



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE COMPLEJOS DE COBRE CON LIGANTES
BENCIMIDAZOL-TIOÉTER**

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA:
Q. BRENDA NATALY SÁNCHEZ EGUÍA

TUTOR: DR. IVAN CASTILLO PÉREZ
INSTITUTO DE QUÍMICA

MÉXICO, D.F. ENERO 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

A la **Universidad Nacional Autónoma de México**.

A **CONACYT** por otorgarme la beca **254496** para realizar el proyecto de maestría.

Al **Instituto de Química** de la **UNAM**, por darme la oportunidad de llevar a cabo el proyecto.

Al **Dr. Ivan Castillo Pérez** por su tutoría en este proyecto y su amistad.

Al **Dr. Víctor Manuel Ugalde Saldívar** por la asesoría en los estudios electroquímicos y brindarme su amistad.

A mis compañeros del laboratorio, por su amistad.

Al **Personal Técnico, Académico y Administrativo** del Instituto de Química por su labor.

A mis padres Fidel Sánchez y María Obdulia Eguía, hermanos, a ti Leonardo; los amo mucho muy!!!!

Este trabajo de investigación se desarrolló en el Laboratorio 4-C del Instituto de Química de la UNAM bajo la asesoría del Dr. Ivan Castillo Pérez.

PUBLICACIONES

De este proyecto de investigación se obtuvo la siguiente publicación:

Castillo, I.; Ugalde – Saldivar, V. M.; Rodríguez Solano, L. A.; Sánchez Eguía, B. N.; Zeglio, E.; Nordlander, E. **Structural, spectroscopic, and electrochemical properties of tri- and tetradentate N_3 and N_3S copper complexes with mixed benzimidazole/thioether donors.** *Dalton Trans.*, **2012**, 41, 9394.

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS**A**

Å	Angstrom (10^{-10} m)
Ar	Aromático

C

°C	Grado Celsius o centígrado
----	----------------------------

D

D β M	Dopamina β -monooxigenasa
DFT	Density Functional Theory (Teoría de funcionales de la densidad)

E

E _{1/2}	Potencial de media onda
E _{pa}	Potencial de pico anódico
E _{pc}	Potencial de pico catódico
EM	Espectrometría de masas
ESI	Electrospray Ionization (Ionización por electrospray)
ENH	Electrodo normal de hidrógeno

F

FAB	Fast atom bombardment (bombardeo de átomos rápidos)
-----	---

H

HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital (Orbital molecular ocupado más alto)
h	Hora

I

IR	Espectroscopía infrarroja
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada)
i	Corriente

J

<i>J</i>	Constante de acoplamiento
----------	---------------------------

K

K	Grado Kelvin
---	--------------

L

L	Ligantes
L1	tris[2-(2,4-dimetilfenil)tioetil]amina

	L2	Bis(2,4-dimetilfeniltioetil)(2-metilbencimidazolil)amina
	L3	(bis(2-(2,4-dimetilfeniltioetil))(1-metil-2-bencimidazolilmetil)amina
M		
	m/z	Relación masa-carga
	mV	Milivoltios
	μA	microamperios (10 ⁻⁶ A)
N		
	nm	Nanómetros (10 ⁻⁹ m)
P		
	PHM	Monooxigenasa α-hidroxilante de peptidilglicina
	ppm	Partes por millón
R		
	RMN ¹ H	Resonancia magnética nuclear de protón
	RMN ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
	RPE	Resonancia paramagnética electrónica
	Redox	Óxido-Reducción
S		
	SN2	Sustitución nucleofílica bimolecular
T		
	TMS	Tetrametilsilano
	THF	Tetrahidrofurano
U		
	UV-vis	Ultravioleta visible
V		
	V	Voltios

ÍNDICE

	PÁGINA
Agradecimientos.....	2
Dedicatoria.....	3
Publicaciones	5
Abreviaturas y símbolos.....	6
Índice.....	8
Resumen.....	10
I. Introducción.....	11
II. Antecedentes.....	12
Cobre.....	12
Proteínas de cobre.....	13
Monooxigenasas de cobre.....	15
Modelos biomiméticos: Química Bioinorgánica.....	17
Átomos más comunes en modelos inorgánicos de enzimas de cobre.....	17
Reactividad química de los complejos de cobre en la activación de oxígeno.....	18
Modelos inorgánicos con ligantes β -dicetoiminatos.....	20
Modelos inorgánicos con ligantes mixtos N – S.....	22
Modelos inorgánicos con ligantes tripodales.....	23
Electroquímica de compuestos de cobre.....	24
Voltamperometría cíclica de complejos de cobre.....	25
III. Objetivos.....	27

IV. Hipótesis.....	28
V. Resultados y discusión.....	29
Ligantes.....	29
Síntesis de L1.....	30
Síntesis de L2.....	32
Síntesis de L3.....	34
Síntesis de complejos de cobre (I).....	36
Síntesis de complejos de cobre (I) con L1.....	36
Síntesis de complejos de cobre (I) con L2.....	39
Síntesis de complejos de cobre (I) con L3.....	41
Síntesis de complejos de cobre (II).....	42
Síntesis de complejos de cobre (II) con L1.....	42
Síntesis de complejos de cobre (II) con L2.....	43
Síntesis de complejos de cobre (II) con L3.....	46
Estudios electroquímicos.....	49
Estudios de reactividad.....	52
VI. Conclusiones.....	58
VII. Parte Experimental.....	59
Anexos.....	67
Bibliografía.....	72

RESUMEN

El interés por el estudio de la reactividad de los complejos con enlaces Cu-S se ha incentivado debido a la presencia de donadores metionina en el sitio activo de diversas enzimas monooxigenasas dependientes de cobre, por lo cual los químicos sintéticos han diseñado modelos basados en ligantes que confieren al cobre las propiedades espectroscópicas, geométricas y electrónicas para estudiar la reactividad frente a oxígeno.

En este contexto, se presenta en este trabajo la síntesis y caracterización de tres ligantes tripodales que contienen en su esqueleto átomos donadores de S y N, en diferentes proporciones: el ligante 1 (tris[2-(2,4-dimetilfenil)tioetil]amina) forma únicamente complejos cuprosos estables, mientras que los ligantes 2 (bis[2-(2,4-dimetilfeniltioetil)](2-bencimidazolilmetanamina)) y 3 (bis[2-(2,4-dimetilfeniltioetil)](1-metil-2-bencimidazolilmetanamina)) forman complejos cuprosos y cúpricos estables.

En el estudio electroquímico realizado a los complejos de cobre (I) formados con los ligantes descritos anteriormente, se observó un aumento en el potencial redox del par $[\text{CuLn}]^{2+}/[\text{CuLn}]^+$ de acuerdo al incremento en el número de grupos azufrados en el ligante, mientras que los nitrógenos donadores tienen el efecto contrario. Esto se atribuye a la capacidad que tienen los átomos de S a estabilizar especies de Cu (I) y de igual forma los átomos de N tienden a favorecer las especies de Cu (II). El estudio de reactividad realizado con los dos ligantes descritos previamente en el grupo de investigación resultó en la formación del anión superóxido en reacciones de complejos con O_2 a baja temperatura, mientras que los productos finales de oxidación se detectaron a través de ESI-MS como los hidroxocomplejos de Cu (II).

Estas observaciones apoyan la noción de que los ligantes tioéteres están directamente relacionados con la activación de oxígeno por centros de cobre para generar selectivamente el anión superóxido sin reducción a peróxido; esto probablemente facilita la activación de enlaces C – H observada en PHM y D β M, dada la tendencia de las especies superóxido por abstraer átomos de hidrógeno de una amplia gama de sustratos.

I. INTRODUCCIÓN

Una de las formas en las cuales la ciencia ha avanzado para explicar los fenómenos que ocurren en los sistemas biológicos es la de imitar las características químicas y físicas que presentan estos sistemas, para crear modelos que sean capaces de reproducir algunas de las funciones que se llevan a cabo dentro de un organismo.

Uno de los sistemas que se está explorando con este tipo de metodologías son las metaloenzimas, es decir aquellas enzimas que contienen en su sitio activo un metal, y en la cual tanto el esqueleto proteico que rodea al metal, así como éste mismo son los responsables de su reactividad.

Para desarrollar los modelos que permitan entender al sitio activo de las metaloenzimas se han conjuntado conocimientos de química inorgánica y biología, dando lugar a la disciplina conocida como química bioinorgánica. Ésta se ha dado a la tarea de diseñar experimentos y desarrollar metodologías que permitan entender el papel que juega el metal y su ambiente de coordinación en una metaloenzima.

En años recientes las metaloenzimas que se han visto beneficiadas con estos modelos sintéticos engloba a las monooxigenasas de cobre. Este tipo de enzimas llevan a cabo la oxidación promovida por el par redox $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^{+}$ y están involucradas en la funcionalización selectiva de un amplio grupo de sustratos orgánicos, incluidos neurotransmisores.¹

En este sentido, los modelos desarrollados se basan en estructuras en estado sólido establecidas por difracción de rayos-X de las enzimas que se desean modelar, por lo que desde un enfoque bioinorgánico se han empleado ligandos que presentan átomos donadores de N y S; esto haciendo referencia a los residuos de aminoácidos a los que se encuentra unido el cobre en el sitio activo de estas enzimas. Además la mayoría de los modelos sintéticos contienen ligandos tripodales, ya que estos confieren al centro metálico una geometría definida. De esta forma, al menos en una primera aproximación el ambiente estérico y electrónico que dictan la reactividad y accesibilidad al centro metálico estarán controlados.

El diseño de nuevos ligandos tripodales con diferente número y tipo de átomos donadores permitirá la obtención de nuevos compuestos de coordinación de cobre, que a través de los resultados obtenidos, aporten información valiosa a esta área en desarrollo. En este contexto, se pretende que el estudio de sistemas tripodales con donadores N provenientes de bencimidazol y S provenientes de tioéteres, ayuden a entender los factores electrónicos que éstos átomos le confieren al cobre y como modifican sus propiedades espectroscópicas, así como la reactividad que éste puede presentar frente a oxígeno.

II. ANTECEDENTES

Los seres vivos emplean una amplia gama de estrategias para la producción de energía, incluyendo entre ellas las reacciones de catálisis óxido-reductivas, para las cuales ha sacado partido de las propiedades químicas de metales como el cobre, el hierro, el manganeso, el molibdeno y el cobalto.² Las reacciones involucradas en la producción de energía son catalizadas por las proteínas conocidas como enzimas. Una enzima en la cual el ion metálico es un esencial participante en el proceso catalítico, es conocida como metaloenzima.³

Cobre

El segundo metal más importante en bioprocesos, después del hierro, es el cobre que se encuentra presente en el sitio activo de diferentes enzimas. Existen cuatro características distintivas de la bioquímica del cobre:⁴

- 1.- El Cu (II) es el ión divalente disponible, más efectivo para enlazar moléculas orgánicas. Esto es debido a su afinidad electrónica; el cobre es también el mejor ácido de Lewis disponible alrededor de pH = 7.
- 2.- El Cu (I) es el ión monovalente disponible.
- 3.- La tendencia casi igual del Cu (I) y Cu (II) para formar complejos con muchos ligantes orgánicos, a pesar de la diferencia en sus tamaños y estereoquímicas, hace al par Cu (II/I) particularmente útil y adaptable en un rango de potencial redox que va aproximadamente de +0.2 a +0.8 V (ENH) (Figura 1).
- 4.- El Cu (I) puede actuar como donador π y puede enlazarse a ligantes como O_2 y CO.

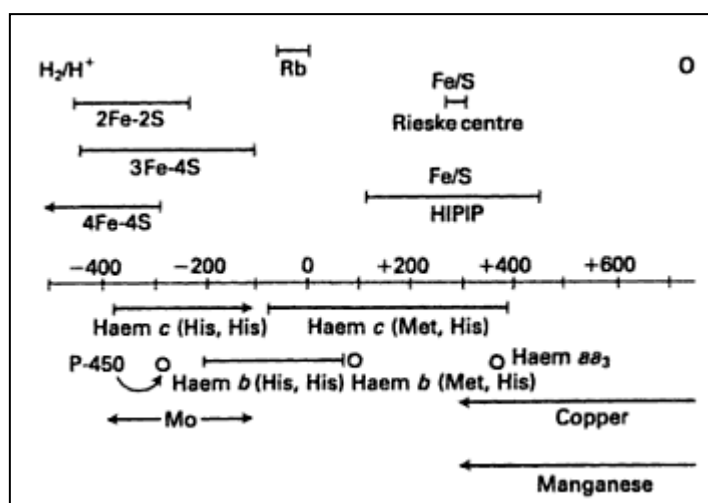


Figura 1. Rango redox de proteínas hemo y comparación con el potencial redox de otros centros metálicos.

Un aspecto importante es la fuerte correlación de las enzimas de cobre⁴ con las reacciones de compuestos pequeños compuestos no metálicos, como oxígeno y óxidos de nitrógeno los cuales estuvieron disponibles en una cantidad considerable cuando el dióxigeno entró en la atmósfera (Tabla 1).

Enzimas	Sustratos
Oxidasas simples	O ₂ más fenoles, aminas, ascorbato, iones ferrosos, etc.
Citocromo oxidasa	O ₂ más citocromos <i>c</i> , <i>a</i> y <i>a</i> ₃ .
Enzimas óxido de nitrógeno	NO, NO ₂ ⁻ , N ₂ O más agentes oxidantes o reductores
Oxidasas especializadas	O ₂ más proteínas o polisacáridos para entrecruzamiento

Tabla 1. Algunos sustratos para enzimas de cobre.

Proteínas de cobre

El cobre se encuentra presente en un gran número de enzimas, muchas de ellas involucradas en transferencia de electrones, activación de oxígeno (figura 2) y otras moléculas pequeñas como óxidos de nitrógeno, metano, monóxido de carbono, dismutación de superóxido, e incluso, en algunos invertebrados en el transporte de oxígeno.⁵

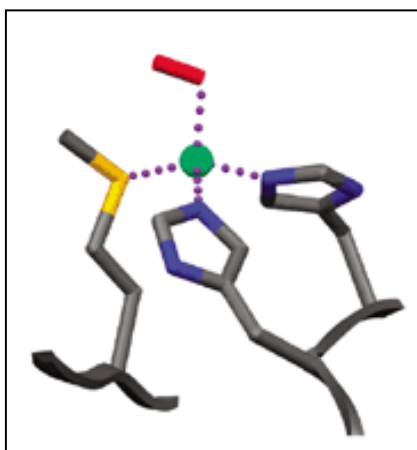


Figura 2. Sitio activo de la enzima PHM.

Dentro de las proteínas que contienen cobre existen tres tipos, clasificados de acuerdo a sus características espectroscópicas (UV-visible y RPE). Las de Tipo 1 tienen un átomo de cobre y presentan una coloración azul intensa, las de Tipo 2 tienen dos átomos de cobre no acoplados y son casi incoloras, mientras que las de Tipo

3 presentan una señal en RPE correspondiente a un centro dinuclear de cobre (figura 2).⁵ Mas detalles de los tres tipos a continuación:

- Tipo 1: En estas enzimas el cobre está coordinado normalmente por tres ligantes fuertes, una cisteína y dos histidinas, algunas veces uno o dos ligantes débiles como S de metionina. Presentan una banda de absorción intensa ($\lambda_{\max} \approx 600 \text{ nm} / \epsilon > 3000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) responsable del color azul, y un espectro de RPE con una señal pequeña de acoplamiento hiperfino en la región g_{II} .
- Tipo 2: Presentan centros binucleares de cobre no acoplados, en el que cada cobre tiene un ambiente químico diferente, un cobre se encuentra enlazado a tres histidinas y el otro a dos histidinas y una metionina, la distancia entre estos es de 11 \AA . Presentan un espectro de absorción débil, y un espectro de RPE característico de complejos de Cu (II).
- Tipo 3: En estas enzimas los iones cobre están coordinados usualmente por tres histidinas, con un ligante puente como oxígeno o el anión hidroxilo. Presentan una banda de absorción intensa en el UV cercano ($\lambda_{\max} \approx 330 \text{ nm}$); no muestran señal en RPE, ya que los dos iones cobre están acoplados antiferromagnéticamente.

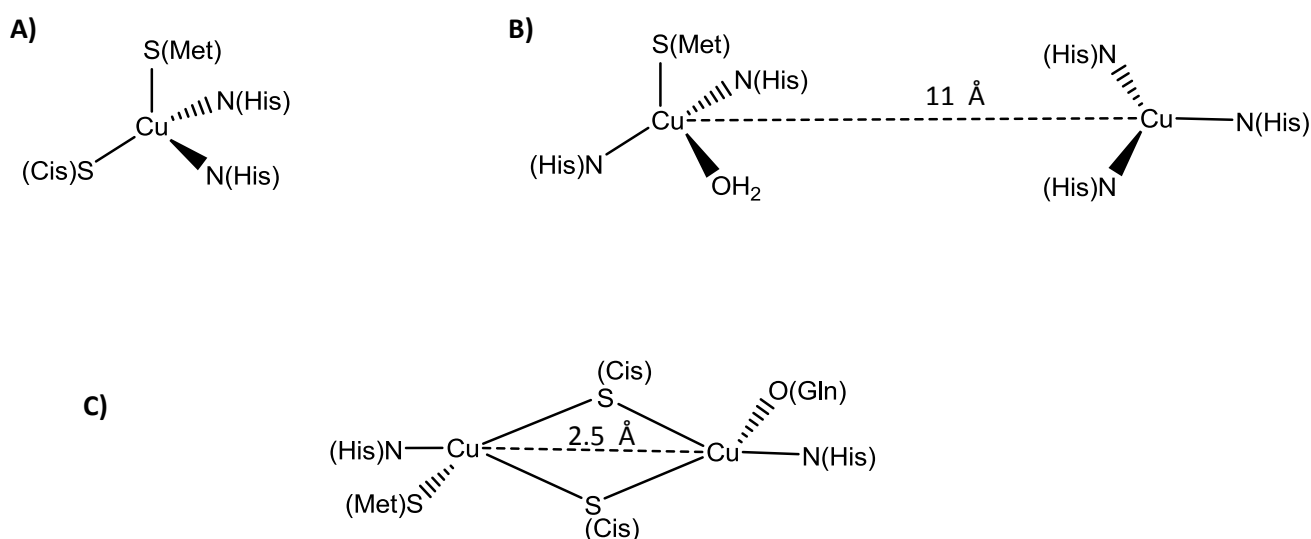


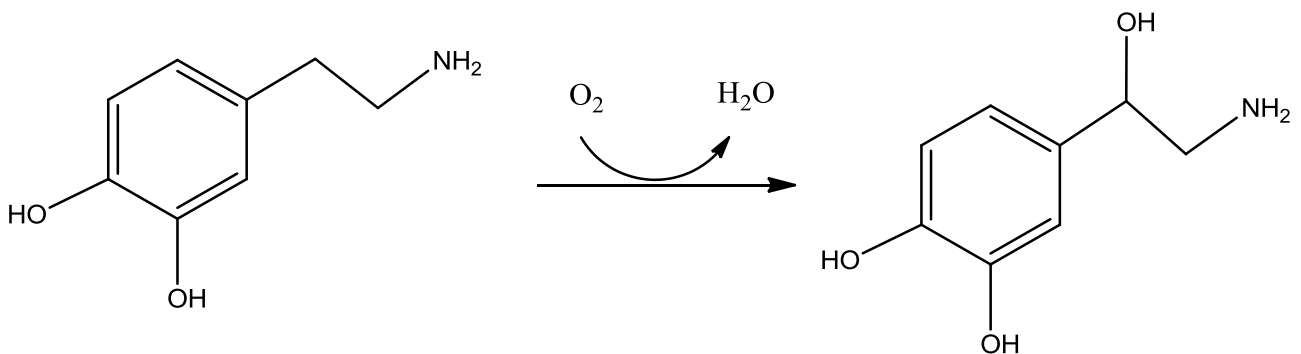
Figura 3. Sitios activos de A) Plastocianina, B) Proteína de cobre tipo II y C) Citocromo c oxidasa.

Monooxigenasas de cobre

Recientemente la química de la activación de oxígeno por complejos de cobre es de interés, para entender los mecanismos de reacción de éstas proteínas en sistemas biológicos y el uso de complejos metálicos como catalizadores en reacciones de oxidación que podrían ser altamente selectivas.⁶

A. Dopamina- β -monooxigenasa

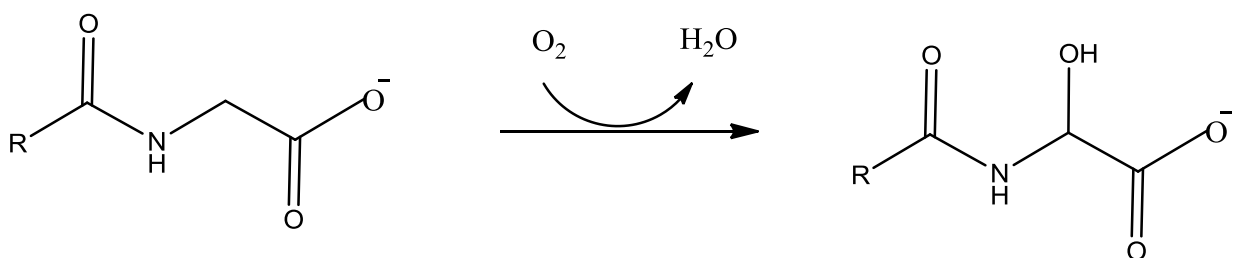
La D β M⁷ se encuentra en forma soluble en las vesículas secretoras de la glándula adrenal del sistema nervioso simpático, esta enzima juega un papel importante en el control de los niveles de neurotransmisores (dopamina/norepinefrina). La transformación de la dopamina a norepinefrina involucra la inserción de un átomo de oxígeno en la posición bencílica de la cadena etilamina en la dopamina y otros análogos de feniletilamina (esquema 1).



Esquema 1. Reacción catalizada por D β M.

B. Monooxigenasa- α -hidroxilante de peptidilglicina

La PHM⁸ se encuentra de forma soluble o unida a la membrana de vesículas secretoras de la glándula pituitaria, esta enzima lleva a cabo la hidroxilación C-terminal de péptidos de glicina al producto α -hidroxilado (esquema 2).



Esquema 2. Reacción catalizada por PHM.

Modelos biomiméticos: Química Bioinorgánica

La Bioinorgánica, una rama emergente de la Química, reúne conocimientos de bioquímica y química inorgánica aplicables al diseño de moléculas y desarrollo de metodologías que permiten estudiar las propiedades químicas y el modo de acción de diferentes metaloenzimas.⁹ La complejidad de dichas biomoléculas ha motivado el diseño de sistemas moleculares modelo (ligantes orgánicos y complejos de coordinación), que permitan entender el papel del metal en sistemas biológicos, incluyendo la interacción del Cu con oxígeno como ligante, elucidando sus estructuras, características electrónicas y reactividad.¹⁰

Átomos más comunes en modelos inorgánicos de enzimas de Cobre

Los modelos inorgánicos incorporan en sus ligantes átomos donadores como N (amina, piridina, quinolina, imidazol, bencimidazol y pirazol), O (carboxilato, hidróxido, alcohol) y en algunos casos S (tiolato, tioéter), P y As.¹¹ Para fines de este trabajo, analizaremos los primeros dos átomos a continuación. En años recientes los donadores azufrados han cobrado importancia debido a su presencia en el sitio activo de las monooxigenasas de cobre como D β M y PHM, por lo cual vale la pena resaltar algunas de sus características:

El azufre es un donador blando, según la teoría de ácidos y bases duros y blandos, y por ello se enlaza preferentemente a metales blandos; el azufre puede actuar como ligante monodentado o como ligante puente entre dos centros metálicos, principalmente cuando se encuentra como donador aniónico. Como donador neutro, las propiedades de coordinación de grupos tioéteres radican en su habilidad como donador σ . En general, la coordinación del S al centro metálico le confiere propiedades específicas a las enzimas de cobre, las cuales lo incorporan como tiolato o tioéter.¹²

Cuando el azufre se encuentra como tiolato los orbitales involucrados en el enlace hacia el metal son los dos orbitales p del S, estos orbitales se encuentran degenerados en el tiolato libre pero al enlazarse al metal se desdoblan dando lugar a un orbital π y otro orbital pseudo- σ . El orbital π es perpendicular al plano M – S – C, mientras que los lóbulos del orbital pseudo- σ apuntan hacia el metal cuando el ángulo M – S – C es cercano a 90°. Cuando encontramos al azufre como ligante tioéter, el metal se enlaza frecuentemente haciendo un ángulo de 40° con la normal del plano C – S – C. Los orbitales involucrados en este enlace son los dos orbitales de valencia del átomo de S, que se encuentran de manera perpendicular (π) o dentro del plano (σ) C – S – C, y en gran medida en el plano del ligante.¹³

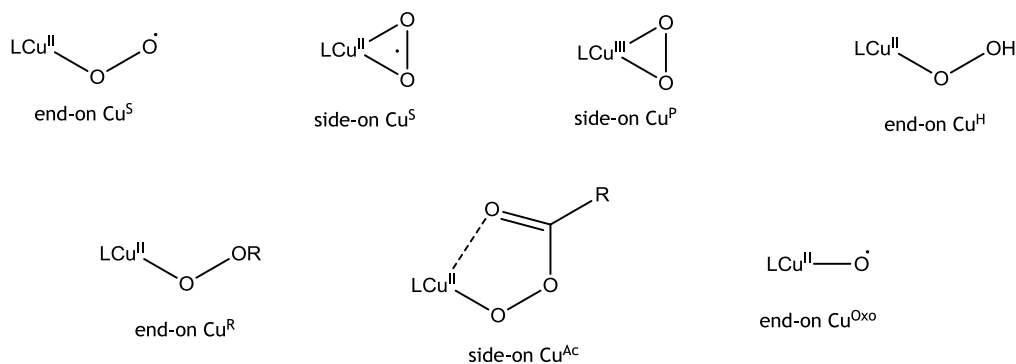
Por otra parte, el nitrógeno se encuentra en las enzimas de cobre proveniente de residuos de imidazol de histidina, y se ha modelado en sistemas inorgánicos con distintos grupos funcionales tales como piridinas, aminas e iminas. Cuando el nitrógeno se encuentra como grupo amino, se coordina al metal a través del par de electrones libre en el nitrógeno generando una interacción fuerte tipo σ . Analizando el ligante imidazol,

este se enlaza al metal también a través del par de electrones libre en el átomo de nitrógeno, generando una interacción con el orbital σ , el cual es más débil que el señalado con el grupo amino.¹³

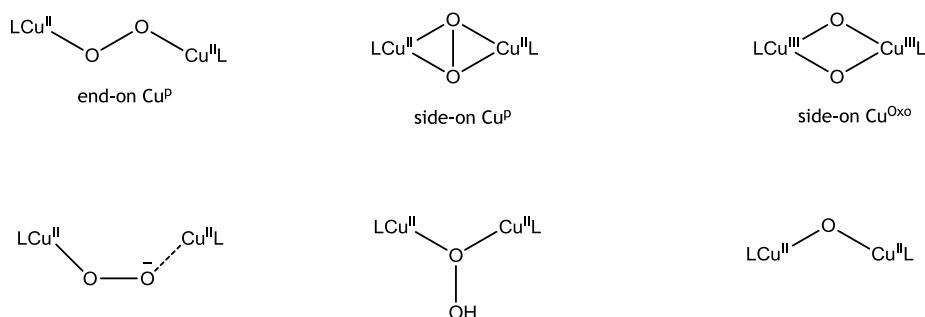
Reactividad química de los complejos de cobre en la activación de oxígeno

Los complejos de Cu (I) al interactuar con O_2 dan lugar a especies reactivas de oxígeno,¹⁴ como superóxido, hydroperóxido, alquil o acetilperóxido, y óxido (figura 5); estos tipos de complejos han sido propuestos como intermediarios reactivos claves en una amplia variedad de reacciones, no sólo en sistemas biológicos, también en numerosos procesos catalíticos de oxidación.

Mononuclear



Dinuclear



Trinuclear y tetranuclear



Figura 5. Especies reactivas de oxígeno en complejos de cobre (L denota al ligante).

Las formas de coordinación del O_2 al cobre pueden ser de forma terminal (end-on) o de forma lateral (side-on), así como con diferentes estado de spin del complejo resultante (singulete o triplete), lo cual es

controlado por el ligante (o el ambiente protéico) en el que se encuentra coordinado el metal. La descripción de algunos de ejemplos de complejos de cobre con diferentes especies reactivas de oxígeno se muestra a continuación:

Mononucleares

- Los complejos mononucleares de Cu (II) superoxo coordinados de forma terminal,¹⁴ exhiben una habilidad por la abstracción de un átomo de hidrogeno de grupos C – H, N – H y O – H provenientes del sustrato (comúnmente de los ligantes), lo cual sugiere una posible contribución de este intermediario en las reacciones llevadas a cabo por las enzimas DβM y PHM, congruente también con los resultados obtenidos por cálculos teóricos por DFT. El complejo Cu(II) superoxo coordinado de forma terminal reportado por Solomon y colaboradores,¹⁵ [Cu^{II} (DPH₂⁻)(O₂⁻)(NEt₃)], con el ligante N,N-bis(2-hidroxi-3,5-diterbutilfenil)amina (DPH₃), exhibe bandas de transferencia de carga en 524 y 650 nm y una banda de estiramiento $\nu(\text{}^{16}\text{O} - \text{}^{16}\text{O})$ en el infrarrojo en 964 cm⁻¹, [$\nu(\text{}^{18}\text{O} - \text{}^{18}\text{O}) = 909 \text{ cm}^{-1}$]. Sin embargo, la reactividad de este tipo de compuestos frente a sustratos externos no ha sido examinada a detalle aún.
- El primer complejo de cobre (II) mononuclear superoxo enlazado de forma lateral fue aislado y caracterizado estructuralmente con una geometría de pirámide de base cuadrada distorsionada.¹⁶ Con respecto a la reactividad química de este tipo de especies no existen datos experimentales disponibles, la posibilidad de este tipo de especies como intermediarios reactivos en la activación enzimática de enlaces C – H en PHM fue examinada por cálculos DFT, sin que exista evidencia concluyente.¹⁷
- Los ligantes β-dicetoiminatos dieron lugar a un aducto mononuclear cobre (III) peroxo enlazado de forma lateral, el ligante bidentado estabiliza el alto estado de oxidación del cobre para producir un peroxo en lugar de un superoxo, por lo que dos electrones son transferidos del Cu (I) al O₂.¹⁴
- La reducción por un electrón y la subsecuente protonación de especies Cu (II) superoxo dan lugar a la formación de complejos Cu (II) hidroperoxo. En sistemas mononucleares este tipo de compuestos es generado por reacciones de complejos de Cu (I) con O₂, donde inicialmente se forma como intermediario el complejo superoxo enlazado de forma terminal, seguido de la abstracción de un átomo de hidrógeno de sustratos externos, aunque en muchos casos este tipo de reacciones son difíciles de controlar, por lo que se prefiere la reacción entre complejos de cobre (II) y peróxido de hidrógeno. Sin embargo, se ha visto en algunos casos que la reducción de Cu (II) a Cu (I) por H₂O₂ ocurre cuando el ligante coordinado al centro metálico puede estabilizar el bajo estado de oxidación.¹⁴

Dinucleares

Una gran cantidad de información acerca de la estructura, propiedades fisicoquímicas, reversibilidad en el enlace de oxígeno, efectos de los ligantes y reactividad de complejos dinucleares Cu (II) peroxo enlazados de forma terminal y lateral, así como complejos de bis(μ -oxo) dinucleares ha sido acumulada durante las últimas tres décadas.¹⁴ Entre los estudios de reactividad más recientes acerca de este tipo de compuestos tenemos:

- En 1988, Karlin y colaboradores reportaron el primer complejo μ -peroxo dinuclear de Cu (II) enlazado de forma terminal, el cual presenta dos iones cobre acoplados antiferromagnéticamente y una geometría de bipirámide trigonal, la distancia de enlace O – O es 1.43 Å, lo que es típico para un ligante peroxo.
- Los complejos binucleares de cobre (II) del tipo (μ - η^2 : η^2 -peroxo) y cobre (III) bis(μ -oxo) coordinados por diferentes ligantes han mostrado reactividad hacia diferentes sustratos externos, así como la oxidación intramolecular del ligante. Algunas de las reacciones en las que se ha detallado su participación son: epoxidación, dimerización de fenoles, oxigenación de fenolatos, activación de enlaces C –H alifáticos.

La química de este tipo de compuestos ha venido creciendo y constituye uno de los más importantes tópicos de investigación no solo en el área de la química bioinorgánica, también en la química de coordinación.

Modelos inorgánicos con ligantes β - dicetoiminatos

Entre los modelos inorgánicos desarrollados para el estudio de sistemas bioinorgánicos, se encuentran los β -dicetoiminatos ampliamente estudiados por Tolman y colaboradores,^{18 - 20} estos son ligantes formados por un esqueleto básico de tres carbonos y dos átomos de nitrógeno N,N'-disustituídos, con una carga formal -1 deslocalizada, con una alta capacidad donadora hacia el ión metálico, confiriéndole rigidez al sistema. Además, estos ligantes pueden proveer impedimento estérico, forzando la geometría y número de coordinación de los complejos. De la reacción de complejos formados con sales de Cu (I) y estos ligantes, se observó la formación de aductos 1:1, Cu/O₂, enlazados de forma lateral η^2 (figura 6), en estos se observa la formación de complejos de Cu (III).

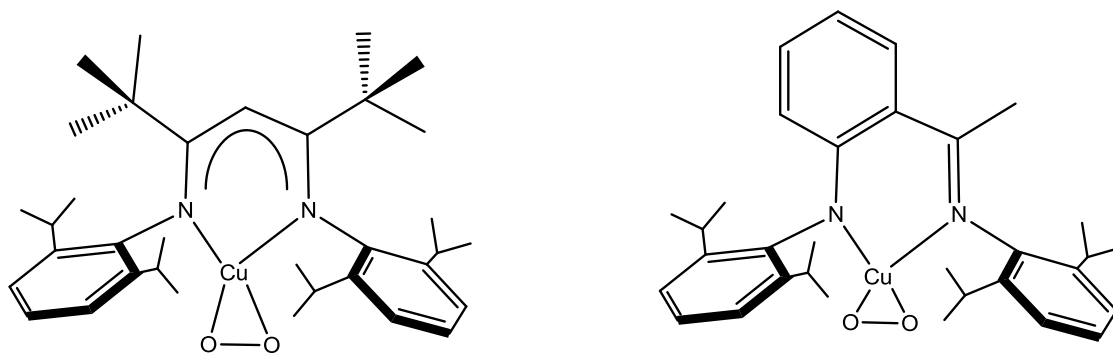


Figura 6. Aductos Cu-O₂ (1:1) formados de la interacción de complejos de Cu (I) con ligantes β-dicetoinatos.

Estos resultados dieron pauta a el cambio de sustituyentes para la síntesis de un complejo modelo de Cu (I), al reemplazar un sustituyente isopropilo del grupo aromático por un sustituyente tioéter (figura 7). Los complejos fueron capaces de formar complejos estables con Cu (II) y Cu (I), en la reacción del complejo de Cu (I) con O₂ se observa la formación de un aducto 1:1 Cu (III) /O₂, lo que dio lugar a la descoordinación del grupo tioéter, respaldado por cálculos teóricos que indican que la estructura más probable es [(L^{iPr,SX}Cu)₂(μ-O)₂] con el oxígeno coordinado de forma lateral a dos centros metálicos y análisis espectroscópico.¹⁸

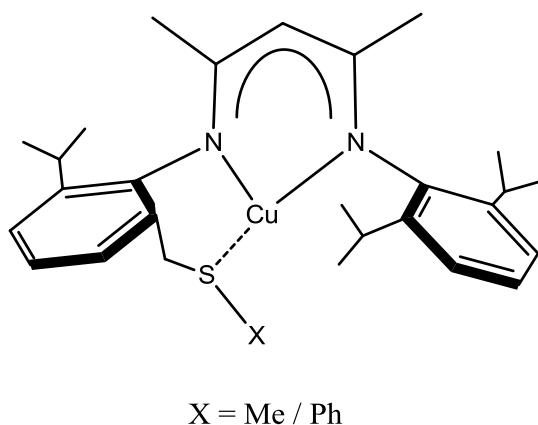


Figura 7. Estructura de los complejos formados con L^{iPr,SX} y Cu (II).

Modelos inorgánicos con ligantes mixtos N – S

Estos modelos han sido desarrollados para simular el ambiente de coordinación de las enzimas azules de cobre, las cuales presentan en su sitio activo al cobre coordinado a través de dos átomos de N provenientes de histidina, un átomo de S proveniente de un tiolato de cisteína y un ligante adicional coordinado en la posición axial un átomo de S proveniente de metionina.²¹

Los complejos sintetizados por Belle y colaboradores²² formados con ligantes del tipo N₂S₂ (figura 8A), las distancias encontradas en estado sólido de los complejos son comparables con las encontradas en la forma oxidada de la azurina, Cu – S1 = 2.354 Å, Cu – S2 = 2.758 Å (complejo 2 mostrado en figura 8B), los resultados proveen información acerca del mecanismo de transferencia electrónica en las proteínas azules de cobre.

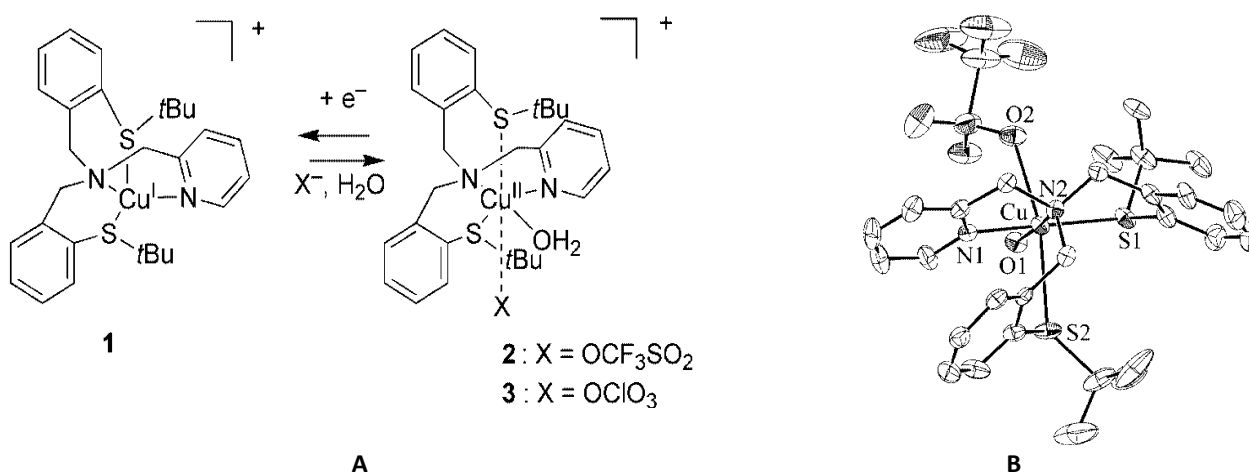


Figura 8. A) Complejos de cobre con ligantes N₂S₂. B) Estructura en estado sólido del complejo [Cu^{II}{N₂(S*t*Bu)₂}(H₂O)(CF₃SO₃)]⁺.

Por su parte Tolman y Holland²³ sintetizaron modelos inorgánicos del tipo N₂S y N₂S₂ (figura 9), de los cuales los del tipo N₂S₂ fueron los que mejor emularon el sitio activo de las enzimas azules de cobre (plastocianina, azurina).

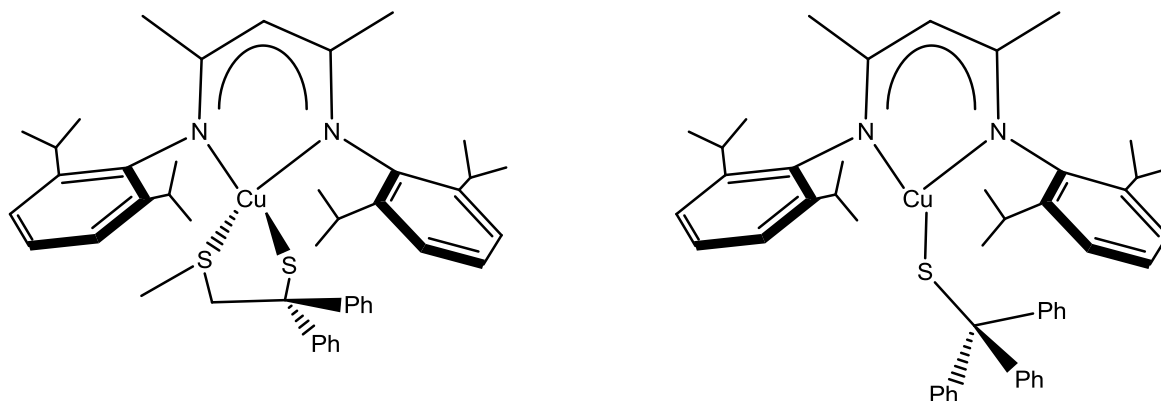


Figura 9. Modelos inorgánicos de enzimas azules de cobre con ligantes bidentados.

Modelos inorgánicos con ligantes tripodales

Los ligantes tripodales¹¹ se desarrollaron debido a que proveen una geometría específica al centro metálico, los ligantes tripodales más comunes (figura 10) son caracterizados como compuestos que tienen tres "brazos", cada uno con un átomo donador (N, O, S), conectados a un nitrógeno de amina por 1, 2 o 3 átomos de carbono, normalmente 2 o 3 ya que estos facilitan la formación de un quelato de 5 o 6 miembros. Con este tipo de ligantes se pretende aportar información sobre el efecto del azufre, como modelos de los sitios activos de las monooxigenasas de cobre.

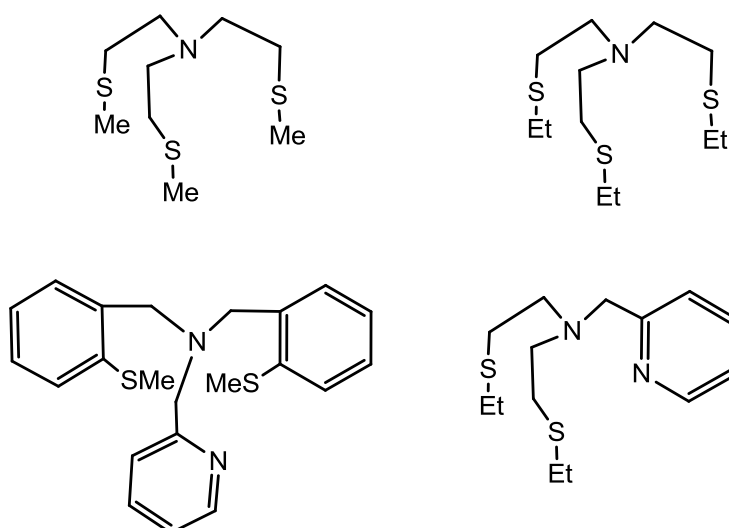


Figura 10. Ejemplos de ligantes tripodales.

Zhou y Nicholas²⁴ reportaron complejos de cobre (I) con ligantes tripodales bis(imidazol)tioéter N₂S (figura 11), que comparte características estructurales, electrónicas y de reactividad con el centro de cobre Cu(B) de las hidroxilasas de cobre.

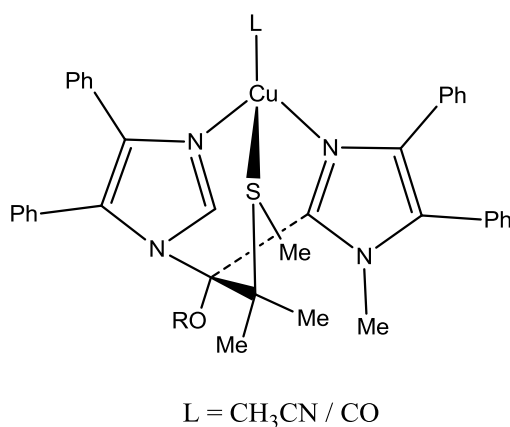


Figura 11. Ligante tripodal sintetizado por Zhou y Nicholas.

Los reportes de compuestos de coordinación con ligantes tripodales que presentan reactividad frente a la molécula de oxígeno,²⁵⁻²⁸ muestran la formación de especies reactivas Cu – O (hidroperoxo y superoxo).

Electroquímica de compuestos de cobre

El proceso de transferencia electrónica requiere de la participación de un donador y un aceptor de electrones.²⁹ Para caracterizar la contribución del cobre en este proceso es necesario medir la participación individual de cada componente en la transferencia electrónica. En este contexto, la electroquímica provee las herramientas necesarias para estudiar este tipo de fenómenos de manera sencilla a través de diferentes técnicas como voltamperometría lineal y cíclica, polarografía y coulombimetría que dan información como el número de electrones involucrado en la reacción estudiada, si el proceso es reversible o irreversible y el potencial al cual se oxida o reduce un analito. Para mediciones en medio acuoso, todos los potenciales son referenciados al electrodo normal de hidrogeno (ENH), en medio no acuoso el par redox ferroceno – ferricinio es el recomendado por la IUPAC, ya que el orbital HOMO del ferroceno es un orbital de no enlace, por lo que la oxidación de la molécula quitará un electrón de este orbital, lo que se traduce en que no se romperá ningún enlace, y la especie oxidada es estable. En el caso específico de la voltamperometría cíclica la información sobre un analito se obtiene midiendo la corriente cuando se modifica el potencial.

Voltamperometría cíclica de complejos de Cobre

La voltamperometría cíclica de compuestos de coordinación de cobre que han sido propuestos como modelos de metaloenzimas es utilizada principalmente para dos fines:

- 1) Para probar los efectos que tiene el ligante soporte en el potencial de media onda del par redox Cu (II)/Cu (I).³⁰
- 2) Para identificar intermediarios que permiten explicar la activación de oxígeno en modelos inorgánicos por el ión Cu (I).³¹

Karlin y colaboradores,³² reportaron una serie de complejos de cobre modelos en los cuales compararon como se modificaba el potencial de media onda del par redox Cu (II)/Cu (I), con respecto a los sustituyentes colocados en su ligante base (figura 12), observando que cuanto más fuertemente donador es el grupo sustituyente, el valor de potencial del par redox se hacía más negativo, resultando en complejos de cobre (II) más estables termodinámicamente; en otras palabras, los mejores donadores favorecen la oxidación del cobre.

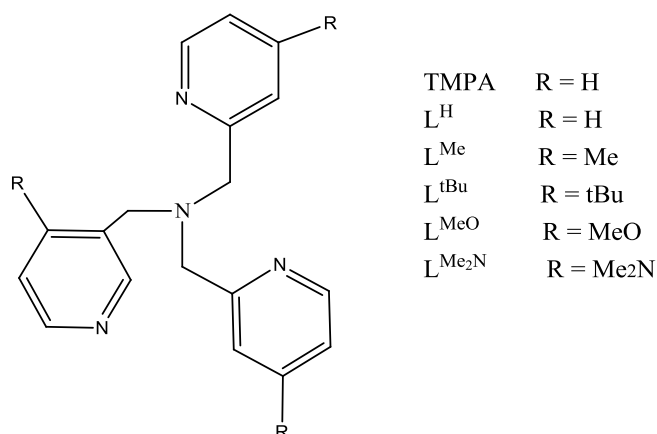


Figura 12. Ligantes estudiados por Karlin para observar la modificación del $E_{1/2}$ en complejos de cobre (I).

Otro estudio realizado también por el grupo de investigación de Karlin,³³ refleja la tendencia a disminuir (hacer más negativo) el potencial de media onda de complejos de cobre al aumentar el número de grupos nitrogenados y disminuir el número de grupos azufrados, en complejos con grupos donadores mixtos. Esta misma tendencia resultado ha sido reportada por Rorabacher y colaboradores,³⁴ consistente con el hecho de que los complejos de cobre (I) se estabilizan con la presencia de grupos azufrados en el esqueleto del ligante y los complejos de cobre (II) con la presencia de grupos nitrogenados, según la teoría de ácidos y bases duros y blandos.

En el presente trabajo se presenta la síntesis y caracterización de tres ligantes tripodales los cuales incorporan en su esqueleto átomos donadores de S y N provenientes de tioéter aromáticos y bencimidazol respectivamente, ya que aunque se conocen numerosos sistemas modelo con ligantes azufrados y nitrogenados, no se ha logrado entender el papel que juegan grupos donadores tioéter respecto a la reactividad y potencial redox del ión cobre en estos sistemas. Adicionalmente se presenta el estudio de reactividad de dos ligantes tripodales, previamente reportados por el grupo de investigación en los cuales se hace una comparación del efecto que tiene el S (tioéter), en la reactividad de los complejos de cobre (I) frente a oxígeno.

III. OBJETIVOS

Objetivo General

- Obtener complejos de Cu con ligantes tripodales que contengan átomos donadores N provenientes de grupos bencimidazol y S provenientes de tioéteres, inspirados en el sitio activo de las monooxigenasas de Cu, para evaluar las propiedades espectroscópicas y electroquímicas de los complejos.

Objetivos Particulares

- Sintetizar y caracterizar ligantes tripodales con grupos donadores mixtos bencimidazol y tioéter.
- Sintetizar y caracterizar los correspondientes complejos de Cu^+ y Cu^{2+} mediante técnicas espectroscópicas, y por difracción de rayos-X en los casos que sea posible.
- Evaluar el efecto de los grupos donadores contenidos en ligantes tripodales sobre el potencial de media onda en el par $\text{Cu}^{2+} / \text{Cu}^+$.
- Estudiar la reactividad de los complejos cuprosos frente a oxígeno por técnicas de voltamperometría cíclica, Resonancia Paramagnética Electrónica y Espectrometría de Masas.

IV. HIPÓTESIS

Se obtendrán complejos de cobre con ligantes tripodales quelatantes a través de átomos donadores N provenientes de grupos bencimidazol y S de tioéteres, lo cual permitirá la modulación del potencial de media onda del par redox $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^{+}$.

Mediante el control del potencial redox, se podrá favorecer o limitar la reactividad frente a oxígeno molecular, de manera que se podrá contar con complejos cuprosos que sean estables frente a O_2 , o con complejos que formarán aductos relativamente estables como especies reactivas que puedan ser caracterizadas por las técnicas espectroscópicas descritas en los objetivos.

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Ligantes

En el sitio activo en las monooxigenasas de cobre D β M y PHM, el ión metálico está coordinado a través de nitrógeno de histidina y azufre de metionina.⁷ Este sitio activo sirve como base para el diseño de los ligantes aquí reportados, puesto que reportes anteriores han estudiado sólo ligantes que contienen en su esqueleto nitrógeno o azufre^{34,35} por separado, y los que presentan donadores mixtos son escasos.^{22,23,36} Además, estos últimos generalmente utilizan piridinas como donadores de átomos de nitrógeno. Una aproximación inicial a la capacidad donadora de los diferentes grupos funcionales que contienen nitrógeno puede ser establecida basada en el valor del pK_a de los ácidos conjugados.³¹ La figura 13 muestra los valores correspondientes para diferentes heterociclos así como las constantes de asociación con Cu²⁺; la histidina es la referencia como donador en las proteínas, la cual presenta un valor de pK_a de 6.17. El 2-metilbencimidazol y la 2-metilpiridina presentan un valor de pK_a muy cercano al de la histidina, está última tiene el inconveniente de que el valor del logaritmo de K_{Cu} es más bajo que el del 2-metilbencimidazol, lo que pone al descubierto una menor afinidad al cobre de la 2-metilpiridina, y al 2-metilbencimidazol como un buen candidato para el estudios de complejos con este tipo de grupos donadores.



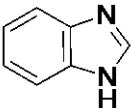
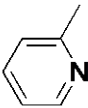
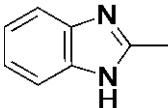
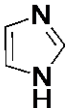
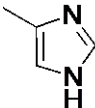
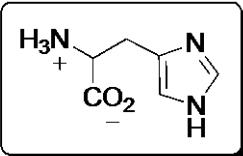
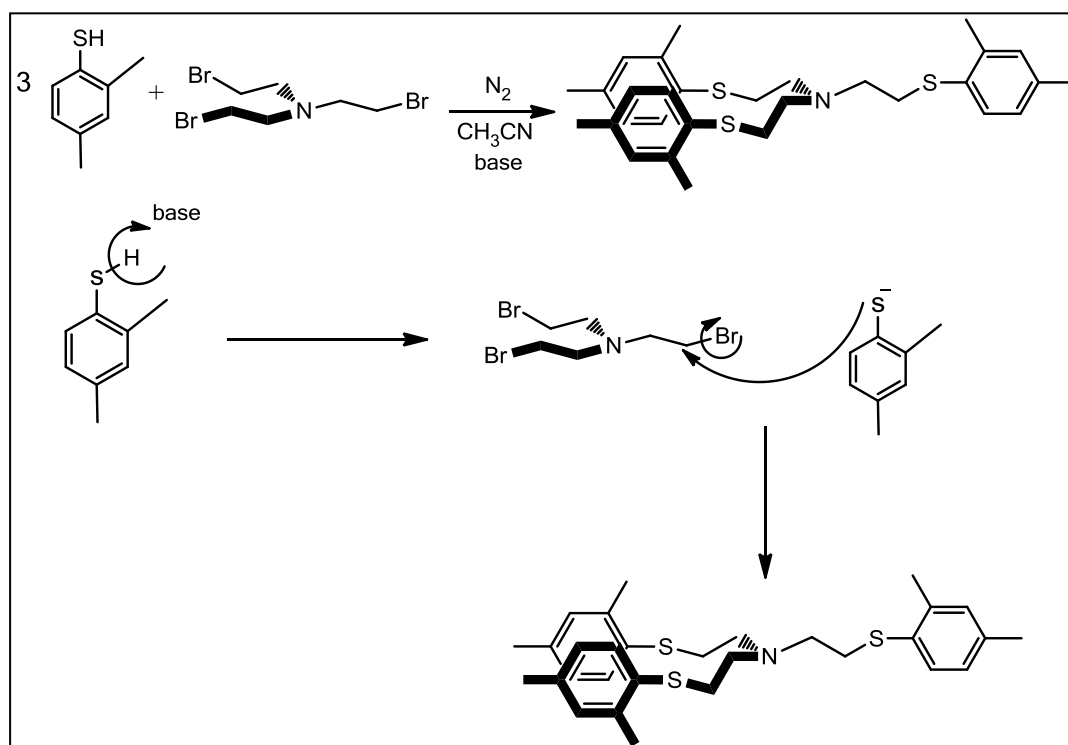
							
pK _a 2.48	5.25	5.53	5.94	6.19	6.95	7.45	6.17
logK _{Cu} 2.34	2.60	3.34	1.69	4.43	3.76	4.13	10.60

Figura 13. Valores de pK_a y logK_{Cu} relacionado con la capacidad donadora N en heterociclos.

Debido al interés de nuestro grupo de investigación en evaluar el efecto que tiene el donador tioéter en las monooxigenasas, específicamente sobre la reactividad del cobre frente a oxígeno, se han diseñado y sintetizado ligantes inspirados en los donadores presentes en el sitio activo de las monooxigenasas de cobre D β M y PHM. Con esta premisa se desarrolló la síntesis de los ligantes, los cuales contienen grupos donadores bencimidazoles y grupos tioéteres aromáticos, análogos a los imidazoles y tioéteres provenientes de histidina y metionina respectivamente.

Síntesis de Ligante 1

Como base de nuestro estudio y con la finalidad de evaluar el efecto de los donadores tioéter sobre las propiedades electrónicas del cobre se sintetizó el ligante 1, el cual contiene tres donadores tioéter unidos por una amina central. El ligante 1 (**L1**) se sintetizó a partir de la tribromoetilamina con 3 equivalentes de 2,4-dimetilbencenotiol a través de una sustitución nucleofílica siguiendo un mecanismo SN2 como se muestra en el esquema 3, obteniéndose un rendimiento del 30% después de purificación cromatográfica.



Esquema 3. Síntesis y mecanismo de reacción de **L1**.

La caracterización inicial se realizó por espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear de protón (RMN ¹H), donde se aprecian dos singuletes en δ 2.26 y 2.32 ppm correspondientes a los grupos metilo del anillo aromático, además dos dobletes en δ 2.70 y 2.84 ppm correspondientes a los protones de los grupos metileno unidos a N y S respectivamente; aparecen también señales en δ 6.91, 6.97 y 7.14 correspondientes a los protones aromáticos. En el espectro de masas (FAB⁺), se observa el ión molecular [**L1** + H]⁺ en 510, así como fragmentos del ligante [C₁₀H₁₃S]⁺ y [C₈H₉S]⁺ en 165 y 136 *m/z* respectivamente (Anexo-figura31).

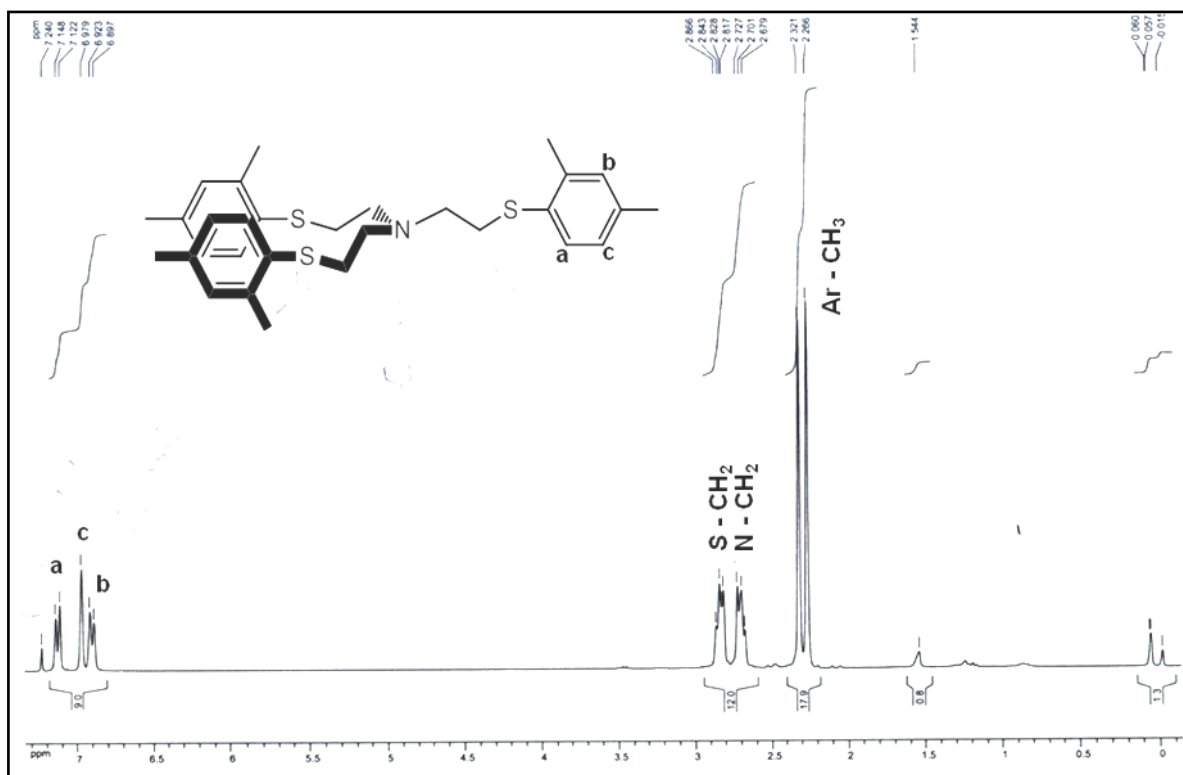


Figura 14. Espectro de RMN ¹H de L1 en CDCl₃.

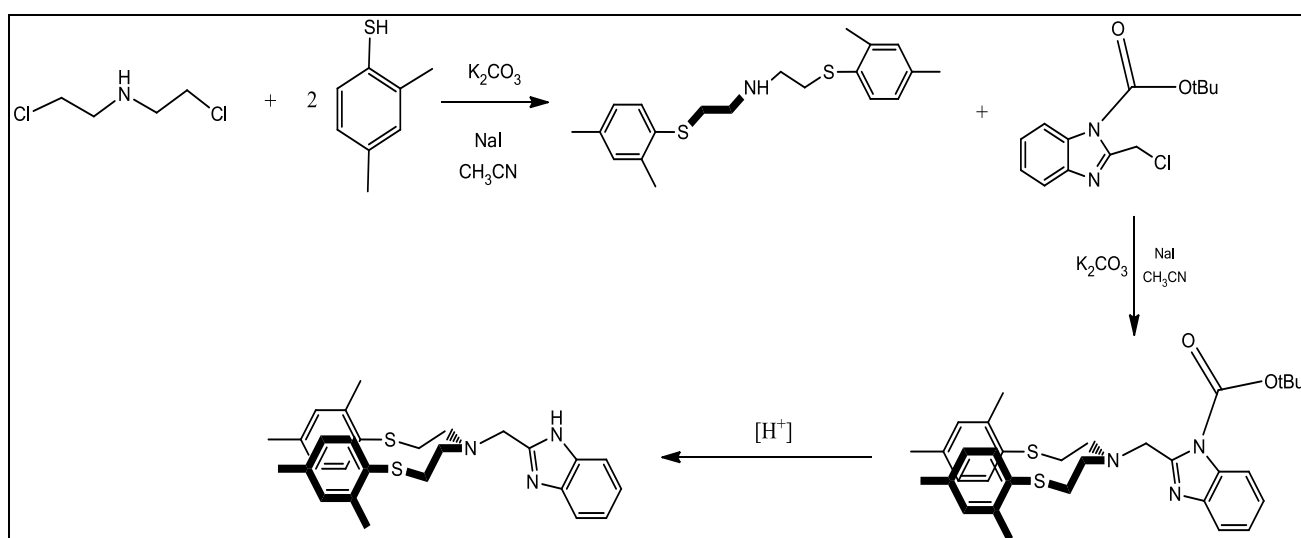
El análisis elemental por combustión del compuesto corresponde a lo esperado para C₃₀H₃₉NS₃ con un error de ± 0.5% (Tabla 2).

Elemento	% Teórico	% Experimental
C	70.67	70.81
H	7.71	7.99
N	2.75	3.19

Tabla 2. Composición teórica y análisis elemental de L1.

Síntesis de Ligante 2

Dado que el ligante 1 fue tomado como base estructural en el diseño de ligantes y con el objetivo de investigar y comparar las propiedades de los complejos de cobre provenientes de sistemas con donadores mixtos bencimidazol – tioéter, se planteó la síntesis del ligante 2 (**L2**). Este se obtuvo a partir de 1-BOC-2-clorometilbencimidazol (BOC = terbutoxicarbonilo) con 1 equivalente de bis[2-(2,4-dimetilfenil)tioetil]amina; ésta a su vez fue sintetizada mediante una reacción de condensación del clorhidrato de bis(2-dicloroetil)amina más 2 equivalentes de 2,4-dimetilbencenotiol. Finalmente se le realizó la desprotección del ligante en medio ácido para la eliminación del grupo BOC con un rendimiento global del 52%.

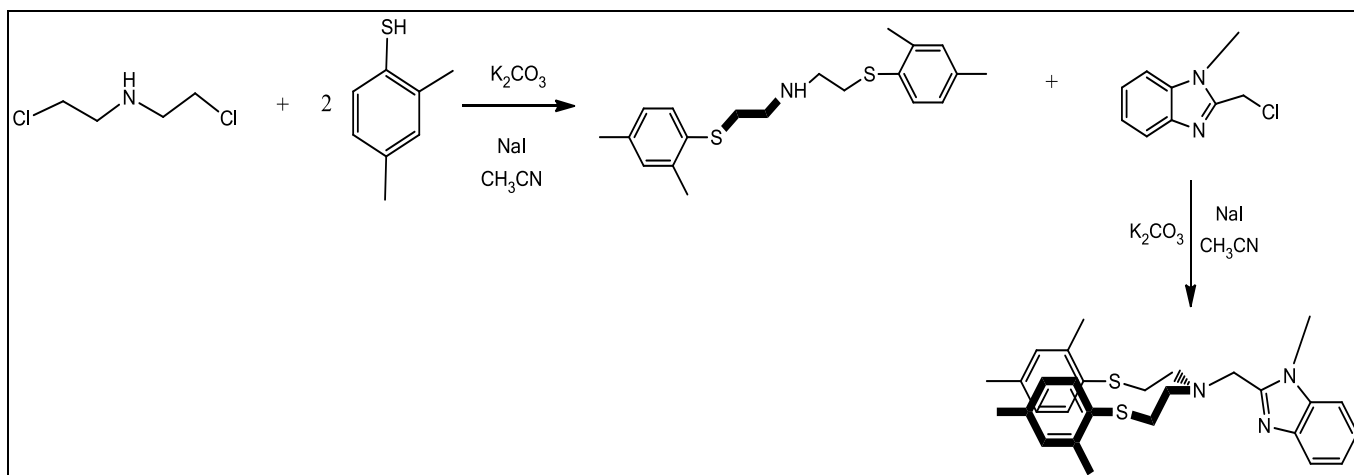


Esquema 4. Síntesis de **L2**.

En el espectro de RMN 1H de **L2** (figura 15) se observan las señales características de los sistemas aromáticos del tioéter y del bencimidazol en δ 6.86 y 7.65 ppm, también se observan la señal ancha del NH en δ 4.87 ppm), y las señales de los grupos metileno puente entre 4.00 y 2.80 ppm, así como los grupos metilo unidos al anillo aromático del tioéter en δ 2.00 ppm.

Síntesis de Ligante 3

El último ligante considerado para este trabajo consiste en el análogo de **L2** con la variante del grupo bencimidazolilo *N*-metilado, lo cual le confiere mayor solubilidad en disolventes orgánicos, además de permitir estudios comparativos. De esta forma el ligante 3 (**L3**) se sintetizó a partir del 1-metil-2-clorometilbencimidazol con 1 equivalente de bis[2-(2,4-dimetilfenil)tioetil]amina, a través de una reacción de sustitución SN2 con un rendimiento global del 37%.

**Esquema 5.** Síntesis de **L3**.

En el espectro de RMN ^1H de **L3** (figura 16), se observan las señales características de los sistemas aromáticos del tioéter y del bencimidazol en δ 6.78 y 7.80 ppm, también se observan la señal del grupo metilo unido al nitrógeno del bencimidazol en δ 4.78 ppm, las señales de los grupos metileno puente entre 4.19 y 3.05 ppm, así como los singuletes correspondientes a los grupos metilo unidos al anillo aromático del tioéter en δ 2.23 ppm.

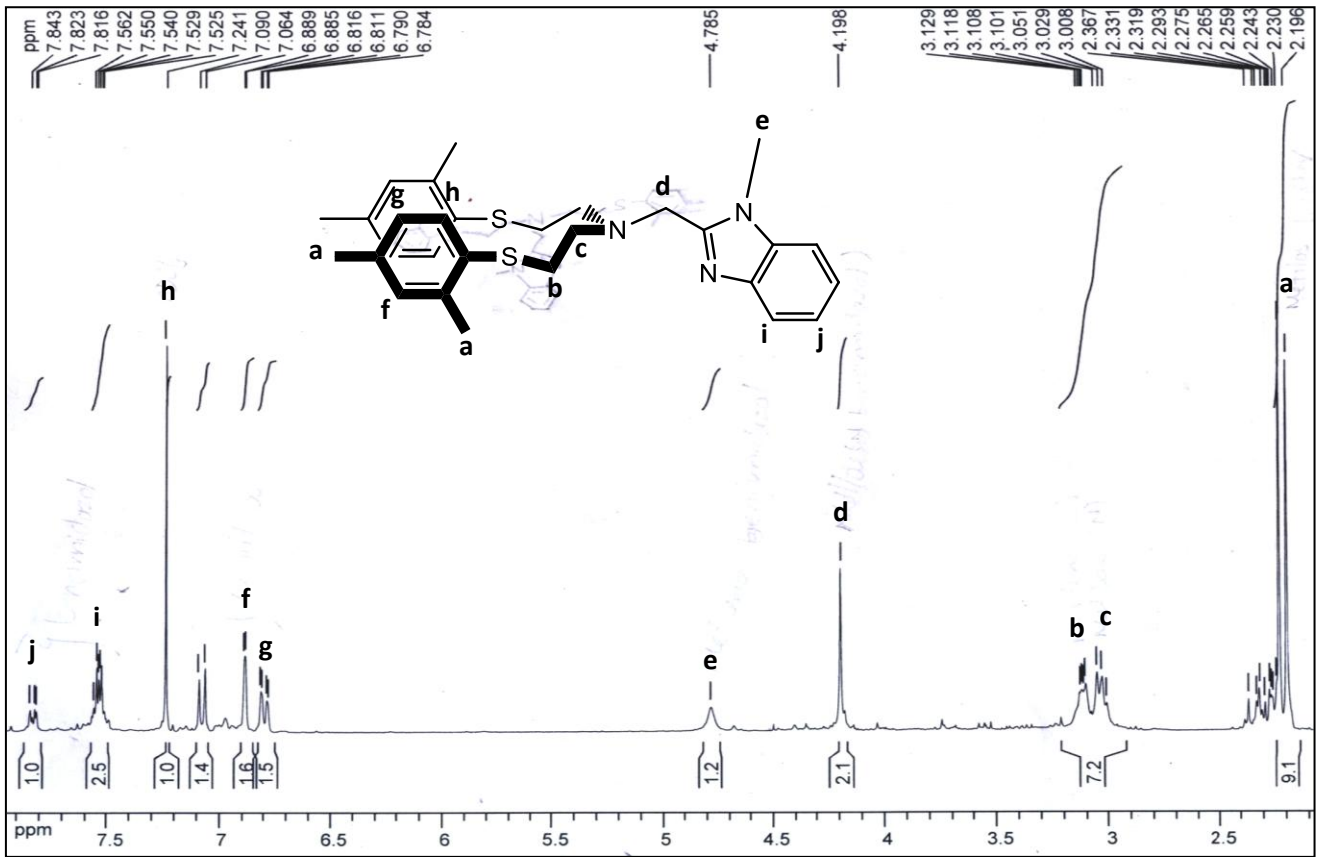


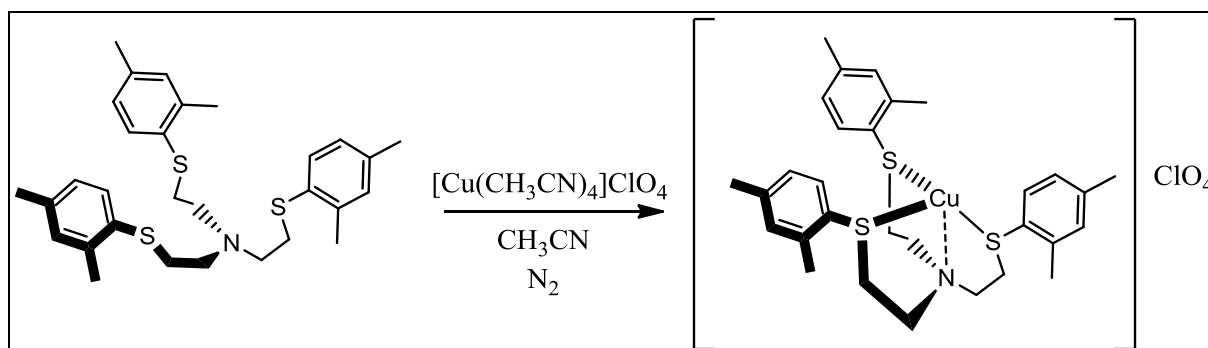
Figura 16. Espectro de RMN ^1H de L3 en CDCl_3 .

Síntesis de complejos de cobre (I)

Los complejos de cobre (I) se sintetizaron con los tres ligantes descritos anteriormente. La síntesis se realizó en todos los casos con $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ y $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{ClO}_4$; el método general consiste en disolver por separado en acetonitrilo anhidro las cantidades estequiométricas de la sal de cobre y los ligantes, se mezclan los compuestos y se mantiene en agitación la mezcla de reacción. Posteriormente los complejos se aislaron por cristalización en atmósfera inerte para evitar la oxidación del Cu^+ por el oxígeno del aire, ya sea en caja de guantes y/o por técnicas Schlenck bajo atmósfera de nitrógeno. Las técnicas de caracterización a las cuales se sometieron los complejos fueron RMN ^1H y ^{13}C , espectroscopía IR, espectrometría de masas, análisis elemental y en los casos en los que fue posible difracción por Rayos-X en monocristal.

Complejos de cobre (I) con L1

La capacidad de coordinación del cobre así como la estabilidad termodinámica que se espera entre la interacción de un donador blando y un metal de transición en bajo estado de oxidación, permitió obtener complejos con el sistema Cu (I) / **L1**. El complejo $[\text{CuL1}]\text{ClO}_4$ se sintetizó como se muestra en el esquema 6.



Esquema 6. Síntesis del complejo $[\text{CuL1}]\text{ClO}_4$.

El complejo $[\text{CuL1}]\text{ClO}_4$ presenta en el espectro de RMN ^1H las señales características de **L1** con un ligero desplazamiento a campo bajo debido al efecto inductivo del cobre coordinado; la espectrometría de masas por electro spray (ESI) muestra el ión molecular en 572,2 m/z asignado a la especie $[\text{CuL1}]^+$, como se observa en la figura 17.

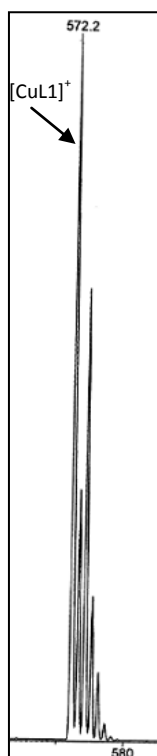


Figura 17. Espectro de masas por electrospray del [CuL1]ClO₄.

En el espectro de infrarrojo se observan bandas características del ligante en 2918, 1601 y 1476 cm⁻¹, así como una señal en 1081 cm⁻¹ correspondiente a la vibración Cl – O del perclorato. Finalmente, el análisis elemental por combustión del compuesto corresponde a lo esperado para C₃₀H₃₉NS₃CuClO₄ · H₂O con un error de ± 0.5% (Tabla 4).

Elemento	% Teórico	% Experimental
C	52.16	51.75
H	5.45	5.98
N	2.43	2.03

Tabla 4. Composición teórica y análisis elemental de [CuL1]ClO₄.

El complejo [CuL1]PF₆ se sintetizó de la misma manera que el complejo análogo con perclorato como contraión y presenta el mismo efecto en el espectro de RMN ¹H, es decir un desplazamiento de las señales a campo bajo. El análisis elemental por combustión del compuesto corresponde a lo esperado para C₃₀H₃₉NS₃CuClO₄ con un error de ± 0.5% (Tabla 5).

Elemento	% Teórico	% Experimental
C	50.16	53.81
H	5.47	5.66
N	1.95	2.10

Tabla 5. Composición teórica y análisis elemental de [CuL1]PF₆.

Monocristales adecuados para difracción de rayos X fueron obtenidos por evaporación lenta de acetonitrilo, la estructura en estado sólido del [CuL1]PF₆ se muestra en la figura 18. El complejo tiene una geometría de pirámide de base triangular definida por los tres donadores tioéter con una distancia promedio Cu – S de 2.28 Å y la amina central como donador en posición axial con una distancia Cu – N de 2.217Å, los ángulos S – Cu – S reflejan una distorsión variando de 100.29 a 133.81°(Anexo-datos cristalográficos).

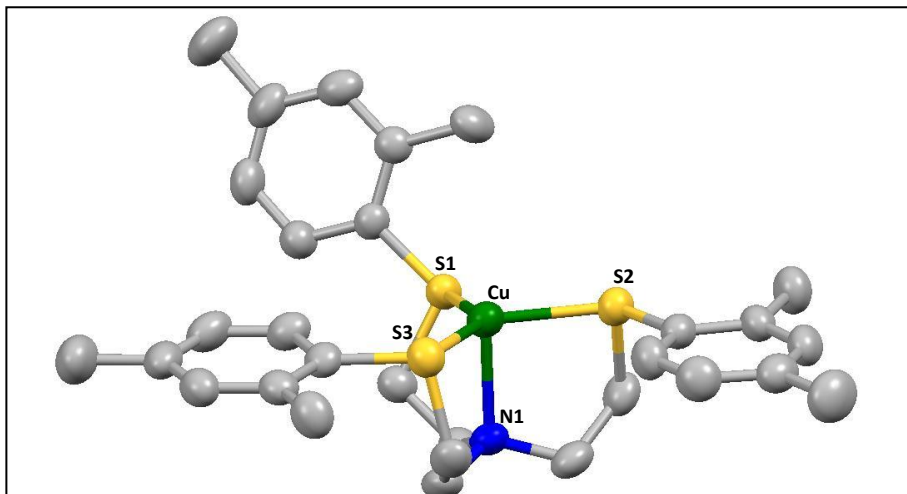
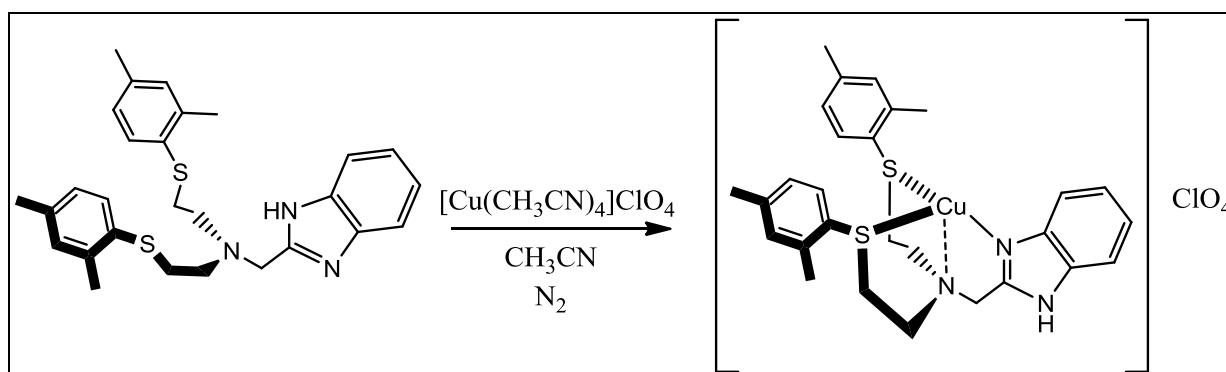


Figura 18. Diagrama Mercury del fragmento catiónico del complejo $[\text{CuL1}]^+$ al 50% de probabilidad, el anión PF_6^- y los átomos de hidrógeno fueron omitidos para mayor claridad, las distancias de los átomos seleccionados (Å): Cu-S1 2,319; Cu-S2 2,288; Cu-S3 2,246, Cu-N1 2,217; ángulos de enlace (°): S1-Cu-S2 100,29; S1-Cu-S3 133,81; S2,Cu-S3 125,77; S1-Cu-N1 83,07; S2-Cu-N1 91,09; S3-Cu-N1 92,04. Los colores amarillo, verde, azul y gris, denotan S, Cu, N y C respectivamente.

Complejos de cobre (I) con L2

El complejo $[\text{CuL2}]\text{ClO}_4$ se sintetizó de acuerdo a lo mostrado en el esquema 7. Se obtuvo un líquido viscoso color café con un rendimiento del 65%, se mantuvo en la caja de guantes, para evitar la oxidación del mismo.



Esquema 7. Síntesis del complejo $[\text{CuL2}]\text{ClO}_4$.

El espectro de resonancia de protón está más desplazado a campo bajo comparado con el de el **L2**, con desplazamientos de 0.02 a 0.06 ppm para los protones aromáticos y 0.08 ppm para los protones del etileno puente del grupo tioéter unido a la amina terciaria. El espectro de masas (ESI) figura 19 del $[\text{CuL2}]\text{ClO}_4$ se observan tres señales, la primera correspondiente al ión $[\text{CuL2}]^+$ en $m/z = 538$, otra en 582 m/z asignada al ión $[\text{CuL2}(\text{CH}_3\text{CN})]^+$ por la coordinación de una molécula de acetonitrilo y una señal en 638 m/z asignada al ión $[\text{CuL2}]\text{ClO}_4$, este último sin carga lo que se traduce en que dentro de la cámara de ionización, el complejo hace que el cobre se autoreduzca.

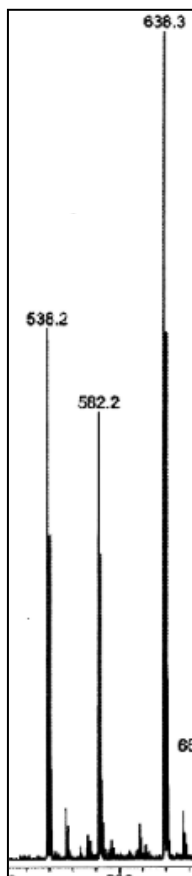
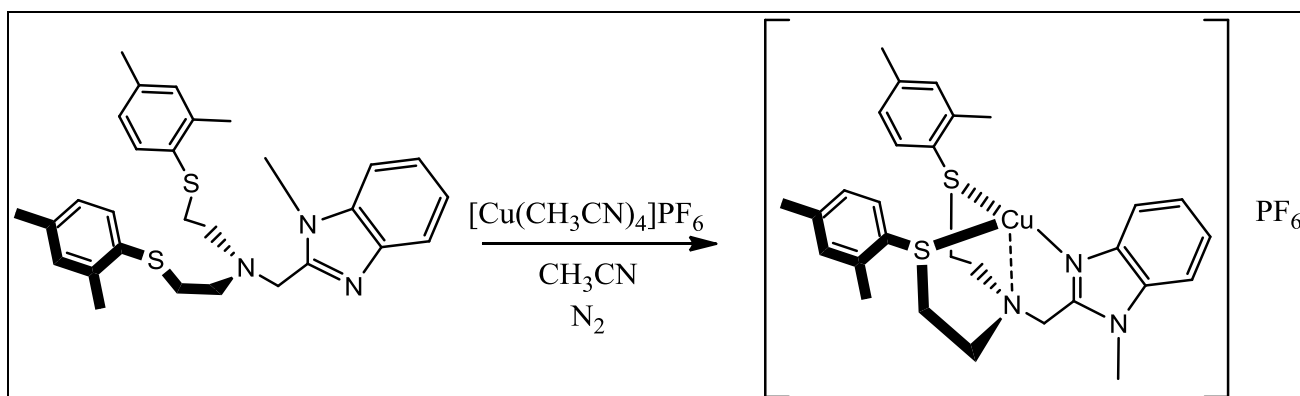


Figura 19. Espectro de masas por electrospray de $[\text{CuL2}]\text{ClO}_4$.

El espectro de IR se observan las bandas características del ligante en 1600, 1448 y la banda del perclorato en 1087 cm^{-1} . Los complejos $[\text{CuL2}]\text{PF}_6$ se realizó siguiendo la misma metodología que el complejo con perclorato. En el espectro de masas (ESI) del complejo $[\text{CuL2}]\text{PF}_6$ (Anexo-figura 32) se observa el ión molecular en 538 m/z , mientras que en el espectro de infrarrojo se detectaron las mismas señales características del ligante (Anexo-figura 33); sin embargo este complejo se obtuvo con un rendimiento más bajo del 21%, por lo que no se estudió a mayor profundidad.

Complejos de cobre (I) con L3

El ligante 3 se comportó tuvo un comportamiento similar al de su análogo **L2**, permitiendo la obtención de complejo con hexafluorofosfato de cobre (I), la síntesis del complejo se llevo acabo de acuerdo a lo mostrado en el esquema 8.



Esquema 8. Síntesis del complejo $[\text{CuL3}]\text{PF}_6$.

El espectro de masas (ESI) del complejo $[\text{CuL3}]\text{PF}_6$ se observa únicamente el ión molecular $[\text{CuL3}]^+$ como se aprecia en la figura 20.

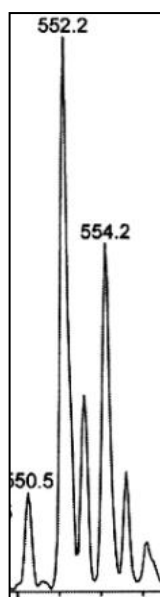


Figura 20. Espectro de masas por electrospray del $[\text{CuL3}]\text{ClO}_4$ se observa el patrón isotópico característico del Cu.

El espectro de infrarrojo del complejo $[\text{CuL3}]\text{PF}_6$, observándose las bandas características del ligante en 2834, 1413, 1369 y 792 cm^{-1} .

Síntesis de complejos de cobre (II)

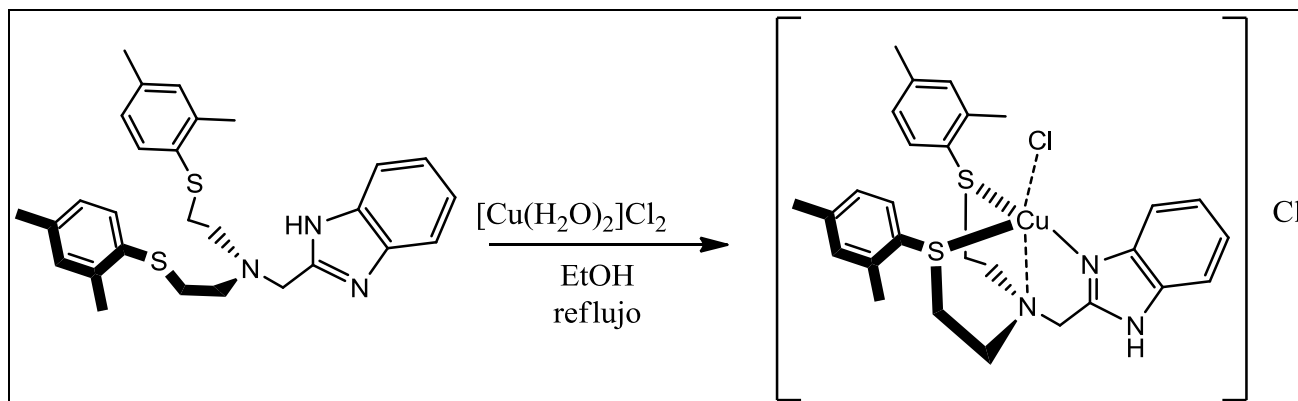
Los complejos de cobre (II) se sintetizaron con los tres ligantes y diferentes sales de cobre (II), $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{ClO}_4)_2$, $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$, CuSO_4 , $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ y CuF_2 . La síntesis consiste en disolver por separado las cantidades estequiométricas de sal y de ligante, se emplearon diferentes disolventes acetonitrilo, metanol y etanol. Se mezclaron las soluciones y se mantuvieron en agitación, en algunos casos se utilizó reflujo; pasado su tiempo de reacción se les evaporó el disolvente a alto vacío, se lavaron con dietiléter y se obtuvieron sólidos en tonos verde a café. Las técnicas de caracterización a las cuales se sometieron los complejos fueron RPE, espectroscopía IR, espectrometría de masas, espectroscopía UV-Vis y análisis elemental.

Complejos de cobre (II) con L1

Se realizaron diferentes intentos para preparar complejos de cobre (II) con **L1** con una variedad de sales de cobre (II) en diferentes disolventes, resultando en la recuperación del **L1** y la correspondiente sal de cobre o la reducción a cobre (I) con la supuesta oxidación del disolvente; esto se explica con el hecho de que el **L1** al tener tres brazos tioéter no se coordina puesto que el azufre es un ligante blando y el cobre en estado de oxidación (II) es un metal duro, por esta razón la coordinación no ocurre o es muy lábil.

Complejos de cobre (II) con L2

El complejo $[\text{CuL2Cl}]\text{Cl}$ fue obtenido como se muestra en el esquema 9, con un rendimiento del 67%.



Esquema 9. Síntesis del complejo $[\text{CuL2Cl}]\text{Cl}$.

La caracterización inicial del complejo fue por espectroscopía IR, donde se observan las bandas asociadas al ligante en 1747 , 1475 y 1447 cm^{-1} (Anexo-figura 34). El espectro de masas (FAB^+) figura 21, se observan iones en $m/z = 573$ y 538 asignados a $[\text{L2CuCl}]^+$ y a $[\text{L2Cu}]^+$ respectivamente, así como iones correspondientes a la fragmentación del ligante en 474 asignando a $[\text{L2}]^+$; 372 correspondiente a $[\text{L2} - (2\text{-CH}_2\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_2)]^+$; 165 asignando al fragmento $[\text{L2} - (2\text{-CH}_2\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_2)(2,4\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2)\text{N}]^+$ y 137 asignando a $[\text{L2} - (2\text{-CH}_2\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_2)(2,4\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{S}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2)\text{N}]^+$.

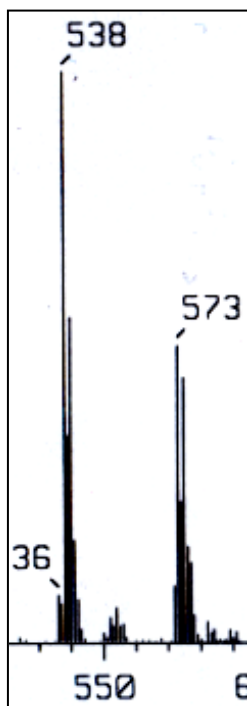


Figura 21. Espectro de masas (FAB^+) del complejo $[\text{CuL2Cl}]\text{Cl}$.

El complejo se caracterizó adicionalmente por espectroscopía RPE a 77K, revelando la presencia de una señal aparentemente isotrópica con un valor de $g = 2.105$ y una constante de acoplamiento $A = 309$ Gauss.

Por otra parte, el espectro de UV-Vis se realizó empleando como disolvente THF donde se observan dos bandas en $\lambda_{\text{max}} = 254$ nm con un coeficiente de absortividad molar 17240 M^{-1} y $\lambda = 423$ nm con $\epsilon = 1040 \text{ M}^{-1}$; la primer banda de absorción corresponde al bencimidazol y la segunda se asigna a la transferencia de carga $\text{S} \rightarrow \text{Cu}(\text{II})$, basado en reportes previos de complejos análogos en disolución ($\lambda = 410$ nm, $\epsilon = 430 \text{ M}^{-1}$).³⁷ Finalmente, el análisis elemental por combustión del compuesto corresponde a lo esperado para $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{CuN}_3\text{S}_2$ con un error de $\pm 0.5\%$ (Tabla 6).

Elemento	% Teórico	% Experimental
C	55.11	53.18
H	5.45	5.43
N	6.88	6.31

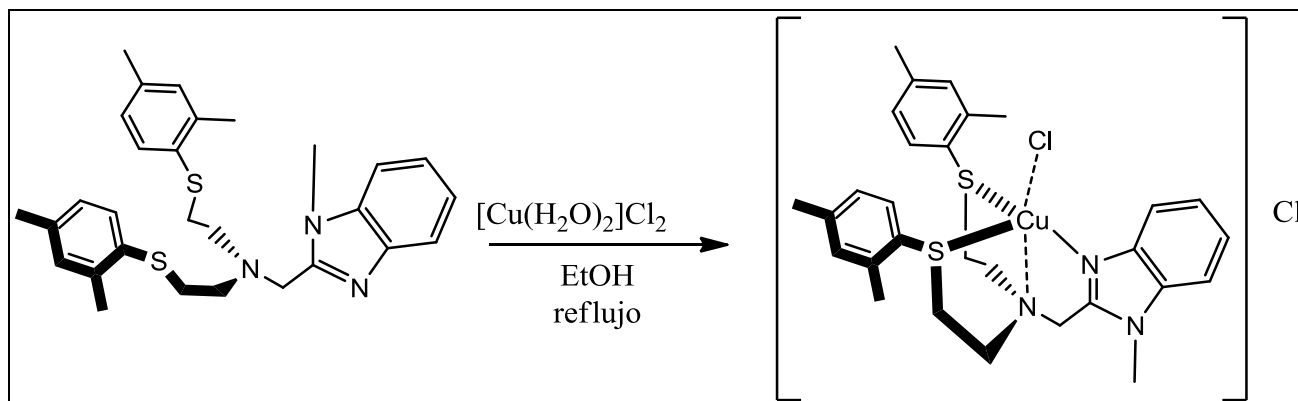
Tabla 6. Composición teórica y análisis elemental de [CuL2Cl]Cl.

El complejo [CuL2H₂O](ClO₄)₂ se sintetizó de manera análoga al complejo [CuL2Cl]Cl pero la sal empleada fue [Cu(H₂O)₆](ClO₄)₂ se obtuvo con un rendimiento del 94%. Se caracterizó por espectroscopía infrarroja donde se observan las bandas características del ligante en 1601, 1476 y 1449 cm⁻¹ así como una señal en 1087 cm⁻¹ asignado a la vibración Cl–O del perclorato (Anexo-figura 35). En el espectro de RPE se observa una señal isotrópica con un valor de $g = 2.08$ a una temperatura de 77 K y una constante de acoplamiento al núcleo del cobre de $A = 313$ Gauss. Estas señales proporcionan evidencia de un sistema con geometría cercana a una bipirámide trigonal. El espectro de UV-visible en THF presenta dos señales, una en 250 nm correspondiente al bencimidazol del ligante con un valor de $\epsilon = 15740 \text{ M}^{-1}$, otra señal en 419 nm asignada a la transferencia de carga del ligante al metal $S \rightarrow \text{Cu}(\text{II})$ con un valor de $\epsilon = 360 \text{ M}^{-1}$.

Los complejos [CuL2]SO₄, [CuL2](AcO)₂, [CuL2]F₂ se sintetizaron de manera análoga al complejo [CuL2Cl]Cl con rendimientos del 73, 28 y 67 % respectivamente. Se caracterizaron por espectroscopía infrarroja donde se observan las bandas características del ligante en 1601, 1477 y 1449 cm⁻¹ (con ligeros desplazamientos según el complejo). El espectro de masas por electrospray muestra en todos los casos un pico en $m/z = 528$, asignado al ión [L2Cu]⁺. Para el complejo [CuL2]SO₄ en el espectro de RPE se observa una señal con un valor de $g = 2.07$ a una temperatura de 77 K y una constante de acoplamiento al núcleo del cobre de $A = 313$ Gauss. En el caso del complejo con acetato como contraión se obtuvieron resultados que indican que el compuesto no está completamente puro, se trabaja en la purificación del mismo.

Complejos de cobre (II) con L3

El complejo $[\text{CuL3Cl}]\text{Cl}$ fue obtenido como se muestra en el esquema 10, con un rendimiento del 80%.



Esquema 10. Síntesis del complejo $[\text{CuL3Cl}]\text{Cl}$.

El análisis del espectro por espectroscopía infrarroja del complejo $[\text{CuL3Cl}]\text{Cl}$ presenta bandas derivadas del ligante correspondientes al estiramiento C–H entre 3000 y 2720 cm^{-1} , además bandas de estiramiento C–C y C–N aromáticos alrededor de 1453 y 1292 cm^{-1} . En la región espectral posterior a las bandas 1452 y 1376 cm^{-1} , los desplazamientos son a frecuencias mayores con respecto a los del ligante libre. En la figura 22 se muestra la espectrometría de masas de ionización por electrospray (ESI-MS) la cual indica que el complejo es monomérico en disolución con picos en $m/z = 552$ y 587 consistentes con las especies $[\text{CuL3}]^+$ y $[\text{CuL3Cl}]^+$ en acetonitrilo. La resonancia paramagnética electrónica del complejo (RPE) en disolución de acetonitrilo a una temperatura de 77 K , muestra un valor de $g = 2.09$, así como el valor de la constante de acoplamiento con el núcleo de cobre de $A = 310\text{ Gauss}$.

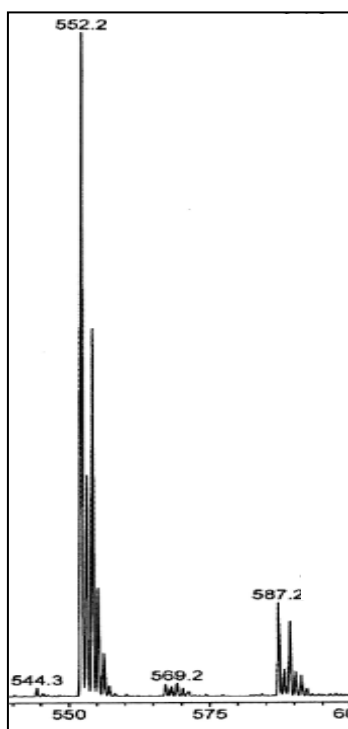


Figura 22. Espectro de masas (ESI) del complejo $[\text{CuL3Cl}]\text{Cl}$.

El complejo $[\text{CuL3H}_2\text{O}](\text{ClO}_4)_2$ sintetizado de forma análoga al complejo con cloruro de cobre (II), fue obtenido con un rendimiento del 47%. Se caracterizó por espectrofotometría IR, el espectro obtenido presenta bandas del ligante en 2971, 1480, 1450, 1422 cm^{-1} , así como la banda asignada al ión perclorato en 1080 cm^{-1} (Anexo-figura 54). En el espectro de masas por electrospray (ESI) se observa el ión en 552 m/z correspondiente a la especie $[\text{L3Cu}]^+$.

El complejo $[\text{CuL3}](\text{AcO})_2$ se obtuvo con un rendimiento del 47%. En el espectro de infrarrojo se observa la misma tendencia a los complejos descritos anteriores, presentando las bandas correspondientes al ligante, además de un desplazamiento a frecuencias mayores por la coordinación al cobre. El espectro de UV-visible obtenido en acetonitrilo presenta dos señales, el primero en $\lambda = 204 \text{ nm}$ con un valor de $\epsilon = 23980 \text{ M}^{-1}$, asignado el bencimidazol presente en el ligante, el segundo en $\lambda = 683 \text{ nm}$ con un valor de $\epsilon = 104 \text{ M}^{-1}$, correspondiente a una transición d – d del cobre (Anexo-figura 36). El espectro de masas (ESI) en acetonitrilo se observa el pico en 552 asignado al ión $[\text{L3Cu}]^+$ mientras que en el espectro de resonancia paramagnética electrónica (RPE) a una temperatura de 77 K en CH_3CN (figura 23) da un valor de $g = 2.07$ y un valor de la constante de acoplamiento de $A = 314 \text{ Gauss}$.

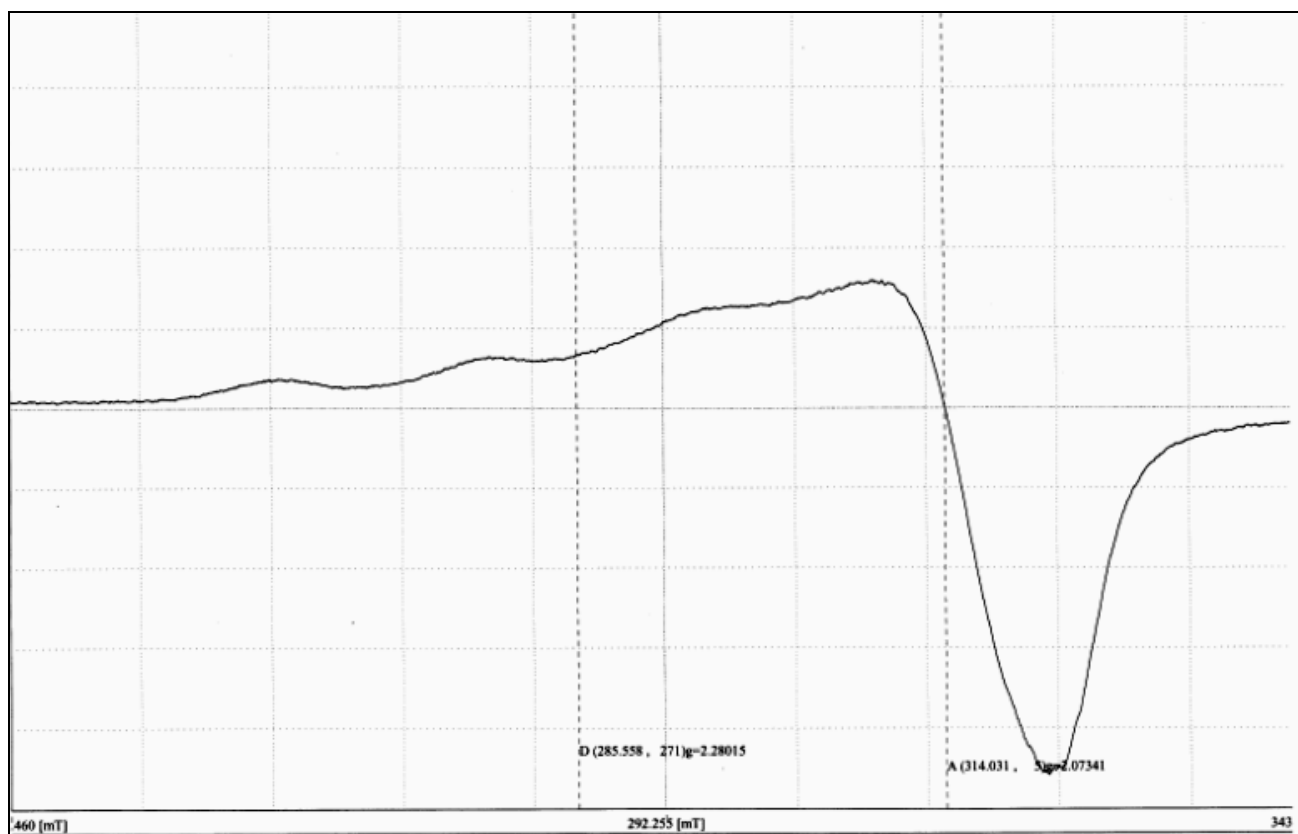


Figura 23. Espectro de EPR del complejo $[\text{CuL3}](\text{AcO})_2$ obtenido en acetonitrilo a $T = 77 \text{ K}$.

La tabla 7 muestra el análisis elemental por combustión del compuesto corresponde a lo esperado para $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{S}_2\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ con un error de $\pm 0.5\%$.

Elemento	% Teórico	% Experimental
C	49.8	48.19
H	5.05	5.18
N	6.02	5.74

Tabla 7. Composición teórica y análisis elemental de $[\text{CuL3}](\text{AcO})_2$.

Estudio Electroquímico

Con el objetivo de determinar las propiedades redox de los complejos, además de entender el efecto electroquímico de los ligantes mixtos (bencimidazol – tioéter) coordinados a cobre (I), se realizaron estudios electroquímicos utilizando la técnica de voltamperometría cíclica para los ligantes **L1** y **L2**, así como sus complejos. Los experimentos se realizaron en disolución de acetonitrilo a una concentración 1 mM y una velocidad de barrido de 100 mV s^{-1} , referenciada al par redox ferricinio/ferroceno (Fc^+/Fc). Debido a que los ligantes y complejos presentan varias señales de oxidación, fue necesario asignar inequívocamente cada uno de los procesos oxidativos como punto de partida. El estudio voltamperométrico comprende los barridos en sentido anódico y catódico, así como el estudio de potenciales de inversión para cada ligante y complejo.

El complejo de cobre (I) (figura 24) con el **L1**, presenta un proceso oxidativo reversible con un valor de $E_{1/2}$ en 220 mV. El ligante 1 (Anexo-figura 37) presenta cuatro procesos oxidativos identificados como I^{pa} , II^{pa} , III^{pa} y V^{pa} con valores de E^{pa} en 730, 980, 1160 y 1840 mV respectivamente, referenciados con el par redox Fc^+/Fc .

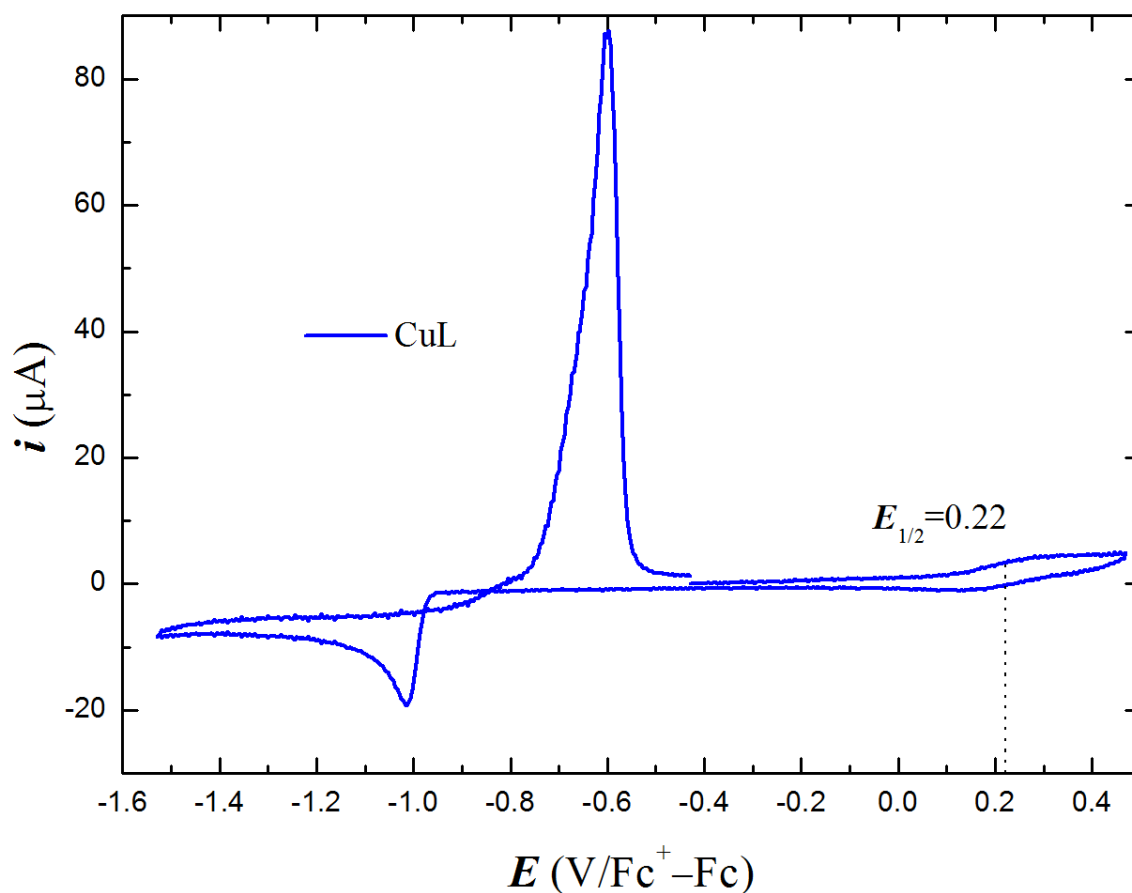


Figura 24. Voltamperograma de $[\text{CuL1}]^+$.

El ligante 2 presenta cuatro procesos oxidativos identificados como I^{pa}, II^{pa}, III^{pa} y IV^{pa} con valores de E^{pa} en 670, 908, 1236 y 1802 mV respectivamente, referenciados al par Fc⁺/Fc. El complejo de cobre* (I) con el L2, presenta un proceso oxidativo reversible con un valor de E^{pa} en 180 mV, se reportan los potenciales de pico anódico para el cobre, debido a que no se observa una señal de pico catódico definida, lo que no permite hacer el cálculo del valor de E_{1/2}.

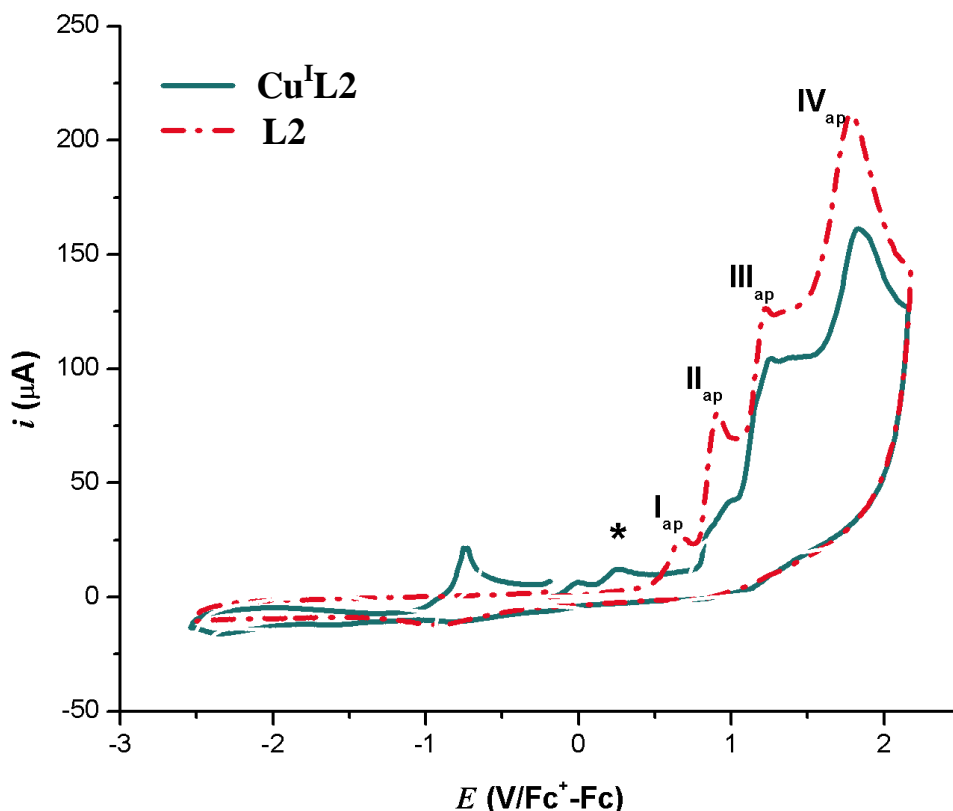


Figura 25. Voltamperogramas de L2 y de [CuL2]⁺.

En ambos casos se observa que la oxidación del cobre ocurre a valores aproximadamente 500 mV (tabla 8) por debajo del primer valor de oxidación del ligante. Esta observación es consistente con la estabilidad de los complejos de cobre (II) con L2, no así con L1 ya que este ligante se oxida antes que el mismo cobre.

Compuesto	Potenciales de pico anódico (E^{pa})					
	Cu^{2+}/Cu^+	I^{pa}	II^{pa}	III^{pa}	IV^{pa}	V^{pa}
$[CuL1]^+$	220	730	980	1160	-----	1840
$[CuL2]^+$	180	670	908	1236	1802	-----

Tabla 8. Potenciales de pico anódico para complejos $[CuL_n]^+$ en acetonitrilo (en mV).

Estudios de Reactividad

Para los estudios de reactividad se trabajó con dos ligantes sintetizados previamente en el grupo de investigación **L4** y **L5** (figura 26), esto es debido a que como ya se mencionó una de las finalidades de este estudio es conocer el efecto que el enlace Cu–S tiene en la reactividad frente a oxígeno, por lo cual para obtener un resultado que refleje el efecto de esta ligadura sobre la reactividad partimos de un ligante que contiene en su esqueleto únicamente átomos donadores N, comparándolo con otro que incorpora a un donador con un átomo de S. Además los complejos de Cu(I) con los ligantes **L1**, **L2** y **L3** no reaccionan con O₂ debido a su alto potencial redox, por eso no se les realizó este estudio. Los ligantes **L4** y **L5** se trabajaron empleando la técnica de voltamperometría cíclica bajo las mismas condiciones que los ligantes **L1** y **L2** pero a baja temperatura.

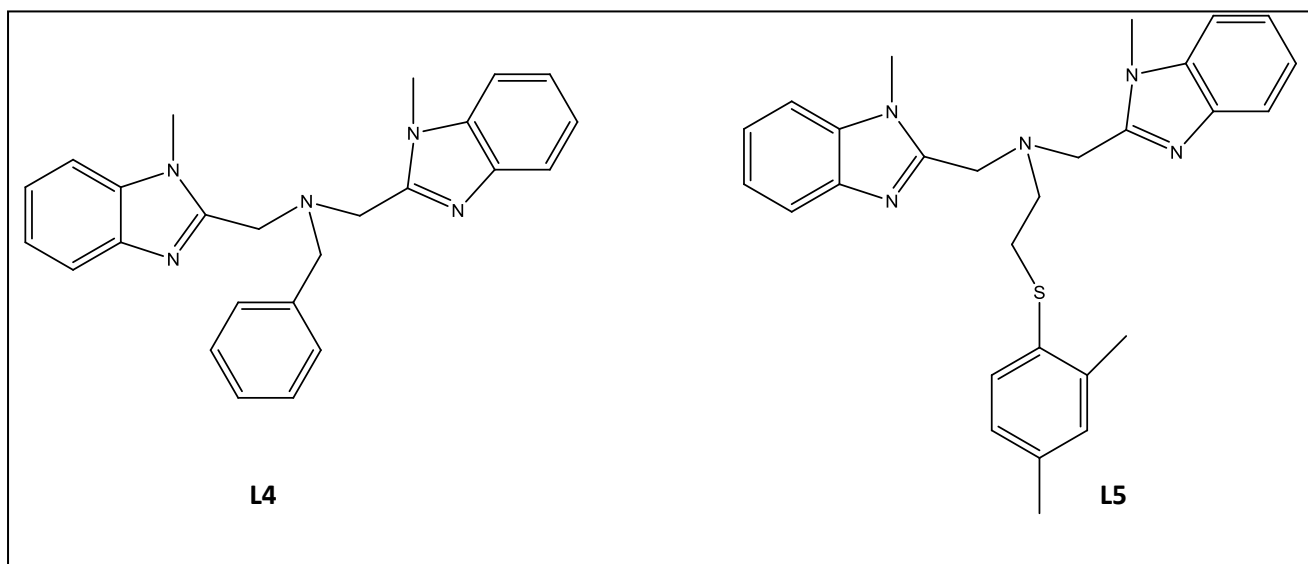


Figura 26. Ligantes utilizados en pruebas de reactividad **L4** y **L5**.

Se realizaron experimentos utilizando la técnica de voltamperometría cíclica en soluciones 1 mM de acetonitrilo de complejos generados *in-situ* [**L4Cu**]⁺ y [**L5Cu**]⁺ en presencia de oxígeno, ambos complejos se comportaron de manera casi idéntica bajo estas condiciones, esto nos permitió evaluar la interacción Cu – dioxígeno en disolución.

Para [**L5Cu**]⁺ (figura 27) el valor de $E_{1/2} = -0.16$ V indica que por debajo de este potencial en presencia de oxígeno puede resultar en una especie Cu²⁺-superóxido, que se caracteriza por una segunda señal en $E_{pc} = -1.64$ V, asociado con una corriente de pico $i = -104.7$ μA (descontando la corriente de reducción debida al proceso **L5Cu**²⁺ → **L5Cu**⁺). Estos valores indican que la reducción de la especie Cu–O₂, es facilitada con respecto a O₂ en presencia de la sal de cobre Cu(NO₃)₂ ($E_{pc} = -1.88$ V, $i_p = -72.7$ μA) (Anexo-figura 38). El

incremento en la corriente de pico para la reducción de especies Cu–O₂ puede deberse a la generación electrocatalítica de una especie reducida de oxígeno, específicamente el ión superóxido.

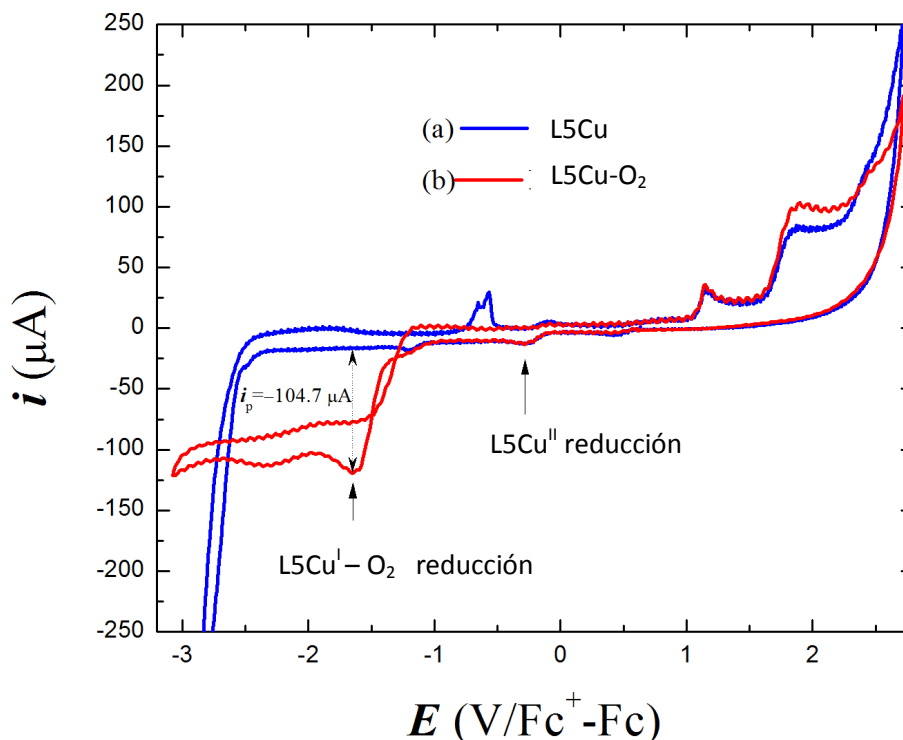


Figura 27. Voltamperograma del complejo $[\text{L5Cu}]^+$ en disolución de acetonitrilo a -7°C .

Por otro lado, la reducción formal por $1e^-$ del O_2 a un anión superóxido coordinado en $[\text{Cu-O}_2]^+$ ocurre a potenciales negativos relativamente bajos; sin embargo, la reducción de $1e^-$ del complejo inicialmente formando $\text{Cu}^{2+}\text{-O}_2^{\cdot-}$ podría resultar en un complejo inestable $\text{Cu}^+\text{-O}_2^{\cdot-}$, liberando el anión superóxido y regenerando el complejo $[\text{L5Cu}]^+$, explicando así la producción electrocatalítica del anión superóxido.

Un análisis de las reacciones $[\text{L4Cu}]^+$ y $[\text{L5Cu}]^+$ en disolución de acetonitrilo (-40°C) o THF (-78°C) 3 mM con O_2 por RPE (figura 28 A)) reveló señales consistentes con centros Cu^{2+} axiales, $g_{\perp} = 2.060$, $g_{\parallel} = 2.251$ y $A_{\parallel} = 162$ Gauss para $[\text{L4Cu}]^+$ y (figura 28 B)) $A_{\parallel} = 168$ Gauss para $[\text{L5Cu}]^+$ a -170°C . Las disoluciones se mantuvieron a baja temperatura y se midieron nuevamente en intervalos de 0.5 hr. en el caso de $[\text{L5Cu}]^+$, el espectro de RPE obtenido en THF mostró una señal adicional después de 1 h de exposición al O_2 con un valor de $g = 2.004$, la cual es consistente con la presencia del anión superóxido.

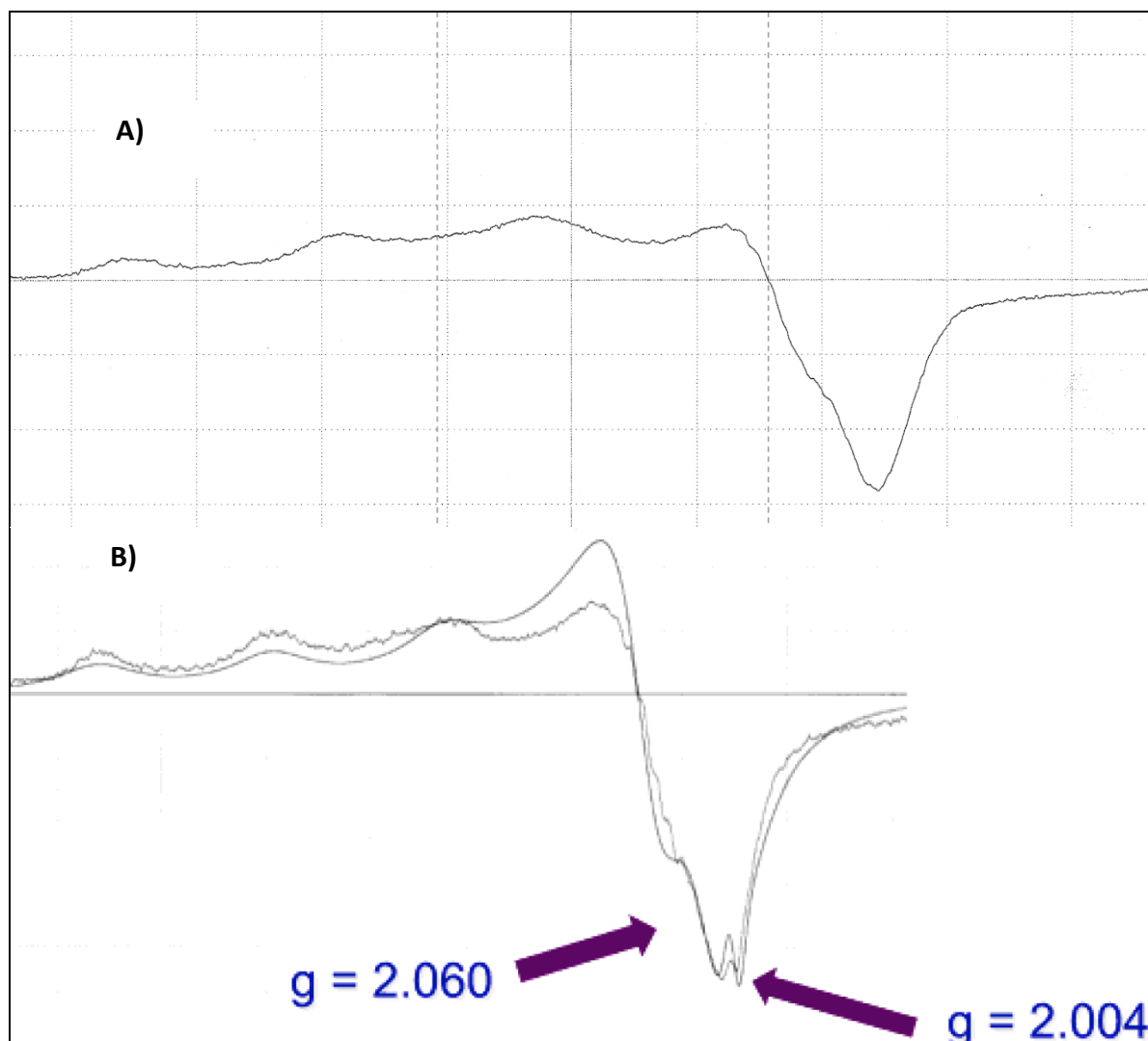


Figura 28. Espectros de RPE A) $[\text{L4Cu}]^+$ después de 1 h de exposición a O_2 a -78°C en THF; B) $[\text{L5Cu}]^+$ después de 1 h de exposición a O_2 a -78°C en THF.

Esto fue confirmado empleando una trampa de radicales 5,5-dimetil-1-pirrolina-N-óxido (DMPO),^{38, 39} dando el patrón característico centrado en $g = 2.006$ ($J^1 = 13.4$, $J^2 = 10.3$, $J^3 = 0.9$ G), en solución de THF (figura 29).

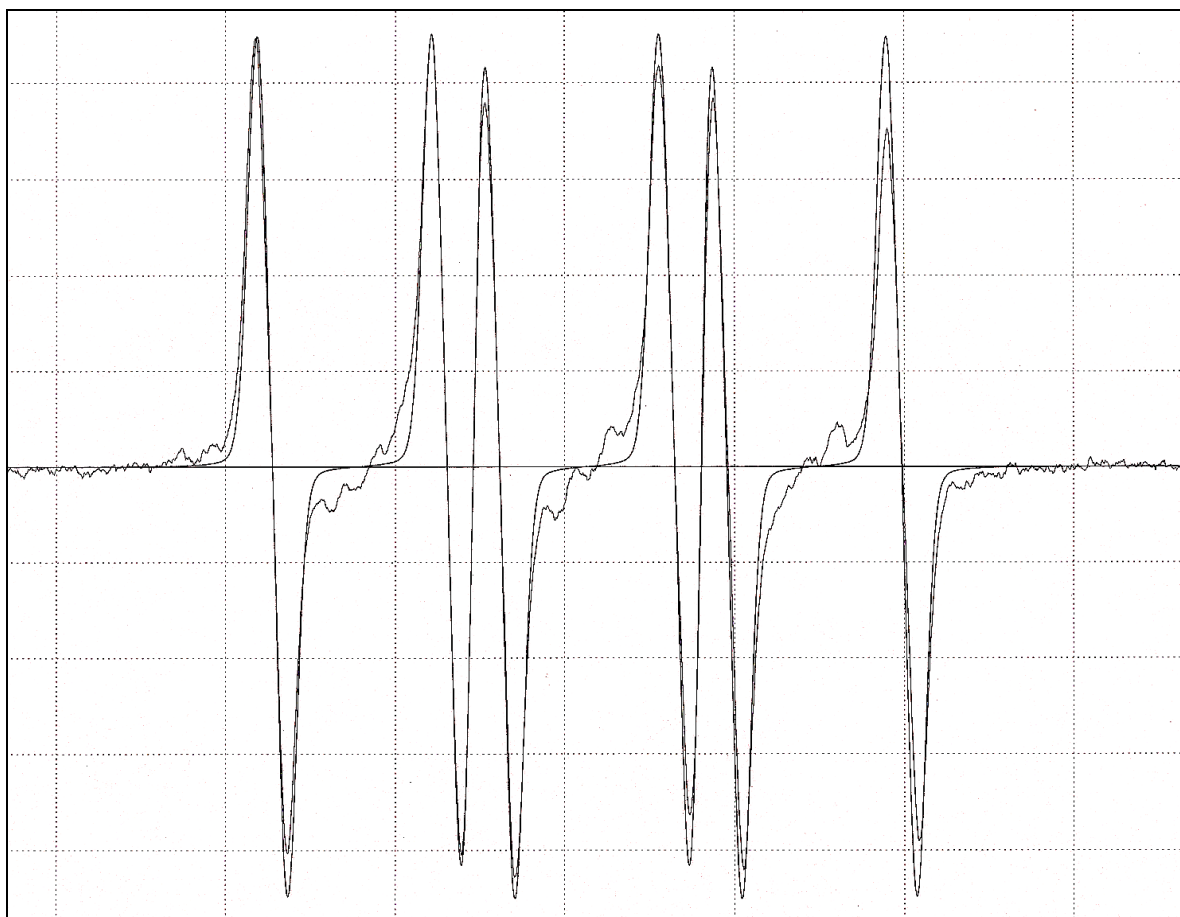


Figura 29. Espectro de RPE y simulación del aducto $\text{DMPO-O}_2^{\cdot-}$ obtenido por exposición del $[\text{L5Cu}]^+$ a O_2 en THF.

El radical $\text{O}_2^{\cdot-}$ fue detectado indirectamente durante la oxigenación del complejo $[\text{L4Cu}]^+$ una vez agregado el DMPO.

Información adicional acerca de los productos de oxigenación de los complejos $[\text{L4Cu}]^+$ y $[\text{L5Cu}]^+$ fue obtenida por análisis de las disoluciones en acetonitrilo expuestas a O_2 por espectrometría de masas (ESI). La oxidación del complejo $[\text{L4Cu}]^+$ da lugar a un pico prominente en $m/z = 493.2$ (figura 30 A), consistente con un acuo/hidroxo-complejo $[\text{L4CuOH}(\text{H}_2\text{O})]^+$ así como la señal del complejo sin reaccionar en $458.2 m/z$.

El comportamiento inicial del complejo $[\text{L5Cu}]^+$ bajo las mismas condiciones que su análogo $[\text{L4Cu}]^+$ resultó en la formación de un complejo acuo/hidroxo detectado en $m/z = 567.2$ $[\text{L5CuOH}(\text{H}_2\text{O})]^+$ (figura 30 B). Después de 1 h de exposición una cantidad significativa de una especie monomérica de cobre se detectó en $m/z = 723.3$ y fue tentativamente asignada a un complejo derivado de la asociación del complejo $[\text{L5Cu}]^+$ con un fragmento de la descomposición oxidativa del ligante, identificado como $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$ (2-metilbencimidazolil-aminometanol, con una masa de 191 más la masa de $[\text{L5Cu}]^+$ 532.2 m/z , figura 30 B).

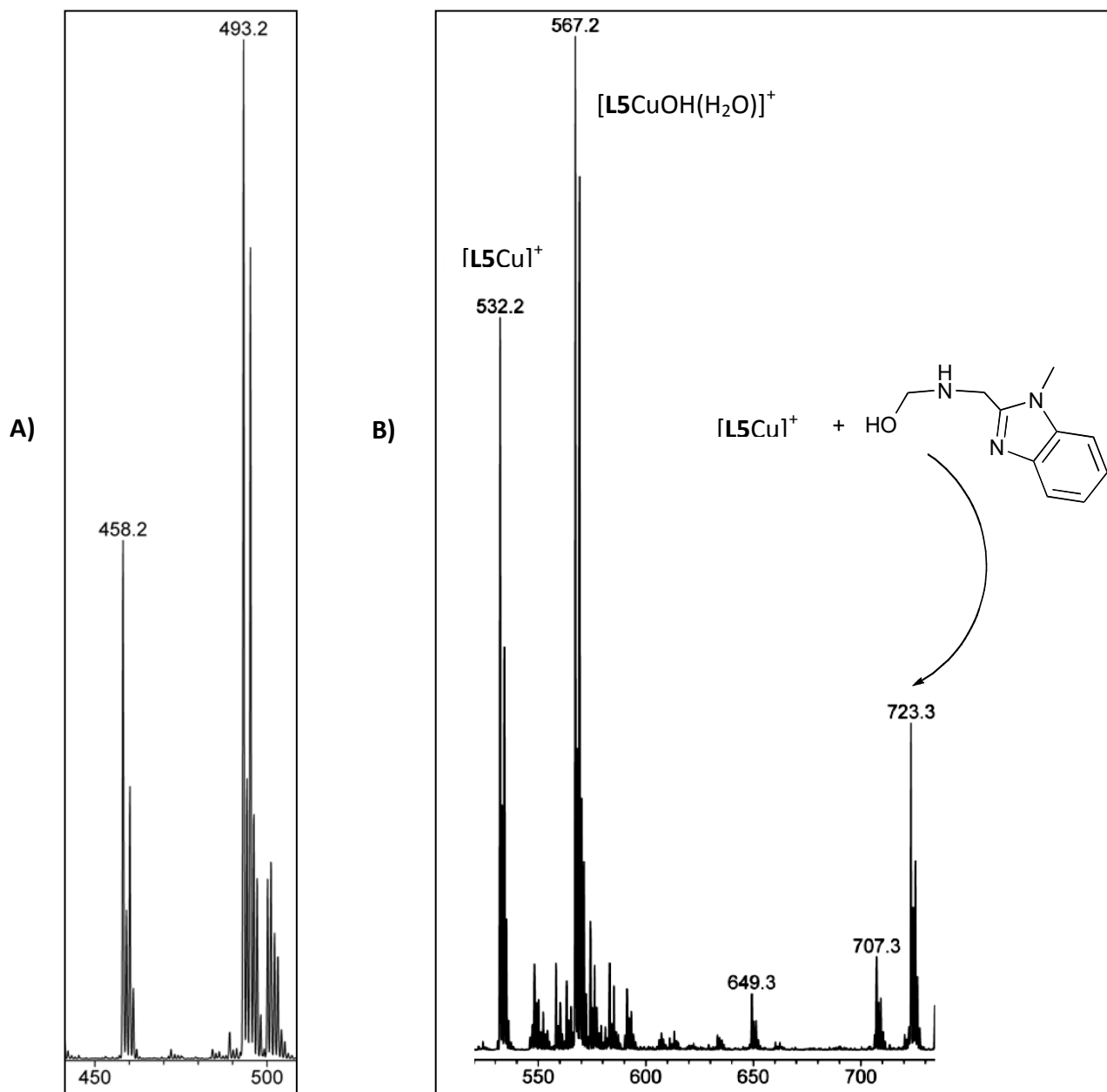
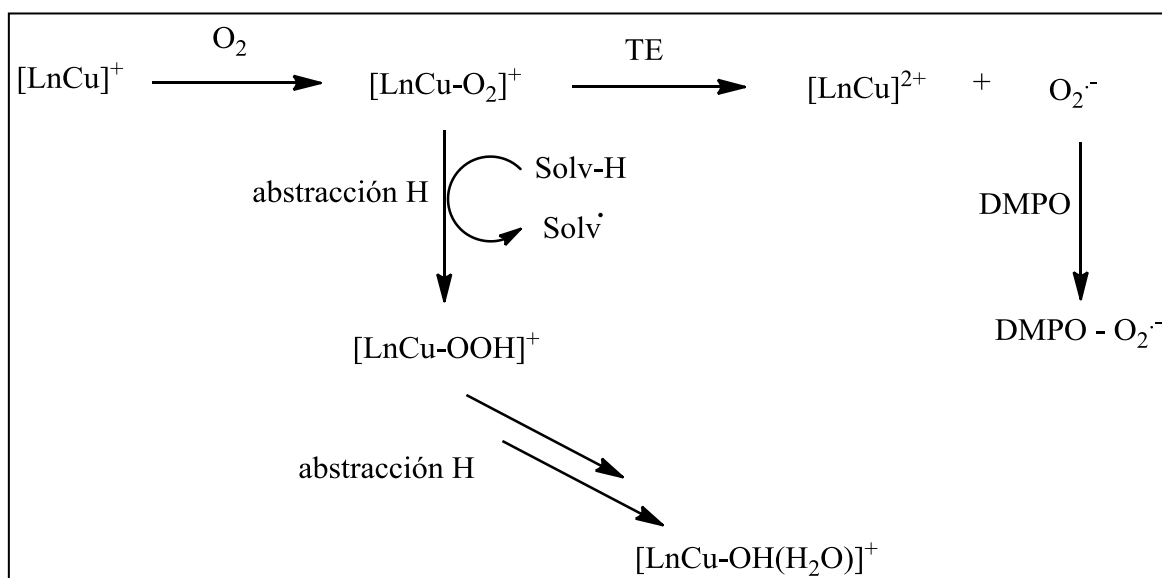


Figura 30. A) Espectro de masas (ESI) de $[L_4Cu]^+$ después exposición a O_2 en CH_3CN . B) Espectro de masas (ESI) de $[L_5Cu]^+$ después de exposición a O_2 en CH_3CN .

Se propone que el paso inicial en las reacciones de Cu^+ con O_2 es la formación de complejos superóxidos, los cuales han sido planteados con base en los resultados electroquímicos y de espectroscopía RPE.⁴⁰ En nuestro sistema, el superóxido putativo $[\text{LnCu-O}_2]^+$ da lugar subsecuentemente a una especie activa en RPE y propuesta como $[\text{LnCuOH(H}_2\text{O)}]^+$ con base en EM-ESI, así el anión superóxido libre; en este contexto, los ligantes que contienen donadores tioéter provenientes de metionina en los sitios activos de D β M y PHM han sido propuestos para favorecer la formación del superóxido proveniente de la reducción por $1e^-$ sobre la formación del peróxido proveniente de la reducción por $2e^-$ haciendo estables a las especies Cu^{2+} -superóxido,²⁹ de manera congruente con la preferencial formación de $\text{O}_2^{\cdot-}$ por el complejo $[\text{L5Cu}]^+$. El anión superóxido libre detectado por RPE podría provenir de un complejo Cu^{2+} -superóxido en un proceso de transferencia electrónica (TE). Por otro lado, el complejo de cobre-superóxido puede abstraer un átomo de hidrógeno del disolvente para llevar a cabo la formación del complejo hidroperoxo Cu^{2+} -OOH, como se muestra en el esquema 11. El mecanismo es seguido por otra abstracción de hidrógeno para la formación de los productos de Cu^{2+} identificados $[\text{LnCuOH(H}_2\text{O)}]^+$.



Esquema 11. Reactividad de complejos de Cu^{2+} frente a O_2 .

VI. CONCLUSIONES

- La presencia de los átomos de N y S en diferentes proporciones en los ligantes tripodales estudiados determinó la estabilidad en la formación de complejos de coordinación de cobre en sus dos estados de oxidación, resultando en la obtención de complejos de cobre (I) estables con los ligantes 1, 2 y 3; así como la obtención de complejos de cobre (II) estables con los ligantes 2 y 3.
- El estudio de las propiedades redox de los ligantes y sus complejos de cobre (I) aportó información acerca del efecto de los átomos donadores de nitrógeno y azufre sobre el ión cobre, en específico la modificación del potencial de media onda del par redox el cual disminuyó (se hizo más negativo) al aumentar el número de grupos nitrogenados y disminuir el número de grupos azufrados.
- No se observa una diferencia significativa en las propiedades donadoras entre ligantes L2 y L3 (bencimidazol – NH y el bencimidazol – NMe), lo cual permite plantear que los resultados de estudios con ligantes bencimidazólicos con el nitrógeno metilado, que presenta mejor solubilidad en disolventes orgánicos, se pueden extender a los sistemas NH.
- En el estudio de reactividad se observó la formación del anión superóxido en reacciones de dos complejos con O₂ a baja temperatura, mismo que fue detectado directa e indirectamente por estudios de RPE, así como por voltamperometría cíclica, mientras que los productos finales de oxidación se detectaron a través de ESI-MS como los hidroxocomplejos de Cu (II).
- Estas observaciones apoyan la noción de que los ligantes tioéter están directamente relacionados con la activación de oxígeno por centros de cobre para generar selectivamente el anión superóxido sin reducción a peróxido; esto probablemente resulta en la activación selectiva de enlaces C – H observada en PHM y DβM.
- Estos estudios preliminares de reactividad de los compuestos sintetizados frente oxígeno han arrojado evidencia de que los complejos son buenos candidatos para modelar las monooxigenasas de cobre, por lo que se necesitan estudios de reactividad a baja temperatura complementarios a los ya realizados en este trabajo.

VII. PARTE EXPERIMENTAL

Generalidades

Todos los reactivos utilizados fueron grado analítico de proveedores comerciales y se utilizaron sin tratamiento previo salvo que se indique lo contrario; el 2-clorometilbencimidazol y el 1-metil-2-clorometilbencimidazol fueron sintetizados en el laboratorio del Dr. José Ignacio Regla Contreras en la Facultad de Estudios Superiores - Zaragoza. El 1-BOC-2-clorometilbencimidazol fue sintetizado de acuerdo a lo reportado en la literatura,⁴¹ mientras que los ligantes **L4** y **L5** fueron sintetizados en el grupo de investigación.^{42,43} Los compuestos sensibles al aire se manejaron mediante técnicas Schlenk en línea de vacío/N₂, así como en una caja de guantes MBraun. Los disolventes utilizados se obtuvieron de proveedores comerciales y en los casos necesarios se destilaron por métodos convencionales.⁴⁴ Para los análisis de RMN se utilizaron CDCl₃ 99.8% D, CD₂Cl₂ 99.8% D, CD₃CN 99.8% obtenidos de Sigma-Aldrich.

Equipos

Los puntos de fusión se determinaron con un aparato Electrothermal Mel-Temp y no fueron corregidos. Los espectros de infrarrojo se obtuvieron en un espectrofotómetro Bruker Tensor 27 entre 4000 y 400 cm⁻¹ como disoluciones de cloruro de metileno o pastillas de KBr. Los espectros de ultravioleta-visible se obtuvieron en un espectrómetro marca Shimadzu UV-160U entre 100 y 1000 nm como disoluciones de THF, CH₃CN, CH₂Cl₂, CH₃OH, CH₃CH₂OH o CHCl₃. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se obtuvieron a 300 (¹H) y 75 (¹³C) MHz con un espectrómetro JEOL Eclipse 300 en disolventes deuterados con tetrametilsilano como referencia interna o empleando los protones residuales del disolvente. Los espectros de masas (FAB – Fast Atom Bombardment) se obtuvieron en un espectrómetro de masas JEOL JMS-SX-102A con un voltaje de aceleración de 10keV, con una matriz de alcohol nitrobenílico y átomos de Xenon a 6keV, o en un espectrómetro Bruker Daltonics Esquire 6000 con una trampa de iones (Electrospray). Los análisis elementales fueron obtenidos con un aparato Exeter Analytical CE-440. Los espectros de Resonancia Paramagnética Electrónica (RPE) se adquirieron en tubos de cuarzo a temperatura ambiente o 77 K con espectrómetro JEOL JES-TE300 de 1,4 T de campo magnético que opera en banda X (9.4 GHz). Los monocristales adecuados para difracción fueron montados en un difractómetro Bruker SMART equipado con un detector de área Apex CCD. Los marcos fueron colectados e integrados con el programa Bruker SAINT. Todas las estructuras fueron resueltas y refinadas con el programa SHELXS-97. Todos los indicadores de basaron en F². Los átomos distintos de hidrógeno fueron refinados anisotrópicamente en el último ciclo de refinamiento, mientras que los átomos de hidrógenos fueron colocados en posiciones ideales con parámetros térmicos isotrópicos iguales a 1.2 veces el valor del parámetro térmico del átomo al que está

unido. Las figuras de las estructuras cristalinas fueron obtenidas con el programa Mercury versión 1.1.4 para Windows. Los estudios de voltamperometría cíclica de barrido se realizaron bajo atmósfera de nitrógeno en acetonitrilo grado biotecnológico con un potenciostato-galvanostato EG&G Princeton Applied Research modelo 263A, utilizando NBu_4PF_6 (hexafluorofosfato de tetrabutilamonio) como electrolito soporte a una concentración 0.1 M, empleando como electrodo de trabajo de carbón vítreo ($\phi = 7.1 \text{ mm}^2$), como electrodo de referencia de plata (Ag/solución AgBr), como electrodo auxiliar de platino (Pt/solución NBu_4PF_6); para las mediciones a baja temperatura se utilizó una celda adaptada a un recirculador con etanol, la temperatura mínima alcanzada fueron $-11 \text{ }^\circ\text{C}$ en el recirculador y $-6 \text{ }^\circ\text{C}$ en la celda. Todos los voltamperogramas se iniciaron desde el potencial de corriente nula ($E_i = 0$) y se hizo el barrido de potencial en ambas direcciones, positiva y negativa, y se obtuvieron a una velocidad de barrido de 0.100 V s^{-1} . De acuerdo con la convención de la IUPAC, el voltamperograma del par ferricinio/ferroceno (Fc^+/Fc) fue obtenido para establecer los valores de potencial de media onda ($E_{1/2}$) de la expresión $E_{1/2} = (E_{\text{ap}} + E_{\text{cp}})/2$. Para obtener la corriente normalizada para cada complejo, la corriente medida fue dividida por la concentración molar exacta de la especie electroactiva.

Síntesis de tris[2-(2,4-dimetilfenil)tioetil]amina (L1). En un matraz Schlenk en la caja de guates se colocó una solución de tribromoetilamina (1.5 g / 4.4 mmol) en 15 mL THF anhidro y se le adicionó K_2CO_3 (2.15 g / 15.5 mmol); después de 30 minutos en agitación, en la línea de vacío / N_2 , se le evaporó el disolvente a presión reducida. La mezcla fue redisuelta en 25 mL de acetonitrilo anhidro y 3 equivalentes de 2,4-dimetilbencenotiol (1.84 g / 13.3 mmol) fueron adicionados gota a gota bajo atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción fue calentada a reflujo por 18 horas, se enfrió a temperatura ambiente para evaporarle el disolvente a presión reducida, se obtuvo un líquido viscoso que se extrajo con 2 porciones de 20 mL de CH_2Cl_2 , se secó con Na_2SO_4 , filtró y evaporó el disolvente; el producto crudo fue purificado mediante columna cromatográfica utilizando como fase estacionaria sílica gel y como eluyente una mezcla de hexano/acetato de etilo (99:1 – 97:3) obteniendo L1 como un aceite incoloro. Rendimiento: 0.67 g (30%). IR (CHCl_3): $\nu = 3090, 3059, 3004, 2947, 2925, 2826, 2735, 1602, 1478, 1458, 1440, 1378, 1352, 1297, 1168, 1102, 989, 951, 904, 859 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 20°C , TMS): $\delta = 7.14$ (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 3 H, Ar), 6.97 (s, 3 H, Ar), 6.91 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 3 H, Ar), 2.84 (m, 6 H, CH_2), 2.70 (m, 6 H, CH_2), 2.32 (s, 9 H, CH_3), 2.26 (s, 9 H, CH_3); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3 , 20°C , TMS): $\delta = 137.11$ (Ar), 134.90 (Ar), 130.51 (Ar), 130.11 (Ar), 128.10 (Ar), 126.15 (Ar), 52.27 (CH_2), 30.33 (CH_2), 19.87 (CH_3), 19.43 (CH_3); MS (FAB, CHCl_3): m/z 510 [$\text{L1}+\text{H}$] $^+$, 372 [$\text{L1}-\text{SC}_6\text{H}_3\text{Me}_2$] $^+$, 358 [$\text{L1}-\text{CH}_2\text{SC}_6\text{H}_3\text{Me}_2$] $^+$; Análisis Elemental calc. (%) para $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{NS}_3$: C, 70.67; H, 7.71; N, 2.75; encontrado: C, 70.81; H, 7.99; N, 3.19.

Síntesis de bis[2-(2,4-dimetilfenil)tioetil]amina (A). En un matraz Schlenck provisto de agitación se colocó un equivalente de clorhidrato de bis(2-dicloroetil)amina (2 g / 11.2 mmol), 7.75 equivalentes de carbonato de potasio (12 g / 86.9 mmol), en 100 mL de acetonitrilo anhidro, se dejó la mezcla agitando y se le agregaron 2 equivalentes de 2,4-dimetilbencenotiol (3.8 g / 28.2 mmol) gota a gota. La reacción se calentó por 7 horas a reflujo, se dejó enfriar la solución, se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvo un líquido amarillo que se purificó con columna cromatográfica usando como fase estacionaria sílica y como eluyente mezclas de hexano: CH₂Cl₂ (100:0, 99:1, 95:5, 9:1, 7:3, 1:1, 0:100). Rendimiento: 3.14g (33%). IR (KBr): $\nu = 3346, 3005, 2977, 2922, 2860, 2731, 1747, 1695, 1602, 1542, 1477, 1452, 1393, 1363, 1351, 1319, 1295, 1261, 1213, 1153, 1089, 1057, 1016, 810, 766, 743 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C, TMS): $\delta = 7.71$ (d, $J = 7.7$ Hz, 2 H, Ar), 7.00 (m, 2 H, Ar), 6.93 (d, $J = 7.9$ Hz, 2 H, Ar), 2.96 (m, 4 H, CH₂), 2.79 (m, 4 H, CH₂), 2.36 (s, 6 H, CH₃), 2.27 (s, 6 H, CH₃); MS (ESI, CHCl₃): m/z 208 [C-SC₆H₃Me₂]⁺.

Síntesis de Bis(2,4-dimetilfeniltioetil)(2-metilbencimidazolil)amina (L2). En un matraz bola provisto de agitación se colocó un equivalente de 1-BOC-2-clorometilbencimidazol (606 mg / 2.28 mmol), carbonato de potasio (940 mg / 6.81 mmol), una cantidad catalítica de yoduro de sodio (40 mg / 0.27 mmol) en 10 mL CH₃CN y a la solución se agregó gota a gota **A** (784 mg / 2.28mmol). La mezcla se agitó a reflujo por 28 horas, pasado este tiempo se filtró a través de celita, se concentró a alto vacío, se lavó con dietiléter (10 mL) se secó y se disolvió en 10 mL de acetona y se le agregaron 4 mL de HCl 3M; la solución se agitó por 3 horas a temperatura ambiente, pasado este tiempo se evaporó la acetona y el sólido obtenido se redisolvió en agua (3 mL) y se le agregó 3 equivalentes de NaOH 1M (2.3mL), se obtuvo un precipitado blanco, se filtró y a la fase acuosa se le hicieron extracciones líquido – líquido con acetato de etilo, se concentró la fase orgánica en el rotaevaporador. Rendimiento: 676 mg (52%), p. f. 92-93°C; IR (KBr): $\nu = 3339, 3059, 2923, 2834, 2733, 1476, 1452, 1422, 1377, 1345, 1270, 1223, 1118, 1097, 1054, 1027, 870, 811, 746, 618, 543 \text{ cm}^{-1}$; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 20°C, TMS): $\delta = 7.52$ (s, 2 H, Ar), 7.23 (m, 2 H, Ar), 7.10 (d, $J = 7.8$ Hz, 3 H, Ar), 6.98 (s, 2 H, Ar), 6.84 (d, $J = 7.8$ Hz, 2 H, Ar), 3.98 (s, 2 H, CH₂), 2.94 (m, 4 H, CH₂), 2.88 (s, 4 H, CH₃), 2.34 (s, 6 H, CH₃), 2.24 (s, 6 H, CH₃); ¹³C{¹H} RMN (75 MHz, CDCl₃, 20°C, TMS): $\delta = 152.15$ (Ar), 138.31 (Ar), 136.56 (Ar), 131.27 (Ar), 130.63 (Ar), 129.70 (Ar), 127.30 (Ar), 123.22 (Ar), 114.83 (Ar), 53.76 (CH₂), 52.04 (CH₂), 31.60 (CH₂), 20.81 (CH₃), 20.39 (CH₃); Masas (FAB, CHCl₃): m/z 476 [L2+H]⁺, 338 [L2-SC₆H₃Me₂]⁺, 324 [L2-CH₂SC₆H₃Me₂]⁺; Análisis Elemental calc. (%) para C₂₈H₃₃N₃S₂: C, 70.69; H, 6.99; N, 8.83; encontrado: C, 70.21; H, 7.01; N, 8.71.

Síntesis de (bis(2-(2,4-dimetilfeniltioetil))(1-metil-2-bencimidazolilmetil)amina (L3). En un matraz bola provisto de agitación se colocó un equivalente de 1-metil-2-clorometilbencimidazol (407 mg / 2.26 mmol), carbonato de potasio (940 mg / 6.81 mmol), una cantidad catalítica de yoduro de sodio (40 mg / 0.27 mmol)

en 10 mL CH₃CN; a la solución se agregó gota a gota 1 equivalente de **A** (784 mg /2.28 mmol), se dejó en agitación a reflujo por 8 horas, pasado este tiempo se filtró a través de celita, se concentró a alto vacío, se lavo con dietiléter (10 mL) y se obtuvo un sólido amarillo. Rendimiento: 403 mg (37%), p. f. 109 – 112 °C; IR (KBr): $\nu = 3007, 2921, 2857, 2731, 1888, 1731, 1711, 1675, 1602, 1513, 1477, 1440, 1400, 1377, 1357, 1332, 1287, 1235, 1169, 1151, 1211, 1099, 1057, 1035, 1006, 925, 906, 873, 810, 766, 744, 664, 623 \text{ cm}^{-1}$; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 20°C, TMS): $\delta = 2.19 \text{ (s, 3H, CH}_3\text{-Ar)}, 2.23 \text{ (s, 3H, CH}_3\text{-Ar)}, 3 \text{ (d, 2H, CH}_2\text{-N)}, 3.1 \text{ (d, 2H, CH}_2\text{-S)}, 4.2 \text{ (s, 3H, CH}_3\text{-benc)}, 4.8 \text{ (s, 2H, CH}_2\text{-benc)}, 6.78 \text{ y } 6.8 \text{ (dd, Ar)}, 6.9 \text{ (s, 3H, CH}_3\text{-Ar)}, 7.0 \text{ (dd, Ar)}, 7.8 \text{ (m, 4H, Ar-benc)}$; Masas (FAB, CHCl₃): $m/z 490 \text{ [L3 + H]}^+, 338 \text{ [L2-SC}_6\text{H}_3\text{Me}_2]^+$.

Síntesis de Complejos de Cobre con L1

Síntesis de [(2,4-Me₂C₆H₃SCH₂CH₂)₃N]CuClO₄ (1-1). En un tubo Schlenck de 100 mL se colocó un equivalente de **L1** (380 mg / 0.75 mmol), y un equivalente de [Cu(CH₃CN)₄]ClO₄ (244 mg / 0.75 mmol), después se le agregaron 15 mL de CH₃CN anhidro. La mezcla se dejó en agitación por dos horas, luego se le evaporó el disolvente a presión reducida, se obtuvo un sólido amarillo pálido que se lavó con dietiléter (15 mL) para obtener el **complejo 1-1**. Rendimiento: 300 mg (60%); p.f. 72-75°C; IR (KBr): $\nu = 2918, 2852, 1601, 1476, 1449, 1377, 1291, 1233, 1081, 1047, 924, 876, 809, 723, 621, 543, 437 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C, TMS): $\delta = 6.99 \text{ (m, 3 H, Ar)}, 3.03 \text{ (m, 4 H, CH}_2\text{CH}_2), 2.38 \text{ (s, 3 H, CH}_3), 2.26 \text{ (s, 6 H, CH}_3)$; ¹³C{¹H} NMR (75 MHz, CDCl₃, 20°C, TMS): $\delta = 138.44 \text{ (Ar)}, 137.04 \text{ (Ar)}, 132.66 \text{ (Ar)}, 132.50 \text{ (Ar)}, 128.29 \text{ (Ar)}, 127.00 \text{ (Ar)}, 125.28 \text{ (Ar)}, 50.89 \text{ (CH}_2), 35.50 \text{ (CH}_2), 21.09 \text{ (CH}_3), 20.76 \text{ (CH}_3)$; MS (ESI, CH₃CN): $m/z 572 \text{ [CuL1]}^+$; Análisis elemental calc. (%) para C₃₀H₃₉ClCuNO₄S₂H₂O: C, 53.55; H, 5.84; N, 2.08; encontrado C, 51.75; H, 5.98; N, 2.03.

Síntesis de [(2,4-Me₂C₆H₃SCH₂CH₂)₃N]CuPF₆ (2-1). En un tubo Schlenck de 100 mL se colocó un equivalente de **L1** (217 mg / 0.42 mmol), y un equivalente de [Cu(CH₃CN)₄]PF₆ (159 mg / 0.42 mmol), se le agregaron 5 mL de CH₃CN anhidro, la mezcla se dejó en agitación por tres horas, luego se le evaporó el disolvente a presión reducida y se lavó el sólido color blanco obtenido con dietiléter (15 mL) para dar el **complejo 2-1**. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20°C, TMS): 7.00 (d, 3H, Ar), 3.00 (s, 4H, etileno puente), 2.4 (s, 3H, CH₃), 2.2 (s, 3H, CH₃); Análisis elemental calc. (%) para C₃₀H₃₉CuNS₂PF₆: C, 50.16; H, 5.47; N, 1.95; encontrado C, 53.81; H, 5.66; N, 2.10.

Síntesis de Complejos de Cobre con L2

Síntesis de [(2,4-Me₂C₆H₃SCH₂CH₂)₂((2-CH₂C₇H₅N₂)N)CuClO₄ (1-2). En un matraz Schlenck se colocó un equivalente de **L2** (422 mg / 0,88 mol), y un equivalente de [Cu(CH₃CN)₄]ClO₄ (272 mg / 0,88 mol), después se le agregaron 15 mL de CH₃CN anhidro. La mezcla se dejó en agitación por tres horas, se le evaporó el disolvente a presión reducida, se obtuvo un líquido viscoso color café que se lavó con dietiléter (15 mL) para obtener un sólido color café **complejo 1-2**. Rendimiento: 307 mg (65%); IR (KBr): $\nu = 3371, 2961, 2921, 2859, 1748, 1600, 1448, 1374, 1344, 1259, 1213, 1152, 1087, 1017, 836, 797, 744, 701, 624, 553, 436 \text{ cm}^{-1}$; MS (ESI, CH₃CN): m/z 538 [L2+Cu]⁺.

Síntesis de [(2,4-Me₂C₆H₃SCH₂CH₂)₂((2-CH₂C₇H₅N₂)N)CuPF₆ (2-2). En un matraz Schlenck se colocó un equivalente de **L2** (143 mg / 0.301 mmol), y un equivalente de [Cu(CH₃CN)₄]PF₆ (111 mg / 0.30 mmol), después se le agregaron 15 mL de CH₃CN anhidro. La mezcla se dejó en agitación por tres horas, se le evaporó el disolvente a presión reducida, se obtuvo un sólido color café, **complejo 2-2**. Rendimiento: 43 mg (21%); IR (KBr): $\nu = 3371, 2961, 2921, 2859, 1748, 1600, 1448, 1373, 1344, 1259, 1213, 1152, 1087, 1017, 836, 797, 744, 701, 624, 554, 436 \text{ cm}^{-1}$; MS (ESI, CH₃CN): m/z 538 [L2+Cu]⁺.

Síntesis de [(2,4-Me₂C₆H₃SCH₂CH₂)₂((2-CH₂C₇H₅N₂)N)CuCl₂ (3-2). En un matraz bola provisto de agitación se colocó un equivalente de **L2** (211 mg / 0.44 mmol), y un equivalente de CuCl₂·2H₂O (75.7 mg / 0.44 mmol), se le agregaron 10 mL de etanol y la mezcla se dejó en reflujo y agitación por tres horas, se dejó enfriar y se le evaporó el disolvente a presión reducida y se lavó con 5 mL de dietiléter. Se obtuvo así un sólido color verde intenso, **complejo 3-2**. Rendimiento: 175.6 mg (67%); p.f. 92-95°C; IR (KBr): $\nu = 2974, 2943, 2903, 2863, 2835, 1767, 1598, 1476, 1447, 1377, 1334, 1274, 1230, 1169, 1083, 1052, 1035, 1008, 924, 874, 809, 745, 680, 647, 626, 544, 435, 313 \text{ cm}^{-1}$; EPR (T = 77K, CH₂Cl₂): $g = 2.10, A = 309.78$; UV-Vis (THF) $\lambda_{\text{max}} = 254 \text{ nm}$ (17240 M⁻¹), $\lambda = 423 \text{ nm}$ (1040M⁻¹); Masas (FAB⁺) = m/z 538 [L2+Cu]⁺; 474 [L2]⁺; 372 [L2 - (2-CH₂C₇H₅N₂)]⁺; 165 [L2 - (2-CH₂C₇H₅N₂) (2,4-Me₂C₆H₃SCH₂CH₂)N]⁺; 137 [L2 - (2-CH₂C₇H₅N₂) (2,4-Me₂C₆H₃S(CH₂CH₂)₂)N]⁺; Análisis elemental calc. (%) para C₂₈H₃₃Cl₂CuN₃S₂: C, 55.11; N, 6.88; H, 5.45; encontrado C, 53.18; N, 6.31; H, 5.43.

Síntesis de [(2,4-Me₂C₆H₃SCH₂CH₂)₂((2-CH₂C₇H₅N₂)N)H₂OCuClO₄ (4-2). En un matraz bola provisto de agitación se colocó un equivalente de **L2** (211 mg / 0.44 mmol), y un equivalente de Cu(ClO₄)₂·6H₂O (164 mg / 0.44 mmol), se le agregaron 10 mL de etanol y la mezcla se calentó a reflujo y agitación por tres horas;

posteriorment se dejó enfriar y se le evaporó el disolvente a presión reducida y se lavó con 5 mL de dietiléter para obtener un sólido color café intenso, **complejo 4-2**. Rendimiento: 297 mg (94%); p.f. 95 - 97°C; IR (KBr): $\nu = 3304, 2977, 2921, 1601, 1476, 1449, 1382, 1334, 1280, 1232, 1078, 1046, 923, 872, 807, 749, 721, 619, 541, 487, 433 \text{ cm}^{-1}$; EPR (T = 77K, CH₂Cl₂): g = 2.08, A = 313.34; UV-Vis (THF) $\lambda_{\text{max}} = 250 \text{ nm}$ (15740 M^{-1}), $\lambda = 419 \text{ nm}$ (360 M^{-1}); Masas (FAB⁺) = m/z 538 [L2+Cu]⁺.

Síntesis de [(2,4-Me₂C₆H₃SCH₂CH₂)₂((2-CH₂C₇H₅N₂)N)CuSO₄ (5-2). En un matraz bola provisto de agitación se colocó un equivalente de L2 (42.2 mg / 0.09 mmol), y un equivalente de CuSO₄ (15 mg / 0.09 mmol), se le agregaron 10 mL de etanol y se dejó la mezcla en agitación por 4 horas a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente a alto vacío y se lavó el compuesto con dietiléter (10 mL), se obtuvo un sólido color verde, **complejo 5-2**. Rendimiento: 35 mg (73%) ; IR (KBr): $\nu = 2915, 2855, 1601, 1552, 1477, 1449, 1378, 1338, 1276, 1226, 1131, 1030, 968, 929, 875, 810, 744, 615, 545, 436 \text{ cm}^{-1}$; EPR (T = 77K, MeOH): g = 2.30 / 2.07; A = 313.9; Masas (ESI, CH₃CN): m/z 538 [L2+Cu]⁺.

Síntesis de [(2,4-Me₂C₆H₃SCH₂CH₂)₂((2-CH₂C₇H₅N₂)N)Cu(OAc)₂ (6-2). En un matraz bola provisto de agitación se colocó un equivalente de L2 (309 mg / 0.65 mmol), y un equivalente de Cu(OAc)₂ (118 mg / 0.65 mmol), se le agregaron 10 mL de metanol y se dejó la mezcla en agitación por 4 horas a reflujo, se dejó enfriar y se evaporó el disolvente a alto vacío, se lavó el compuesto con dietiléter (10 mL), se obtuvo un sólido color turquesa, **complejo 6-2**. Rendimiento: 119.3 mg (28%); IR (KBr): $\nu = 3362, 2974, 2929, 1708, 1620, 1427, 1278, 1226, 1053, 1027, 807, 746, 682, 626, 548, 459 \text{ cm}^{-1}$; EPR (T = 77K, EtOH): g = 2.07; A = 312.98; UV-Vis (EtOH) $\lambda_{\text{max}} = 250 \text{ nm}$ (1949 M^{-1}); Masas (ESI, CH₃CN): m/z 538 [L2+Cu]⁺.

Síntesis de [(2,4-Me₂C₆H₃SCH₂CH₂)₂((2-CH₂C₇H₅N₂)N)CuF₂ (7-2). En un matraz bola provisto de agitación se colocó un equivalente de L2 (160 mg / 0.33 mmol), y un equivalente de CuF₂ (45 mg / 0.33 mmol), se le agregaron 10 mL de metanol y se dejó la mezcla en agitación por 3 horas a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente a alto vacío, se lavó el compuesto con dietiléter (10 mL), se obtuvo un sólido color verde olivo, **complejo 7-2**. Rendimiento: 123 mg (67%); IR (KBr): $\nu = 3153, 1886, 1701, 1629, 1568, 1433, 1278, 1230, 1053, 1013, 951, 731, 621, 464 \text{ cm}^{-1}$; Masas (ESI, CH₃CN): m/z 538 [L2+Cu]⁺.

Síntesis de Complejos de Cobre con L3

Síntesis de $[(2,4\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2)_2((2\text{-CH}_2\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_2)\text{N})\text{CuPF}_6$ (1-3). En un matraz Schlenck se colocó un equivalente de **L3** (322.5 mg / 0.68 mmol), y un equivalente de $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ (252 mg / 0.67 mmol), después se le agregaron 15 mL de CH_3CN anhidro. La mezcla se dejó en agitación por tres horas, se le evaporó el disolvente a presión reducida, y se obtuvo un sólido color amarillo pálido **complejo 1-3**. IR (KBr): $\nu = 2942, 2863, 2834, 1413, 1369, 1035, 878, 832, 792, 557, 481, 449, 393 \text{ cm}^{-1}$; Masas (ESI, CH_3CN): m/z 552 $[\text{L3} + \text{Cu}]^+$.

Síntesis de $[(2,4\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2)_2((2\text{-CH}_2\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_2)\text{N})\text{H}_2\text{OCuClO}_4$ (2-3). En un matraz Schlenck se colocaron un equivalente de **L3** (60 mg / 0.12 mmol) y un equivalente de $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (47 mg / 0.12 mmol), después se le agregaron 15 mL de CH_3CN anhidro. La mezcla se dejó en agitación por tres horas, se le evaporó el disolvente a presión reducida, se obtuvo un sólido color café que se lavó con dietiléter (15 mL) para obtener el **complejo 2-3**. Rendimiento: 32 mg (47%); IR (KBr): $\nu = 3520, 2971, 2920, 1541, 1521, 1480, 1450, 1422, 1379, 1327, 1293, 1237, 1080, 1044, 925, 892, 841, 805, 750, 622, 568, 541, 510, 442, 407 \text{ cm}^{-1}$; Masas (ESI, CH_3CN): m/z 552 $[\text{L3} + \text{Cu}]^+$.

Síntesis de $[(2,4\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2)_2((2\text{-CH}_2\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_2)\text{N})\text{CuCl}_2$ (3-3). En un matraz bola provisto de agitación se colocó un equivalente de **L3** (72 mg / 0.15 mmol), y un equivalente de $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (26 mg / 0.15 mmol), se le agregaron 10 mL de etanol y la mezcla se calentó a reflujo y agitación por tres horas, se dejó enfriar y se le evaporó el disolvente a presión reducida. El producto obtenido se lavó con 5 mL de dietiléter, obteniéndose un sólido color verde intenso, **complejo 3-3**. Rendimiento: 72 mg (80%); IR (KBr): $\nu = 3013, 2916, 2859, 2726, 1664, 1604, 1505, 1478, 1452, 1376, 1331, 1292, 1235, 1099, 1055, 1033, 1010, 932, 905, 875, 811, 746, 621, 579, 544, 435 \text{ cm}^{-1}$; EPR (T = 77K, CH_3CN): g = 2.09; A = 310.02; Masas (ESI, CH_3CN): m/z 552 $[\text{L3} + \text{Cu}]^+$, 587 $[\text{L3} + \text{CuCl}]^+$.

Síntesis de $[(2,4\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2)_2((2\text{-CH}_2\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_2)\text{N})\text{CuSO}_4$ (4-3). En un matraz bola provisto de agitación se colocó un equivalente de **L3** (100 mg / 0.21 mmol), y un equivalente de CuSO_4 (33 mg / 0.21 mmol), se le agregaron 10 mL de etanol y se dejó la mezcla en agitación por 4 horas a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente a alto vacío y se lavó el compuesto con dietiléter (10 mL), se obtuvo un sólido color verde, **complejo 4-3**. Rendimiento: 47 mg (35%); IR (KBr): $\nu = 2950, 1510, 1479, 1457, 1226, 1141, 1057, 937, 816, 768, 750, 708, 658, 603, 579, 449, 397 \text{ cm}^{-1}$; Masas (FAB⁺): m/z 552 $[\text{L3} + \text{Cu}]^+$.

Síntesis de [(2,4-Me₂C₆H₃SCH₂CH₂)₂((2-CH₂C₈H₇N₂)N)Cu(OAc)₂ (5-3). En un matraz bola provisto de agitación se colocó un equivalente de **L3** (400 mg / 0.84 mmol), y un equivalente de Cu(OAc)₂ (152 mg / 0.84 mmol), se le agregaron 10 mL de metanol y se dejó la mezcla en agitación por 4 horas a reflujo, se dejó enfriar y se evaporó el disolvente a alto vacío; posteriormente se lavó el compuesto con dietiléter (10 mL), obteniéndose un sólido color turquesa, **complejo 5-3**. Rendimiento: 258 mg (47%); p.f. 124 - 127°C; IR (KBr): ν = 3471, 3369, 3272, 3011, 2974, 2945, 2916, 1746, 1709, 1599, 1478, 1438, 1329, 1266, 1234, 1156, 1076, 1052, 1036, 1011, 930, 876, 811, 745, 688, 624, 545, 435 cm⁻¹; EPR (T = 77K, CH₃CN): g = 2.07; A = 313.93; UV-Vis (CH₃CN) λ_{max} = 204 nm (23980 M⁻¹); Masas (ESI, CH₃CN): m/z 552 [L3+Cu]⁺. Análisis elemental calc. (%) para C₂₉H₃₅N₃S₂Cu(CH₃COO)₂: C, 49.80; N, 6.02; H, 5.05; encontrado C, 48.19; N, 5.74; H, 5.18.

ANEXOS

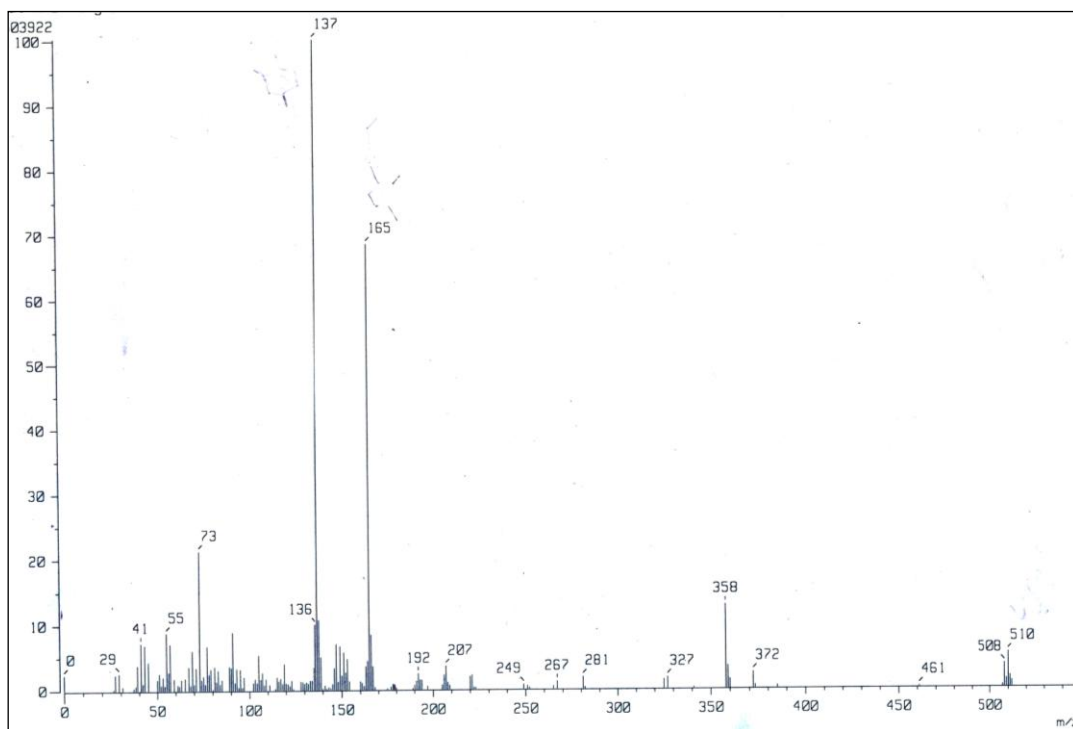


Figura 31. Espectro de masas FAB⁺ de L1.

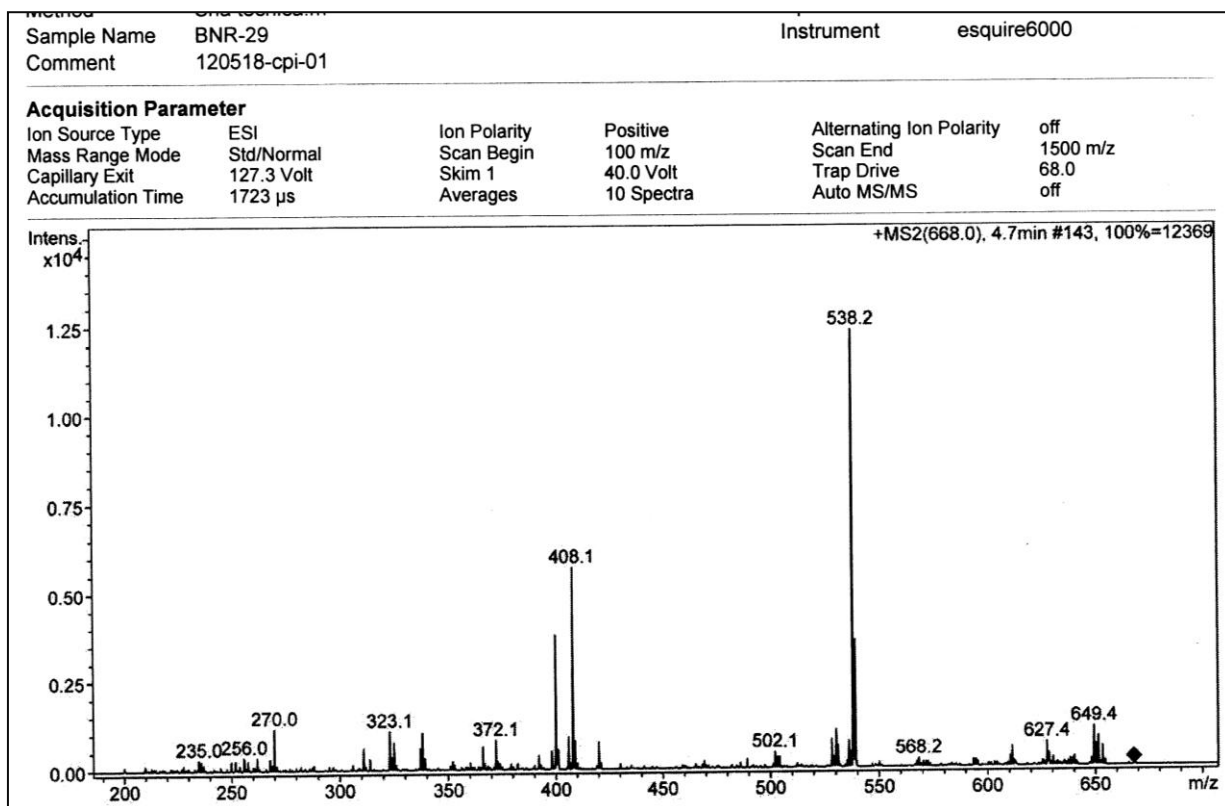


Figura 32. Espectro de masas ESI de [CuL₂]PF₆.

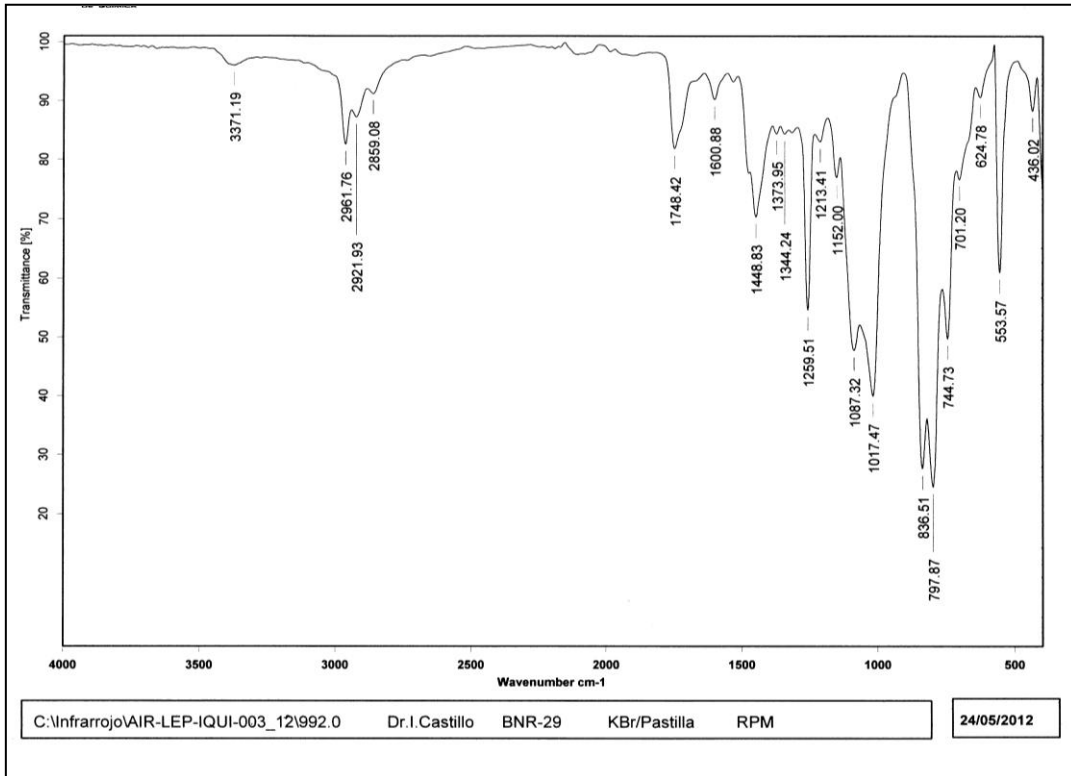


Figura 33. Espectro de IR de $[CuL_2]PF_6$.

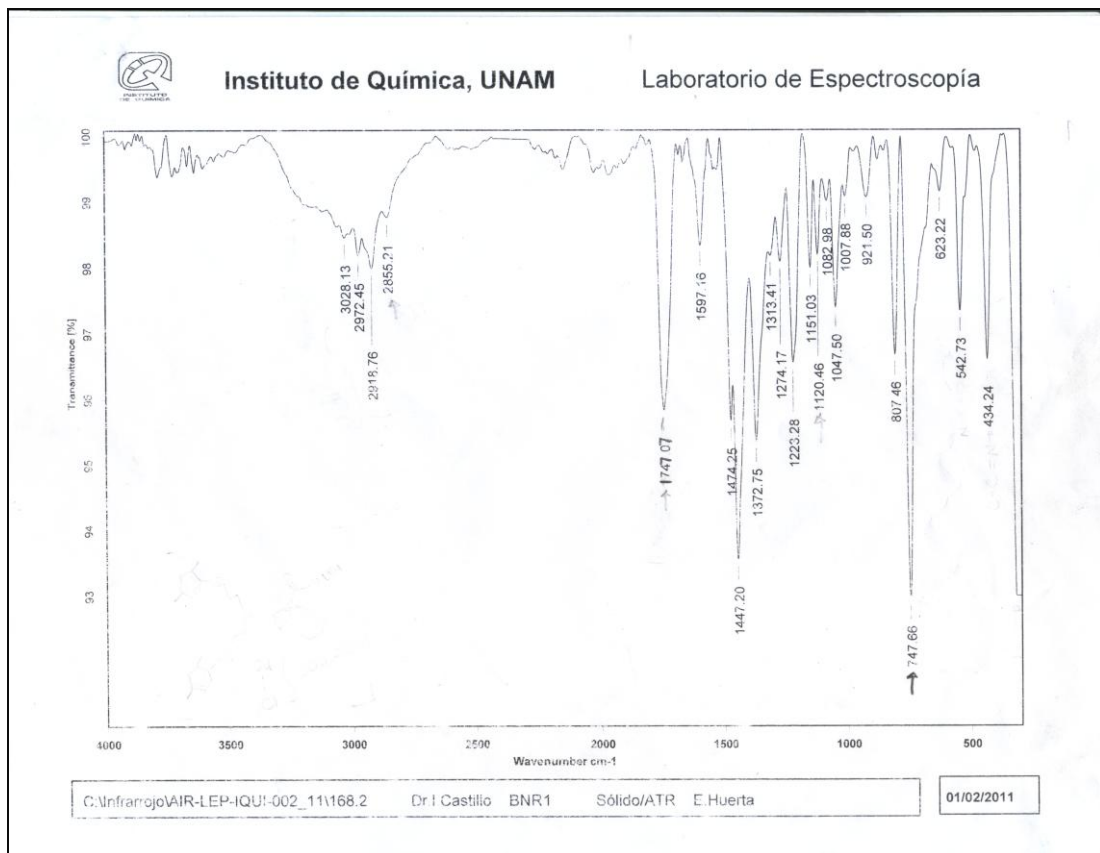


Figura 34. Espectro de IR de $[CuL_2Cl]PF_6$.

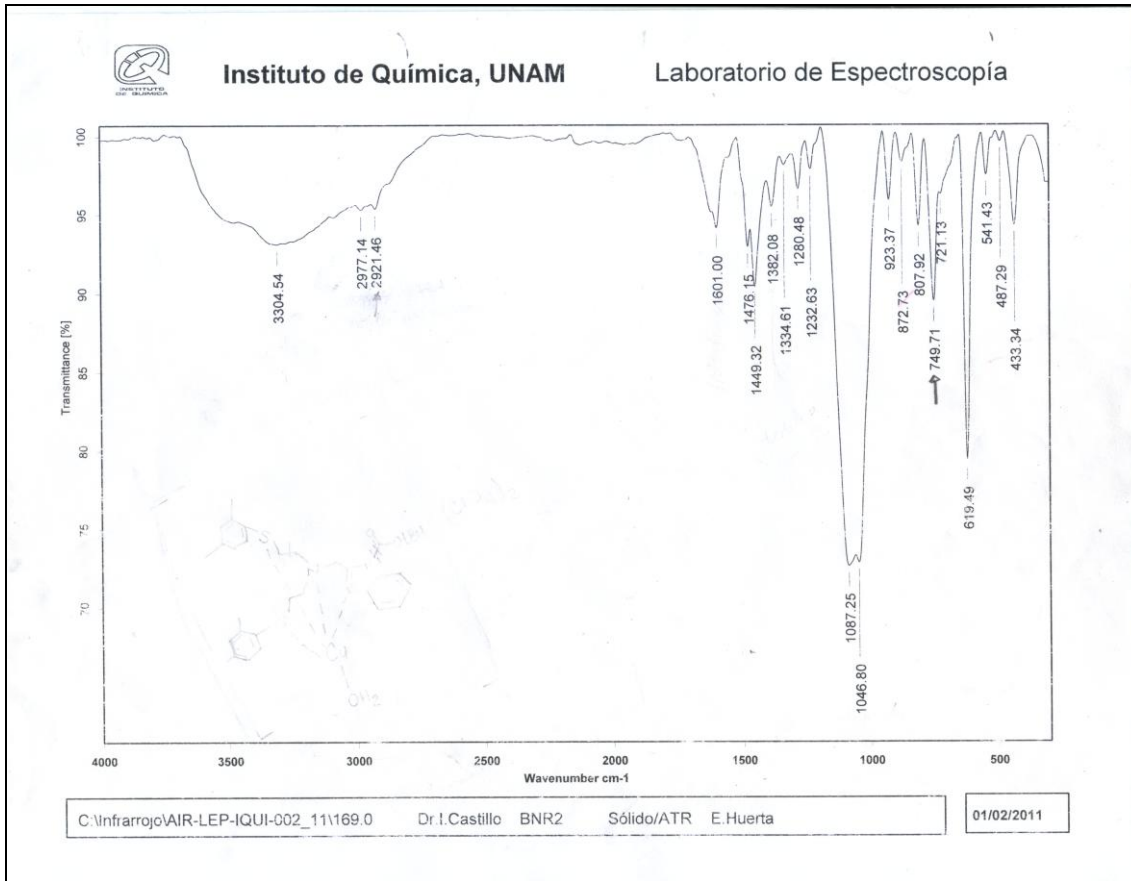


Figura 35. Espectro de IR de $[CuL_2 H_2O](ClO_4)_2$.

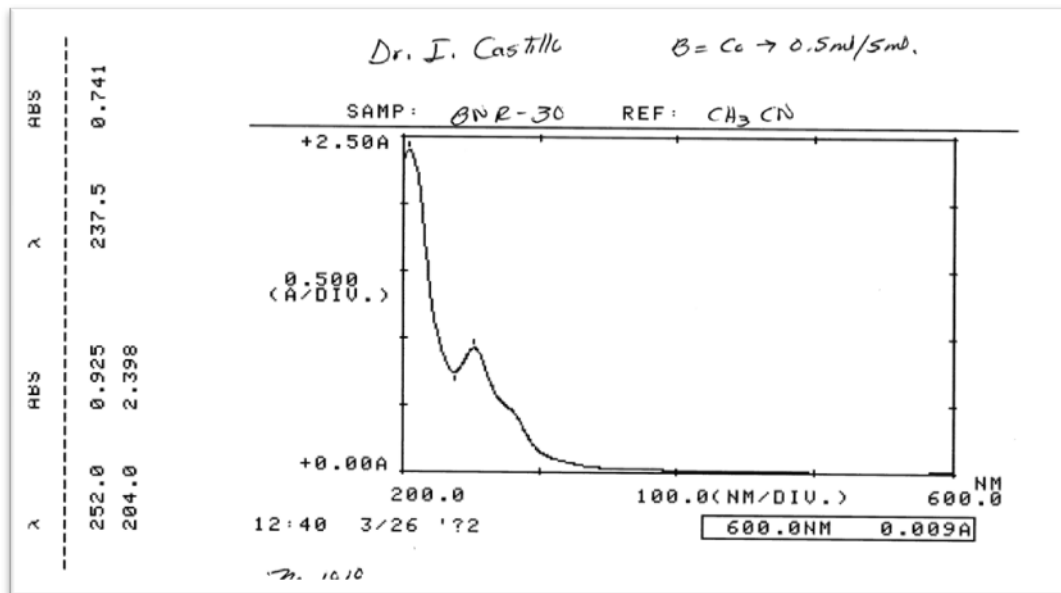


Figura 36. Espectro UV-vis de $[CuL_3](AcO)_2$.

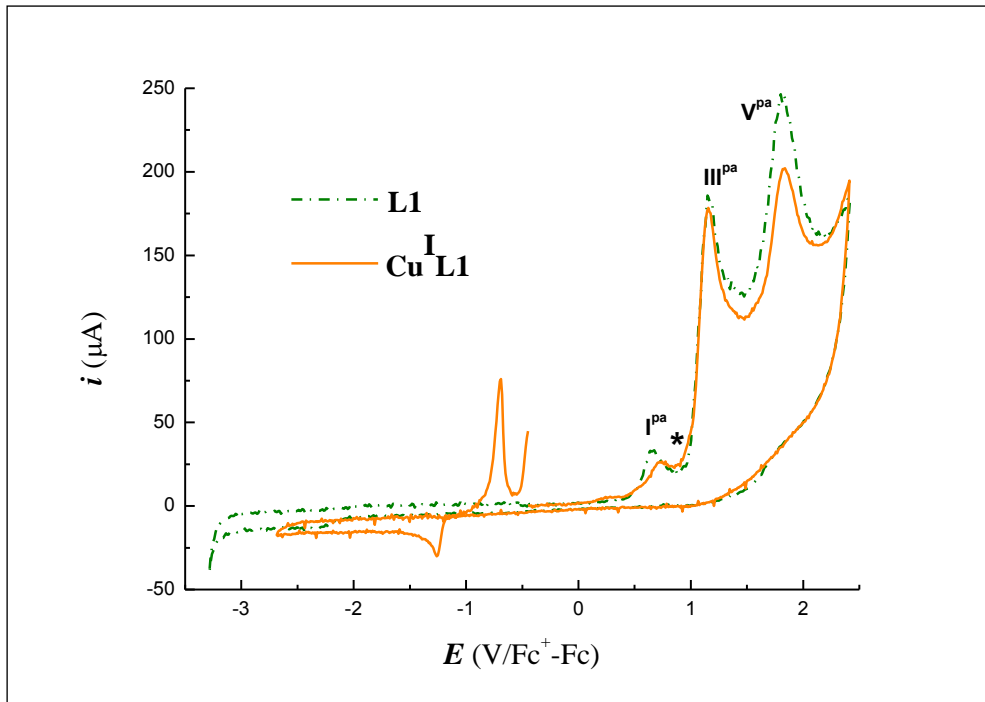


Figura 37. Voltamperograma de L1 y de CuL1 en acetonitrilo.

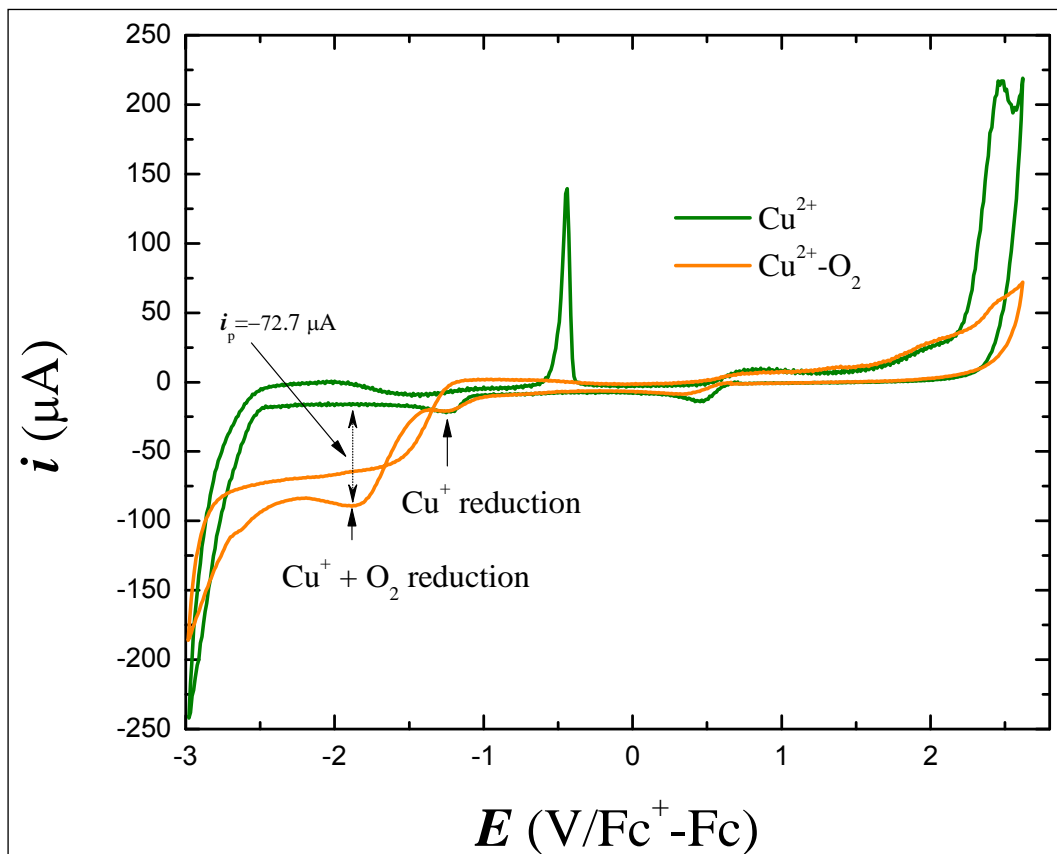


Figura 38. Voltamperograma la sal $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ en disolución de acetonitrilo a -7°C .

DATOS CRISTALOGRAFICOS

Compuesto	[CuL1]PF ₆
Fórmula empírica	C ₃₀ H ₃₉ Cu F ₆ N P S ₃
Peso fórmula	718.31
Temperatura	298(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P-1
Dimensión de celda unitaria	a = 11.4128(10) Å α = 76.8810(10)° b = 11.9333(10) Å β = 83.2920(10)° c = 13.3123(11) Å γ = 65.6530(10)°
Volumen	1608.1(2) Å ³
Z	2
Densidad (calculada)	1.483 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	0.981 mm ⁻¹
F (000)	744
Tamaño/color/forma del cristal	0.36mm x 0.16mm x 0.08 mm / Incoloro / Prisma
Rango de teta para la colección de Datos	1.91 a 25.36°
Rangos de índices	-13<=h<=13, -14<=k<=14, -15<=l<=16
Reflexiones colectadas	17853
Reflexiones independientes	5874 [R(int) = 0.0462]
Completitud de θ = 25.36°	99.7%
Dispositivos de medición	Bruker Smart APEX AXS CCD area detector
Corrección de absorción	Analítica
Transmisión máxima y mínima	0.9327 y 0.7553
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa F ²
Dato/restricciones/parámetros	5874 / 405 / 440
Calidad del ajuste sobre F ²	0.977
Índice R final [I>2σ(I)]	R1 = 0.0494, wR2 = 0.1143
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0692, wR2 = 0.1226
Diferencias de picos y hoyos	0.550 y -0.351 e.Å ⁻³

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- (a) Mirica, L. M.; Ottenwaelder, X.; Stack, T. D. P. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1013. (b) Lewis, E. A.; Tolman, W. B. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1047. (c) Himes, R. A.; Karlin, K. D. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2009**, *13*, 119.
- 2.- Mejía, O. R.; Ruiz, M.; Clavijo, D.; *Universitas Médica*, **2006**, *47*, 1.
- 3.- Hay, W. R. in *Bio-Inorganic Chemistry*, Ch. 1, pp. 36, John Wiley & Sons, New York, **1987**.
- 4.- Fraustro Da Silva, J. J. R.; Williams, R. J. P. in *The biological chemistry of the elements: The inorganic chemistry of life*, Ch. 15, pp 418 – 435, 2nd Ed., Oxford University Press Inc., New York, **2001**.
- 5.- Crichton, R. R. in *Biological Inorganic Chemistry : An Introduction*, Ch. 14, pp. 241 - , Elsevier, Oxford, **2008**.
- 6.- Mizuno, M.; Hayashi, H.; Fujinami, S.; Furutachi, H.; Nagatomo, S.; Otake, S.; Uozumi, K.; Suzuki, M.; Kitagawa, T.; *Inorganic Chemistry*, **2003**, *42*, 25.
- 7.- Klinman, J. P.; *Chemical Reviews*, **1996**, *96*, 7.
- 8.- Klinman, J. P.; *J. Biol. Chem.*, **2006**, *281*, 6.
- 9.- Schulzke, C.; *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, 1189–1199.
- 10.- Peterson, R. L.; Himes, R. A.; Kotani, H.; Suenobu, T.; Tian, L.; Siegler, M. A.; Solomon, E. I.; Fukuzumi, S.; Karlin, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1702–1705.
- 11.- Ambundo, E. A.; Deydier, M. V.; Grall, A. J.; Aguera-Vega, N.; Dressel, L. T.; Cooper, T. H.; Heeg, M. J.; Ochrymowycz, L. A.; Rorabacher, D. B. *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 4233-4242.
- 12.- Belle, C.; Rammal, W.; Pierre, J. L. *J. Inorg. Biochem.* **2005**, *99*, 1929 – 1936.
- 13.- Holm, R. H.; Kennepohl, P.; Solomon, E. I. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2239 – 2314.
- 14.- Itoh S. in *Copper-Oxygen Chemistry*, Karlin, K. D., Ed., Ch. 8, pp. 225-282; Wiley, Hoboken, New Jersey, **2011**.
- 15.- Chaudhuri, P.; Hess, M.; Weyhermuller, T.; Wieghardt, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 1095 – 1098.
- 16.- Fujisawa, K.; Tanaka, M.; Morooka, Y.; Kintajima, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12079 – 12080.
- 17.- Chen, P.; Solomon, E. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4991 – 5000.
- 18.- Tolman, W. B.; Holland, P.L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7270-7271.
- 19.- Randall, D. W.; George, S.; Holland, P. L.; Hedman, B.; Hodgson, K. O.; Tolman, W. B.; Solomon, E. I.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11632-11648.

- 20.- Aboeella, N. W.; Gherman, B. F.; Hill, L. M.; York, J. T.; Holm, N.; Young, Jr., V. G.; Cramer, C. J.; Tolman, W. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3445-3458.
- 21.- N. Kitajima, K. Fujisawa, Y. Morooka, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3210-3212.
- 22.- Torelli, S.; Belle, C.; Philouze, C.; Pierre, J. L.; Rammal, W.; Saint-Aman, E.; *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 2452-2457.
- 23.- Holland, P. L.; Tolman, W. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6331-6332.
- 24.- Zhou, L.; Powell, D.; Nicholas, K. M. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 10.
- 25.- Maiti, D.; Narducci Sarjeant, A. A.; Karlin, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6720-6721
- 26.- Lee, D. L.; Hatcher, L. Q.; Vance, M. A.; Sarangi, R.; Milligan, A. E.; Narducci Sarjeant, A. A.; Incarvito, C.D.; Rheingold, A. L.; Hodgson, K. O.; Hedman, B.; Solomon, E. I.; Karlin, K. D. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 15.
- 27.- Zhou, L.; Nicholas, K. M. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 10.
- 28.- Woertink, J. S.; Tian, L.; Maiti, D.; Lucas, H. R.; Himes, R. A.; Karlin, K. D.; Neese, F.; Wurtele, C. W.; Holthausen, M. C.; Bill, E.; Sundermeyer, O.; Schindler, S.; Solomon, E. I. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 9450–9459.
- 29.- Rorabacher, D. B. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 651 - 697.
- 30.- Hong, S.; Hill, M. S.; Gupta, A. K.; Naab, B. D.; Gilroy, J. B.; Hicks, R. G.; Cramer, C. J.; Tolman, W. B. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 4514 – 4523.
- 31.- Castillo, I.; Ugalde – Saldívar, V. M.; Rodríguez Solano, L. A.; Sánchez Eguía, B. N.; Zeglio, E.; Nordlander, E. *Dalton Trans.*, **2012**, *41*, 9394.
- 32.- Zhang, C. X.; Kaderli, S.; Costas, M.; Kim, E.; Neuhold, Y. M.; Karlin, K. D.; Zuberbühler, A. D. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 1807-1824.
- 33.- Lee, Y.; Lee, D. H.; Park, G. Y.; Lucas, H. R.; Narducci Sarjeant, A. A.; Kieber-Emmons, M. T.; Vance, M. A.; Milligan, A. E.; Solomon, E. I.; Karlin, K. D. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 8873–8885.
- 34.- Ambundo E. A.; Deyder, M-V.; Grall, A. J.; Aguera-Vega, N.; Dressel, L. T.; Copper, T. H.; Heeg, M-J.; Ochrymowycz, L. A.; Rorabacher, D. B. *Inorg. Chem.* **1990**, *38*, 4233.
- 35.- a) Ambundo, E. A.; Yu, Q.; Ochrymowycz, L. A.; Rorabacher, D. B. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 5267. b) Addison, A.W.; Rao, T. N.; Reedijk, J.; Van Rijn, J.; Verschoor, G. C. *Inorg. Chem.* **1981**, *20*, 103.
- 36.- Park, G. Y.; Lee, Y.; Lee, D. H.; Woertink, J. S.; Narducci Sarjeant, A. A.; Solomon, E. I.; Karlin, K. D. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 91 – 93.
- 37.- Kodera, M.; Kita, T.; Miura, I.; Nakayama, N.; Kawata, T.; Kano, K.; Hirota, S.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7715 – 7716.
- 38.- Haerbeur, J. R.; Hair, M. L.; *J. Phys. Chem.* **1978**, *82*, 1397.
- 39.- Díaz-Uribe, C. E.; Daza, M. C.; Martínez, F.; Paéz-Mozo, E. A.; Guedes, B. C. L.; Di Mauro, E.; *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **2010**, *215*, 172.

- 40.- Fujii, T.; Yamaguchi, S.; Hirota, S.; Masuda, H.; *Dalton Trans.* **2008**, 164.
- 41.- Jason B. Crawford, Gang Chen, David Gauthier, Trevor Wilson, Bryon Carpenter, Ian R. Baird, Ernie McEachern, Alan Kaller, Curtis Harwig, Bem Atsma, Renato T. Skerlj, and Gary J. Bridger; *Organic Process Research & Development* **2008**, *12*, 823–830.
- 42.- Rodríguez-Solano, L. A.; síntesis y caracterización de complejos de cobre con ligantes bis(bencimidazolil) amina; tesis de licenciatura, Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F., **2011**.
- 43.- Resultados sin publicar.
- 44.- Chai, C. L. L., Armarengo, W. L. F., *Purification of laboratory chemicals*, 5a edición, Butterwoeth-Heinemann, **2003**.