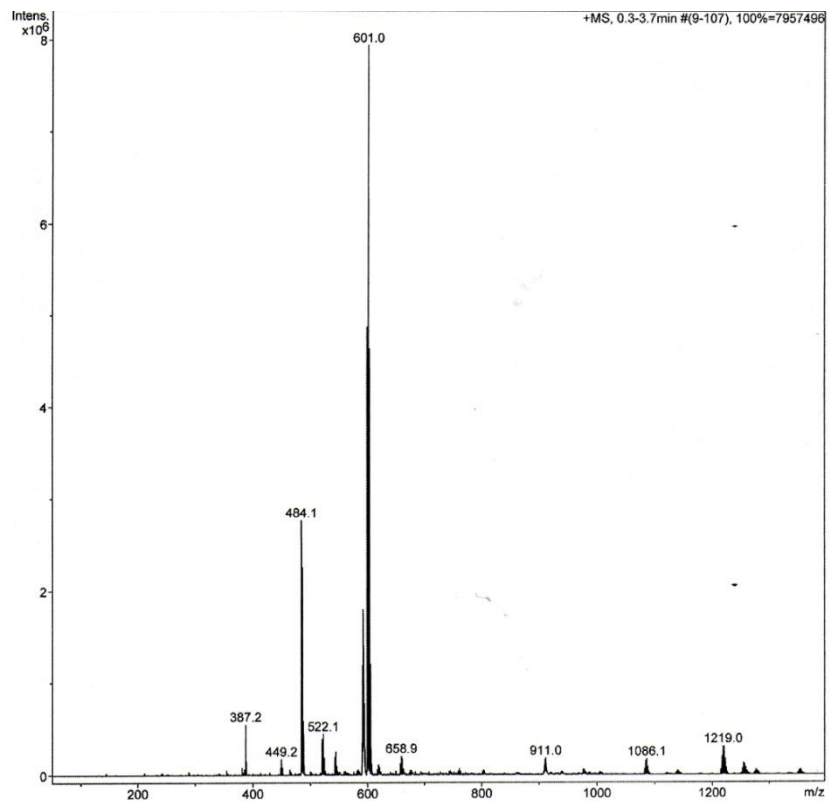


Figura A13. Espectro de ESI-MS de (pp. 3).

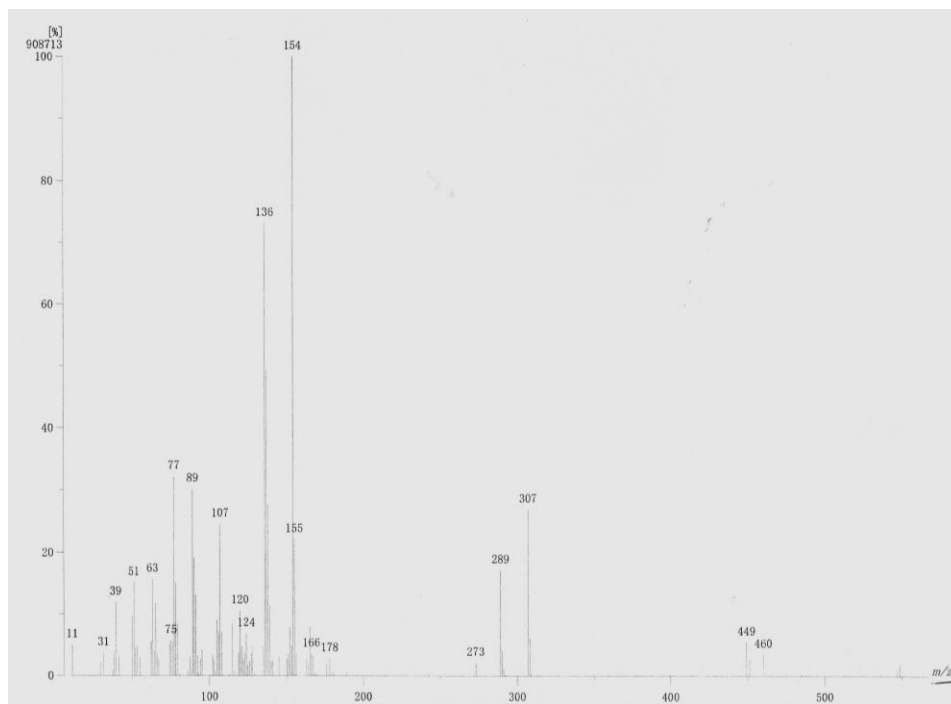


Figura A14. Espectro de FAB⁺-MS de (pp. 3).

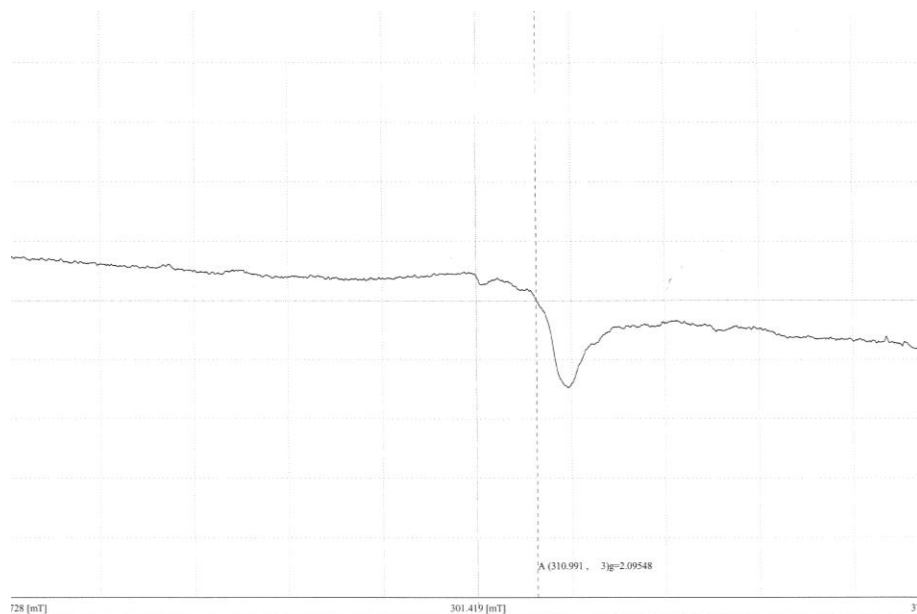


Figura A15. Espectro de RPE de **(pp. 3)** obtenido en CH₃CN a 77 K.

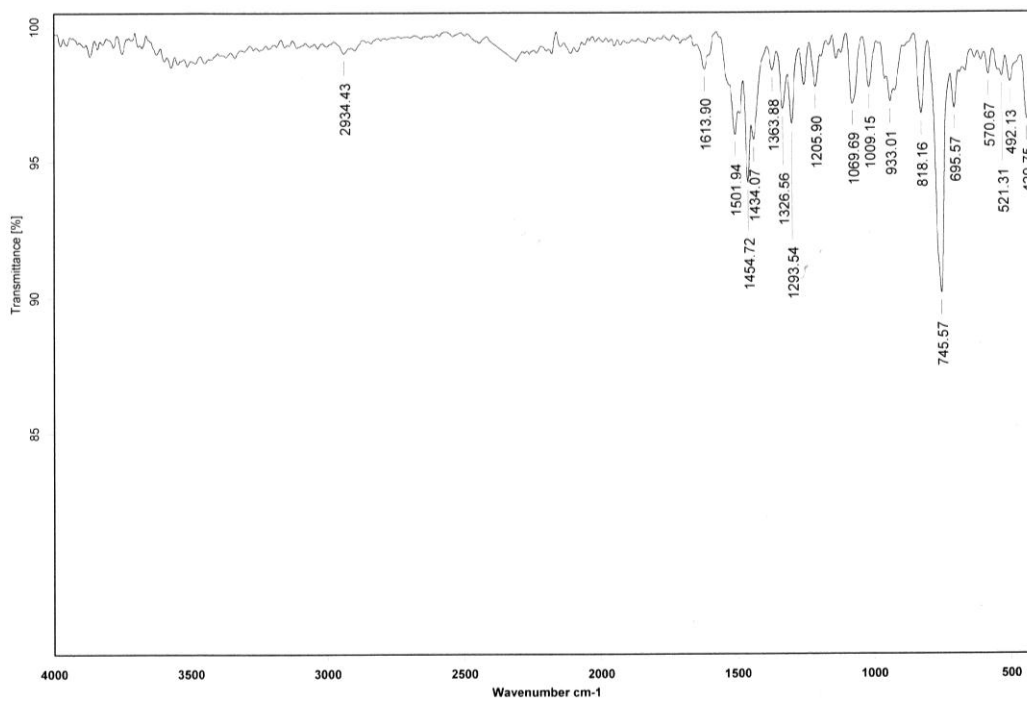


Figura A16. Espectro de IR (KBr) de **(pp. 3)**.

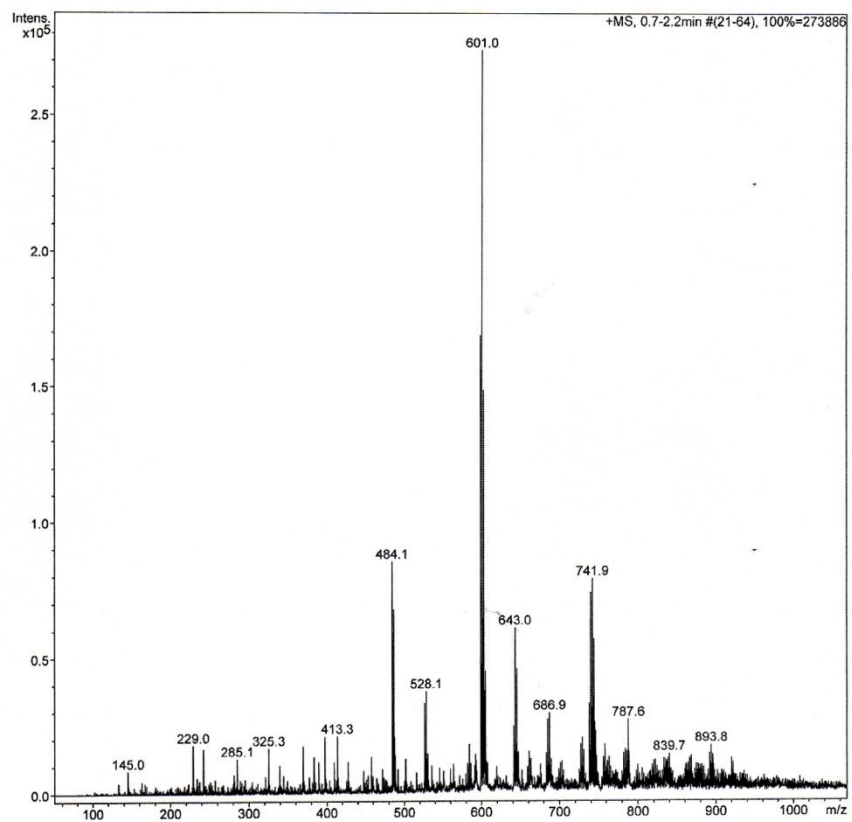


Figura A17. Espectro de ESI-MS de (sol. 3).

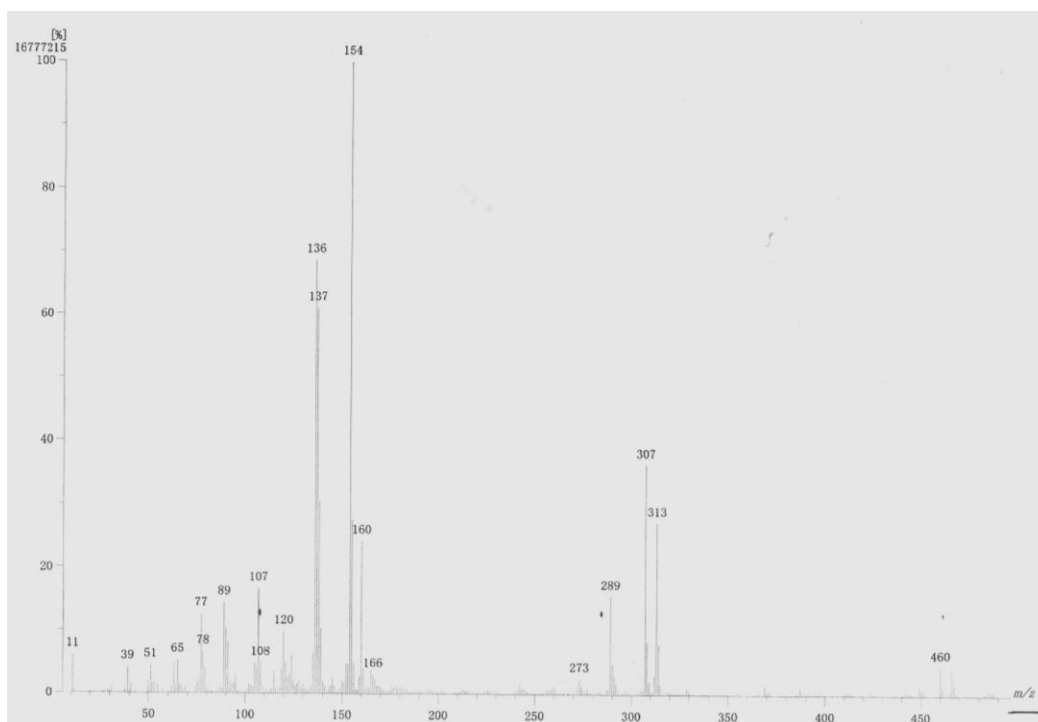


Figura A18. Espectro de FAB⁺-MS de (sol. 3).

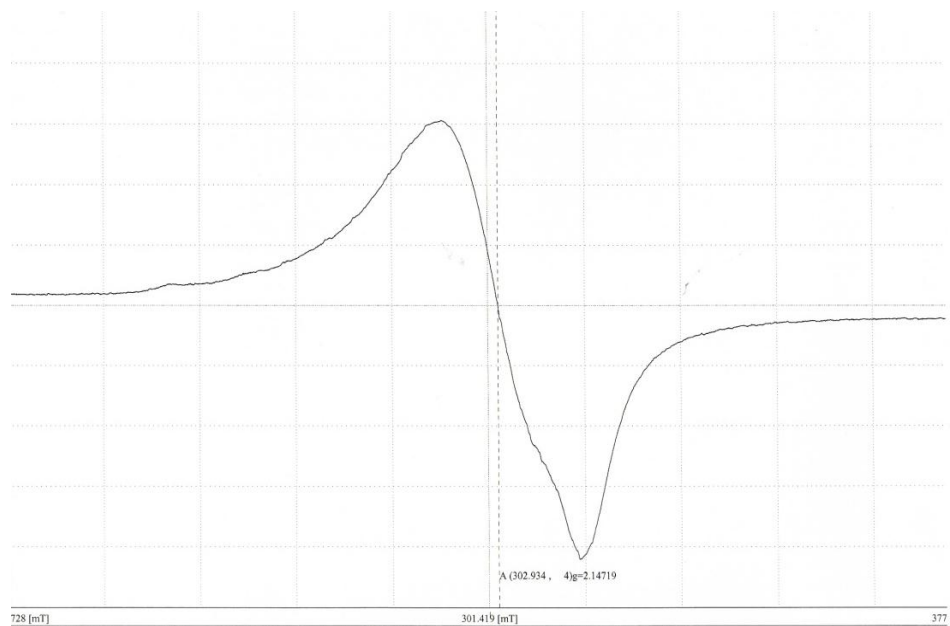


Figura A19. Espectro de RPE de **(sol. 3)** obtenido en CH₃CN a 77 K.

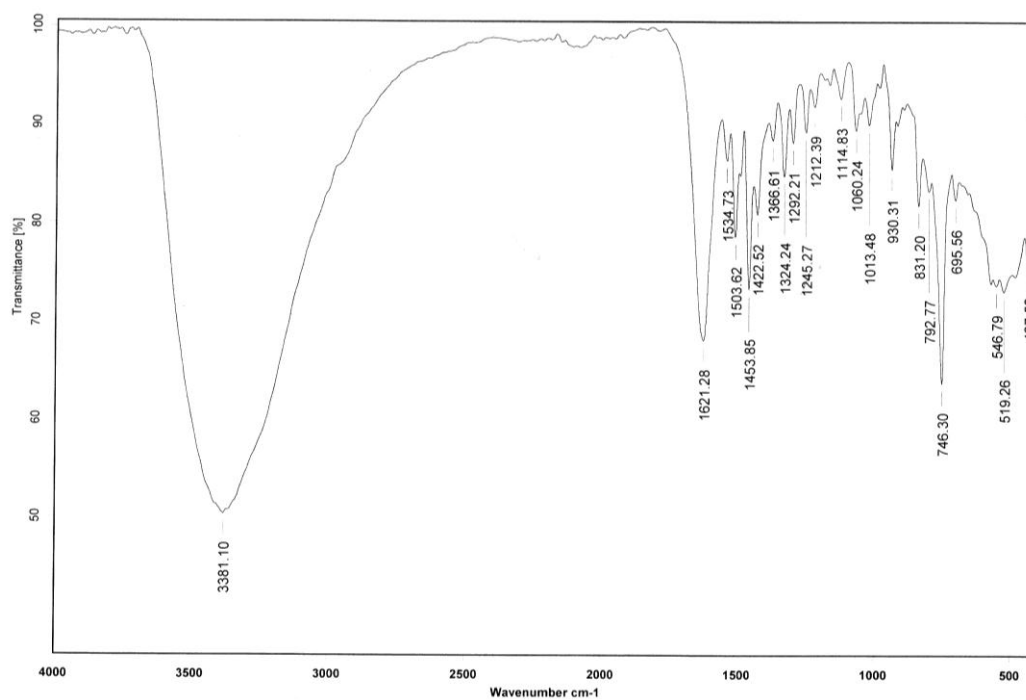


Figura A20. Espectro de IR (KBr) de **(sol. 3)**.

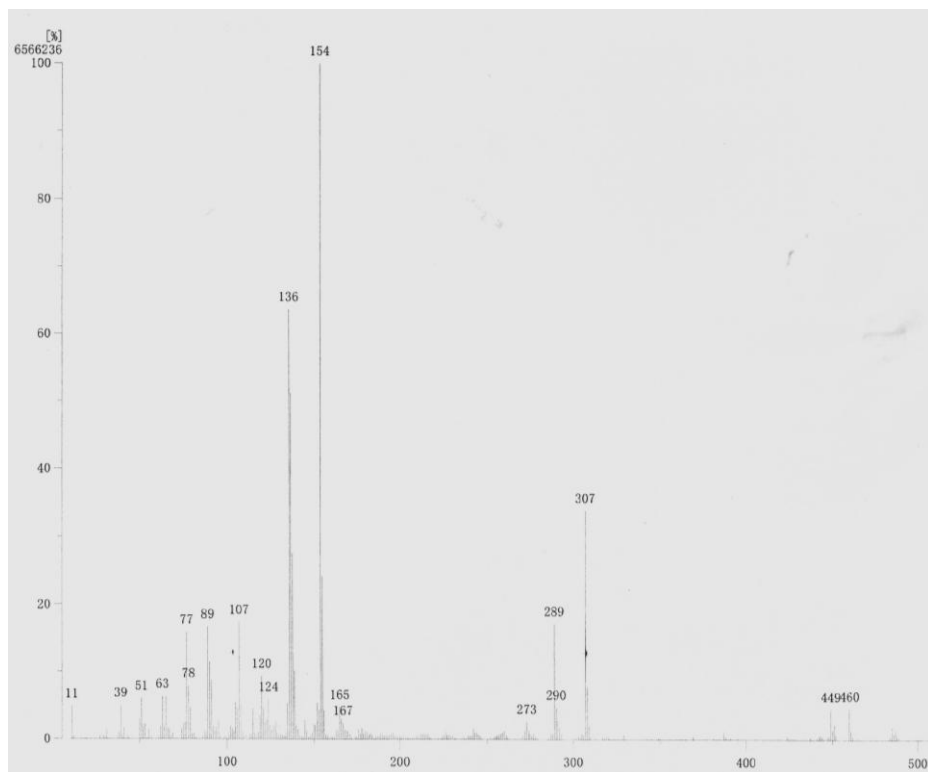


Figura A21. Espectro de FAB⁺-MS de (pp. 4).

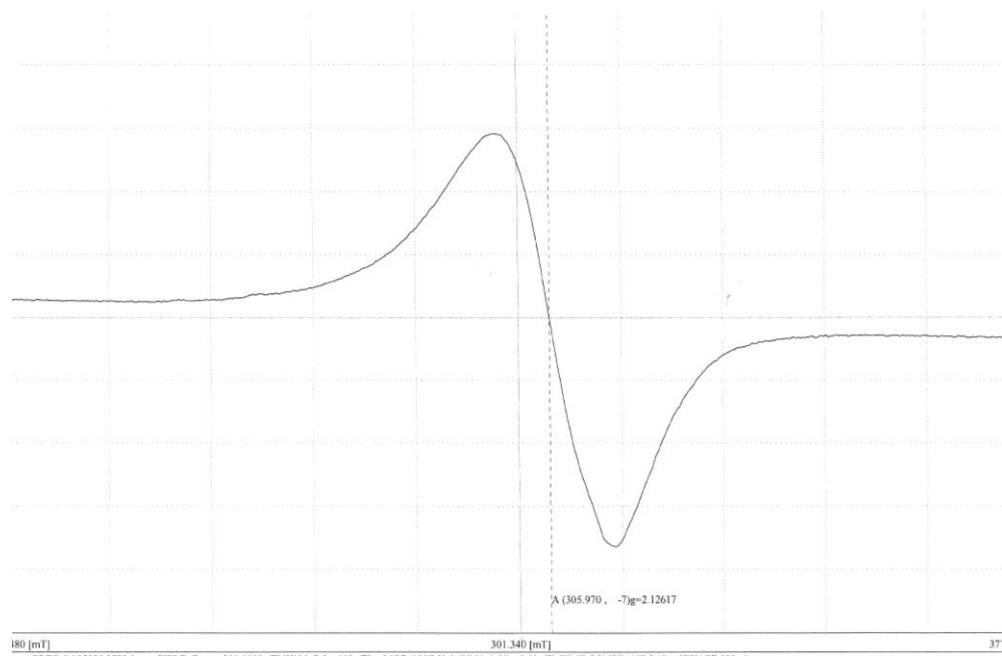


Figura A22. Espectro de RPE de (pp.4).

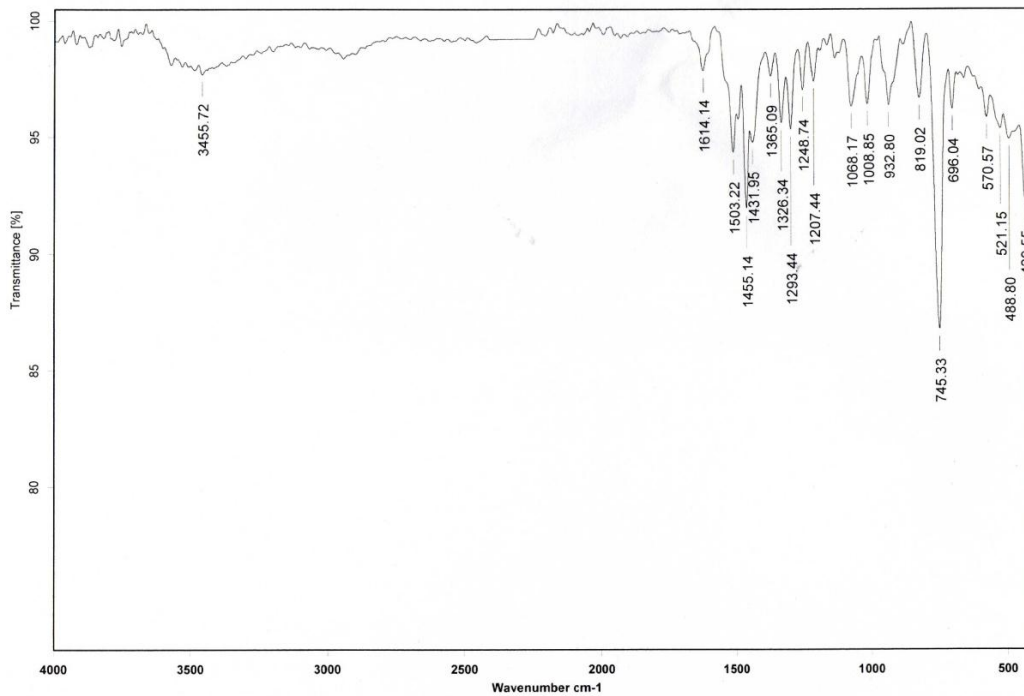


Figura A23. Espectro de IR (KBr) de (pp. 4).

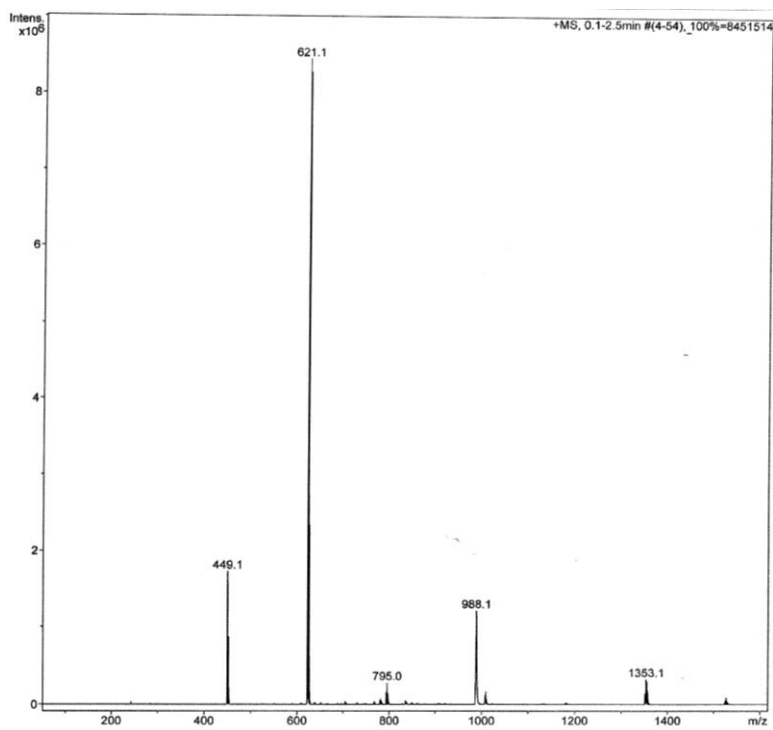


Figura A24. Espectro de ESI para [(LBz)Cu₂(SC₆H₅)₂]2CH₃OH..

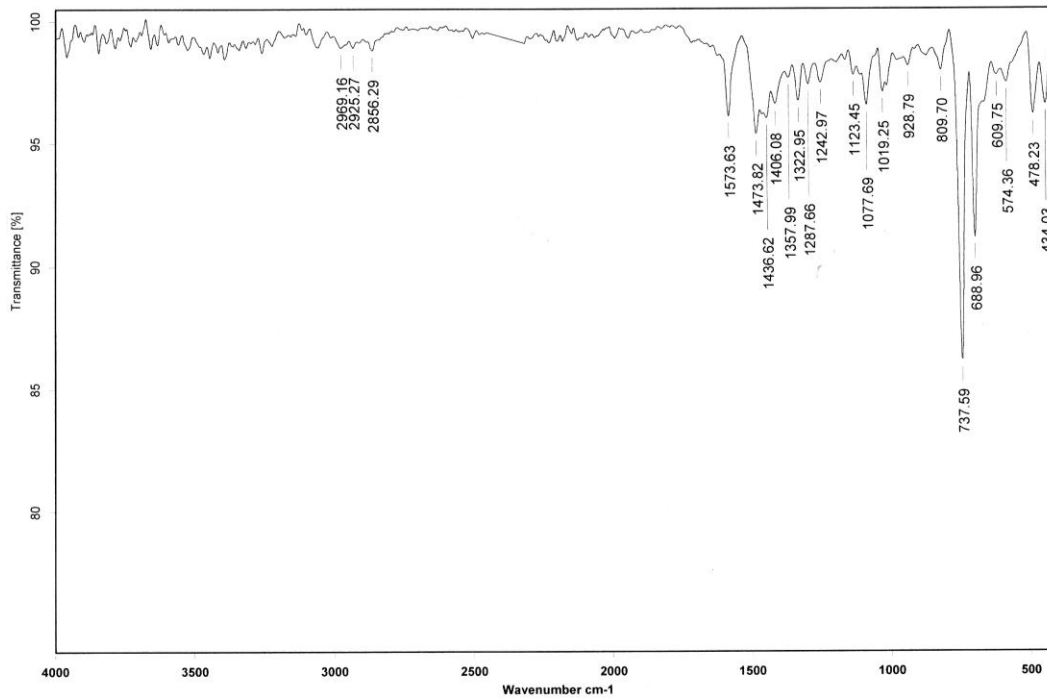


Figura A25. Espectro de IR (KBr) de $[(\text{LBz})\text{Cu}_2(\text{SC}_6\text{H}_5)_2] \cdot 2\text{CH}_3\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{O}$.

10. Anexo Cristalográfico

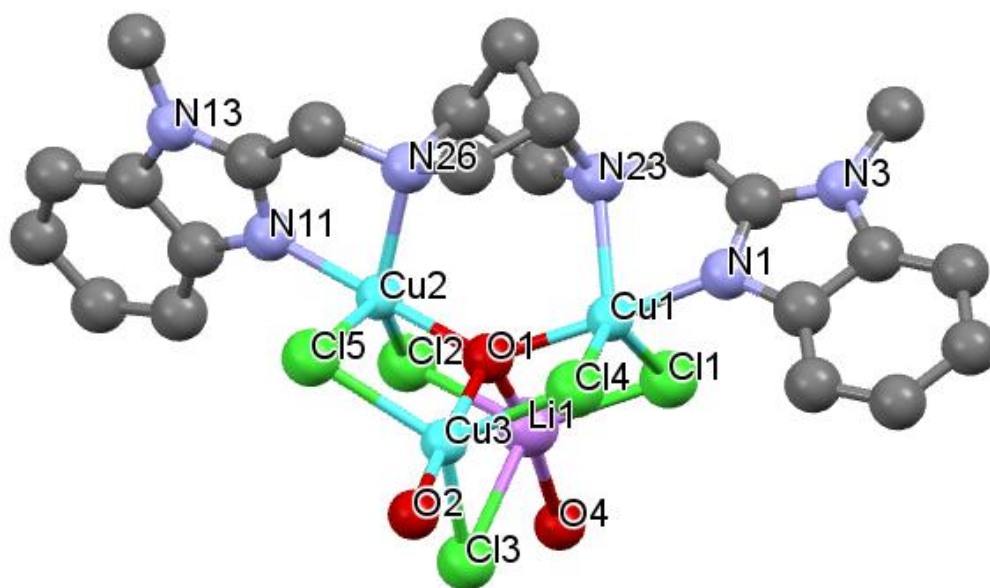
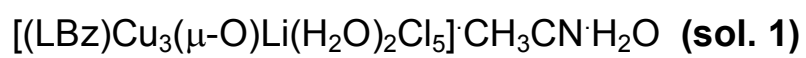


Tabla 1. Datos cristalográficos y refinamiento de estructura

Fórmula empírica	$C_{25}H_{35}LiN_7O_4Cl_5Cu_3$
Peso fórmula	872.41
Temperatura/K	298.15
Sistema cristalino	monoclínico
Grupo espacial	$P2_1$
a/Å	11.8668(5)
b/Å	11.2260(5)
c/Å	12.6494(5)
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	96.6200(10)
$\gamma/^\circ$	90
Volumen/Å ³	1673.88(12)
Z	2
ρ_{calc} mg/mm ³	1.731
m/mm ⁻¹	2.331
F(000)	882.0
Tamaño de cristal mm ³	0.326 × 0.289 × 0.064
2 Θ Rango para la colección de datos	4.458 to 50.76°
Rango de Índices	-12 ≤ h ≤ 14, -13 ≤ k ≤ 13, -15 ≤ l ≤ 15
Reflexiones colectadas	10762
Reflexiones independientes	5895[R(int) = 0.0424]
Datos/restricciones/parámetros	5895/7/427
Calidad del ajuste sobre F ²	0.980
Índice R final[I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0297, wR ₂ = 0.0591
Índices R [todos los datos]	R ₁ = 0.0339, wR ₂ = 0.0608
Diferencias de picos y hoyos / e Å ⁻³	0.36/-0.51
Parámetros de Flack	-0.013(6)