



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN
CIENCIAS QUÍMICAS**

**COMPUESTOS DE COBRE CON LIGANTES AMINOTRIPODALES
CON GRUPOS BENCIMIDAZOL Y TIOÉTER COMO POTENCIALES
MODELOS DE ENZIMAS MONOOXIGENASAS**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTORA EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. Paulina Raquel Martínez Alanis



TUTOR: Dr. Ivan Castillo Pérez

AÑO: 2012



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.

Comité Tutorial

Dr. Ivan Castillo Pérez	Instituto de Química, UNAM.
Dr. Alberto Vela Amieva	CINVESTAV, IPN.
Dra. Erika Martin Arrieta	Facultad de Química, UNAM.
Dr. Bernardo Antonio Frontana Uribe	Centro conjunto de Investigación en Química Sustentable, UNAM.

Comité Tutorial Ampliado

Dra. Ana María Martínez Vázquez	Instituto de Investigaciones en Materiales, UNAM.
Dr. Guillermo Mendoza Díaz	Facultad de Química, Universidad de Guanajuato.

Agradecimientos

A la **Universidad Nacional Autónoma de México**, por ser parte de su estudiantado.

Al **Instituto de Química** de la UNAM, por darme las facilidades para llevar a cabo el proyecto doctoral.

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

Al **Dr. Alberto Vela Amieva**, **Dra. Erika Martín Arrieta** y al **Dr. Bernardo Frontana Uribe** quienes fueron parte del comité tutorial y aportaron valiosos comentarios para el desarrollo de esta tesis.

A la **Dra. Ana María Martínez Vazquez** y al **Dr. Guillermo Mendoza Díaz** por su contribución en la evaluación tutorial ampliada.

Al **Dr. José Ignacio Regla Contreras** por la asesoría en la síntesis orgánica del proyecto.

Al **Dr. Víctor Manuel Ugalde Saldívar** por la asesoría en los estudios electroquímicos.

Al **Dr. Gabriel Aullón López** de la Universidad de Barcelona, por su asesoría en la estancia de investigación que culminó en el estudio teórico del proyecto.

Al **Dr. Santiago Álvarez Reverter** de la Universidad de Barcelona, por permitir realizar la estancia de investigación en su grupo de trabajo.

Al **Instituto de Química Teórica y Computacional**, de la Universidad de Barcelona por el tiempo de cómputo.

Al **Dr. Tomás Rocha Rinza** por la asesoría en los estudios teóricos y sus valiosas recomendaciones en la escritura de esta tesis.

Al **Dr. Rubén A. Toscano** y al **M. en C. Simón Hernández Ortega** por la elucidación de las estructuras de rayos-X.

Al **Dr. Francisco Javier Pérez Flores** y al **I.Q. Luis Velasco Ibarra** por la espectrometría de masas bajo las técnicas de IE y FAB.

A la **M. en C. Lucía del Carmen Márquez Alonso** por la espectrometría de masas bajo la técnica de ES.

A la **M. en C. Virginia Gómez Vidales** por la resonancia paramagnética electrónica.

A la **Q. Erendira García Ríos** y a la **Q.F.B María del Rocío Patíño Maya** por la espectroscopía infrarroja.

A la **M. en I. Maricruz López López** por el manejo de disolventes y residuos.

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

A **CONACYT** por otorgarme la beca **27252** para realizar este estudio doctoral.

Dedicatoria

Para los que están, los que llegarán y los que se nos adelantaron... ¡los amo!. Especialmente a Ma. Raquel P. Alanis Plascencia, José P. Martínez Soto, Pedro José Martínez Alanis y Margarita Alanis.



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.

Se realizó una estancia de investigación en la Universidad de Barcelona en el Instituto de Química Teórica y Computacional bajo la asesoría del Dr. Gabriel Aullón López.



Publicaciones

De este proyecto de investigación se obtuvieron las siguientes publicaciones:

- Martínez-Alanis, P. R.; Ortiz, M. L.; Regla, I.; Castillo, I. **Synthesis of N-Boc-protected bis(2-benzimidazolymethyl)amines.** *Synlett* **2010**, 3, 423.
- Martínez-Alanis, P. R.; Ugalde-Saldivar, V. M.; Castillo, I. **Electrochemical and structural characterization of tri and dithioether copper complexes.** *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, 3, 212.

Abreviaturas y símbolos

A

Å	Angstrom (10^{-10} m)
ATP	Adenosíntrifosfato
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico

B

BOC	N-(terbutoxicarbonilo)
B3LYP	Funcional con la parte de intercambio de tres parámetros de Becke y de correlación de Lee, Yang y Parr

C

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

D

D β M	Dopamina β -monooxigenasa
Δ G	Cambio en la energía libre de Gibbs
DZpdf	Base de Dunning con funciones gaussianas de calidad doble zeta que incluye funciones tipo p, d y f

E

E ^{1/2}	Potencial de media onda
E°	Potencial normal estándar
E _{pa}	Potencial de pico anódico
E _{pc}	Potencial de pico catódico
ES	Complejo enzima-sustrato
ES [‡]	Estado de transición enzima-sustrato
EP	Complejo enzima-producto
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
EM	Espectrometría de masas

F

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

G

GTO	Orbitales gaussianos
-----	----------------------

I

IR	Espectroscopía infrarroja
IE	Impacto electrónico

J

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

L

L	Ligantes empleados
L ^{1ArtBu}	tris(2,4-dimetilfeniltiometil)amina
L ^{2ArtBu}	tris(2-terbutil-4-metilfeniltiometil)amina
L ³	(2-metilbencimidazolil)-bis(2,4-dimetilfeniltiometil)amina
L ^{3NMe}	(1-metil-2-metilbencimidazolil)-bis(2,4-dimetilfeniltiometil)amina

L^{3NEtS}
 L⁴
 L^{4NMe}
 L^{4NEtS}
 L^{5NH}
 L^{5NMe}
 LANL2DZ

(2-metilbencimidazolil)-bis(2,4-dimetilfeniltioetil)amina
 bis(2-metilbencimidazolil)-(2,4-dimetilfeniltioetil)amina
 bis(1-metil-2-metilbencimidazolil)-((2,4-dimetilfeniltio)metil)amina
 bis(2-metilbencimidazolil)-(2,4-dimetilfeniltioetil)amina
 tris(2-clorometilbencimidazolil)amina
 tris(1-metil-2-metilbencimidazolil)amina
 Base orbital doble zeta de Los Alamos National Laboratory

M

m/z
 mV

Relación masa-carga
 Milivoltios

N

NPA

Natural Populations Analysis (análisis de población de orbitales naturales)

P

PHM
 PCM

Monooxigenasa α -hidroxilante de peptidilglicina
 Polarizabel continuum model (modelo de continuo polarizable)

R

RMN ¹H
 RMN ¹³C
 RPE
 Redox

Resonancia magnética nuclear de protón
 Resonancia magnética nuclear de carbono 13
 Resonancia paramagnética electrónica
 Oxido-Reducción

S

S
 S[‡]
 S

Sustrato
 Estado de transición
 Número de espín

T

TMS
 TFD

Tetrametilsilano
 Teoría de funcionales de la densidad

U

UV-vis
 UB3LYP

Ultravioleta visible
 Funciones de onda de capa abierta no restringidas obtenidas con el funcional B3LYP

V

V

Voltios

X

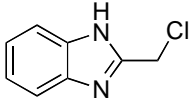
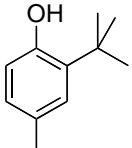
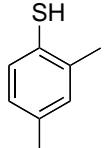
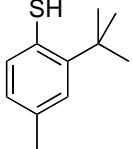
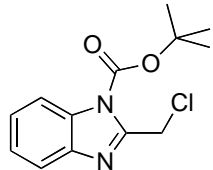
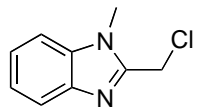
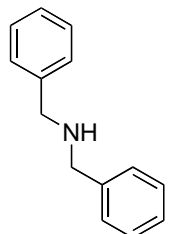
XRD

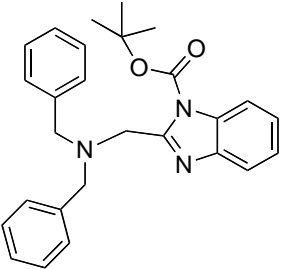
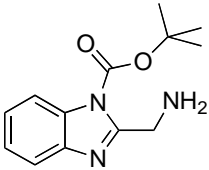
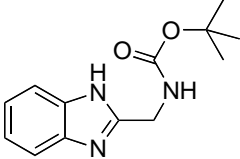
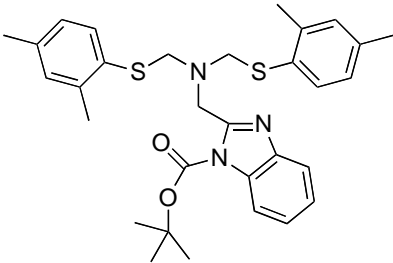
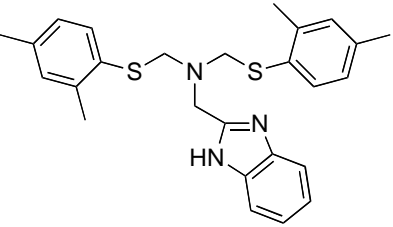
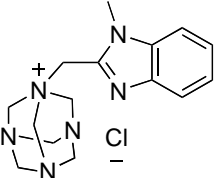
Difracción de rayos – X

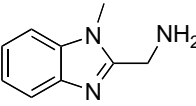
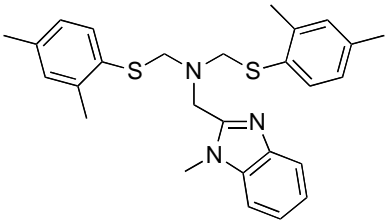
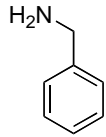
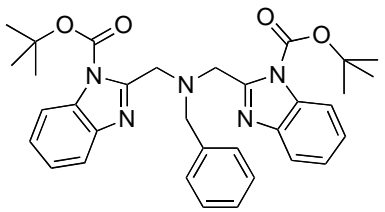
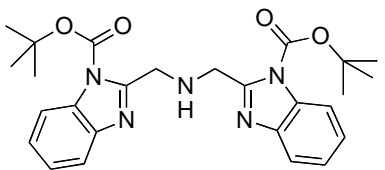
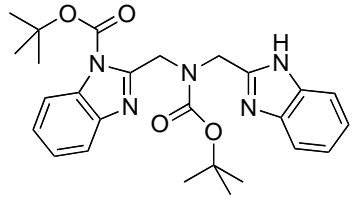
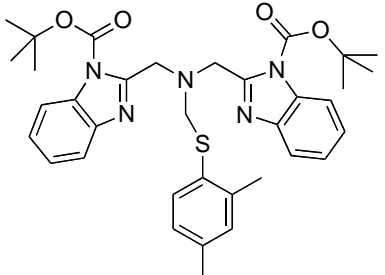
6-31G*

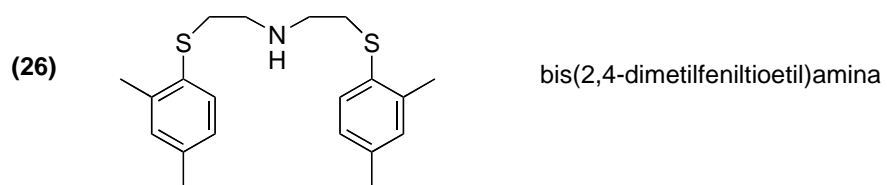
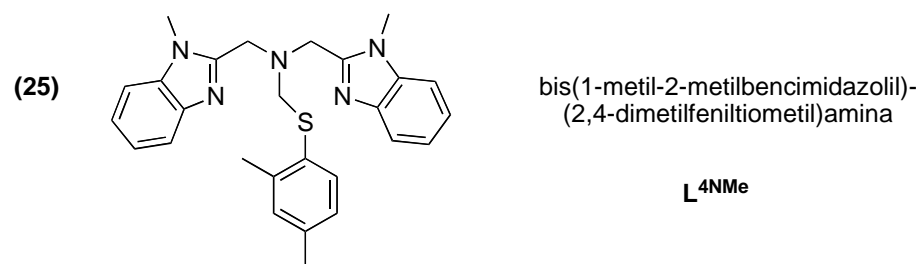
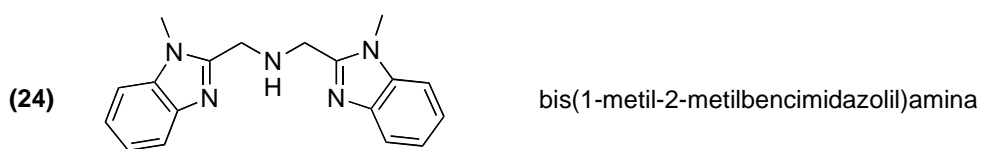
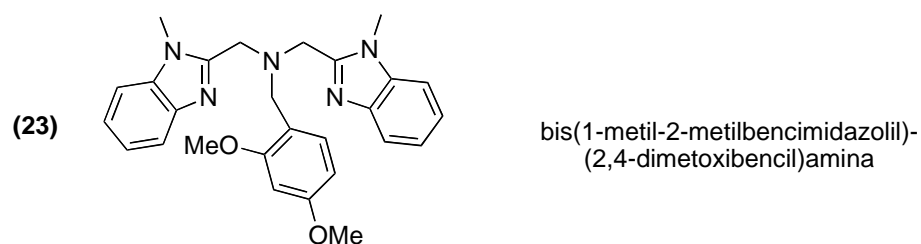
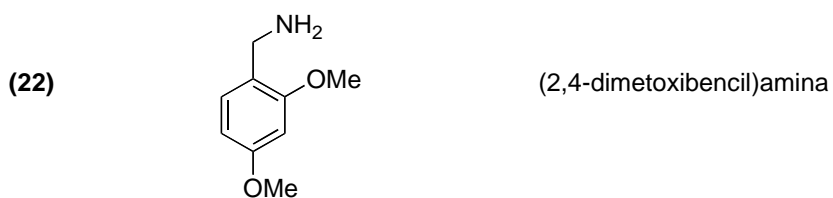
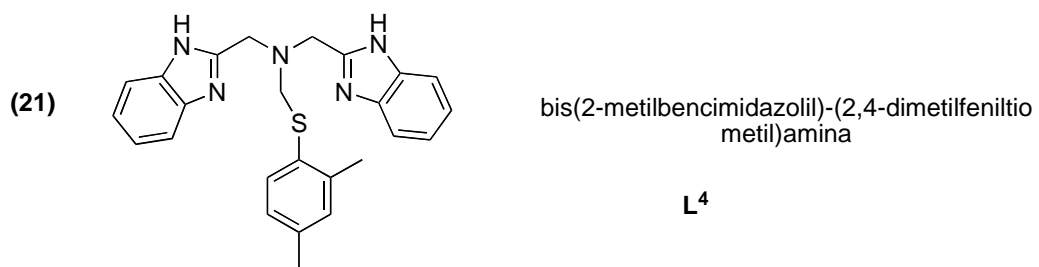
Base de Pople doble zeta con funciones de polarización sobre átomos pesados

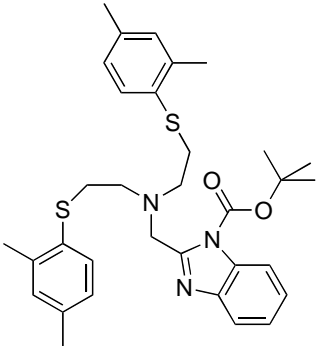
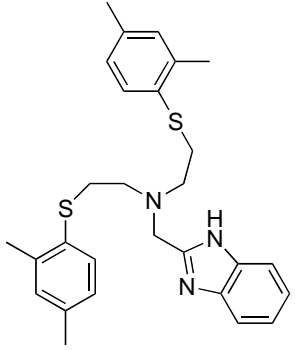
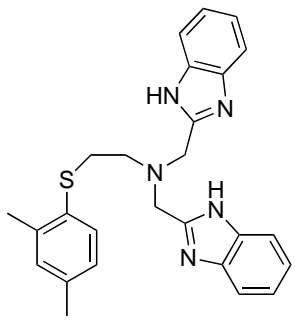
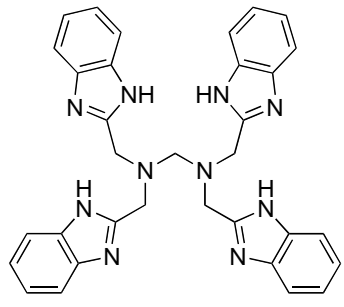
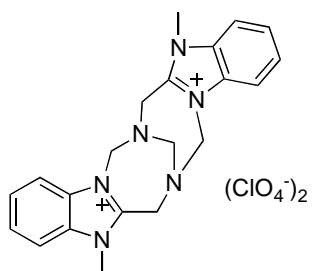
Lista de compuestos orgánicos

- (1)  2-clorometilbencimidazol
- (2)  2-terbutil-4-metilfenol
- (3)  2,4-dimetilbencenotiol
- (4)  2-terbutil-4-metilbencenotiol
- (5)  1-terbutoxicarbonil-2-clorometilbencimidazol
- (6)  1-metil-2-clorometilbencimidazol
- (7)  dibencilamina

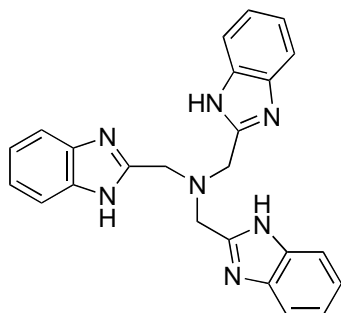
- (8)  (1-terbutoxicarbonil-2-metilbencimidazolil)dibencilamina
- (9)  1-terbutoxicarbonil-2-aminometilbencimidazol
- (10)  (2-metilbencimidazolil)terbutoxicarbonilamina
- (11)  (1-terbutoxicarbonil-2-metilbencimidazolil)-bis(2,4-dimetifeniltio metil)amina
- (12)  (2-metilbencimidazolil)-bis(2,4-dimetilfeniltiometil)amina
L³
- (13)  cloruro de 2-(hexametilentriamino)amonioetil-1-metilbencimidazol

- (14)  1-metil-2-aminometilbencimidazol
- (15)  (2-metil-1-metilbencimidazolil)-bis(2,4-dimetilfeniltio metil)amina
L³NMe
- (16)  bencilamina
- (17)  bis(1-terbutoxicarbonil-2-metilbencimidazolil) bencilamina
- (18)  bis(1-terbutoxicarbonil-2-metilbencimidazolil)amina
- (19)  (2-metilbencimidazolil)-(1-terbutoxicarbonil-2-metilbencimidazolil)terbutoxicarbonilamina
- (20)  bis(1-terbutoxicarbonil-2-metilbencimidazolil)-(2,4-dimetilfeniltiometil)amina



- (27)  (1-terbutoxicarbonil-2-metilbencimidazolil)-bis(2,4-dimetilfeniltioetil)amina
- (28)  (2-metilbencimidazolil)-bis(2,4-dimetilfeniltioetil)amina
L³NEtS
- (29)  bis(2-metilbencimidazolil)-(2,4-dimetilfeniltioetil)amina
L⁴NEtS
- (30)  tetra(2-metilbencimidazolil)diaminometano
- (31)  diperclorato de tetraaminobicio[1,4,4]undecano-bis(2,3-(1-metil-bencimidazolil))diamonio
(ClO₄⁻)₂

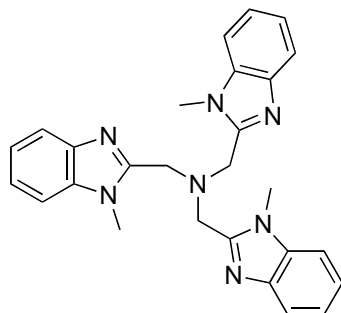
(32)



tris(2-metilbencimidazolil)amina

L^{5NH}

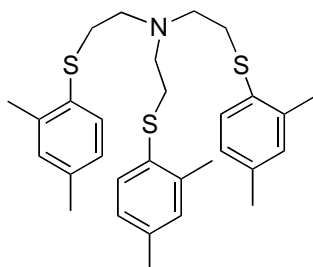
(33)



tris(1-metil-2-metilbencimidazolil)amina

L^{5NMe}

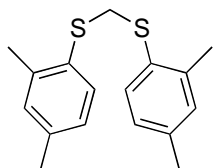
(34)



tris(2,4-dimetilfeniltioetil)amina

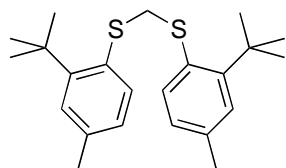
L^{1NEtS}

(35)



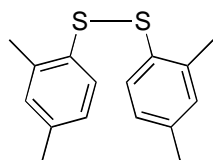
bis(2,4-dimetilfeniltio)metano

(36)

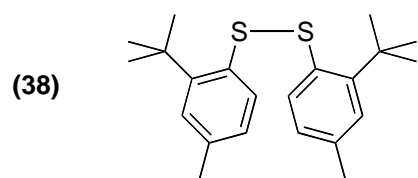


bis(2-terbutil-4-metilfeniltio)metano

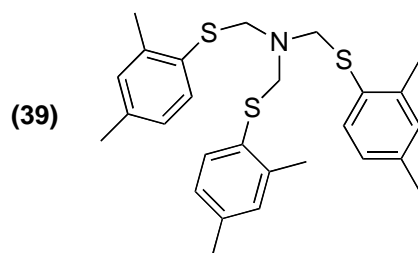
(37)



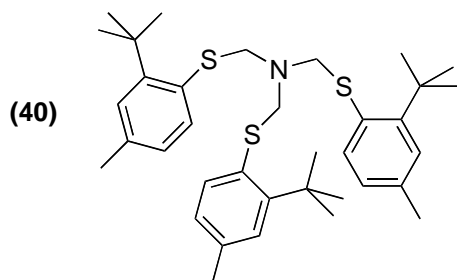
bis(2,4-dimetilfenil)disulfuro



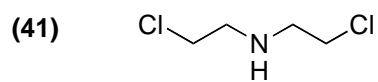
bis(2-terbutil-4-metilfenil)disulfuro



tris(2,4-dimetilfeniltiometil)amina

 $\text{L}^{1\text{ArMe}}$ 

tris(2-terbutil-4-metilfeniltiometil)amina

 $\text{L}^{2\text{ArBu}}$ 

bis(2-cloroetil)amina

Índice

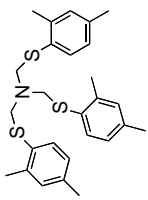
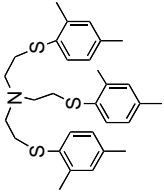
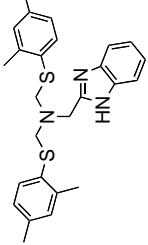
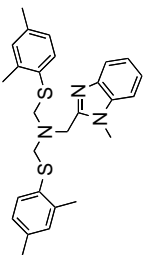
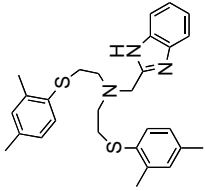
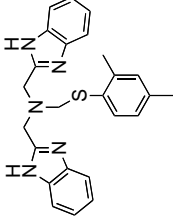
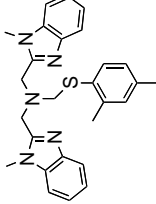
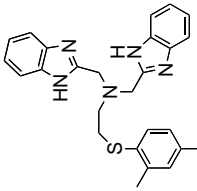
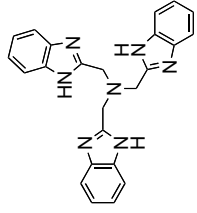
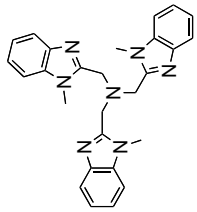
	Página
Miembros del comité tutorial y ampliado.....	2
Agradecimientos.....	3
Dedicatoria.....	4
Publicaciones.....	6
Abreviaturas y símbolos.....	7
Lista de compuestos orgánicos.....	9
Índice.....	16
Resumen.....	21
Abstract.....	23
I.- Introducción.....	24
II.- Antecedentes.....	26
Proteínas.....	26
Química bioinorgánica.....	28
Proteínas de cobre.....	29
Clasificación de metaloenzimas de cobre por sus propiedades espectroscópicas.....	30
Funciones de metaloenzimas de cobre.....	32
Enzimas monooxigenasas de cobre: dopamina β-monooxigenasa y monooxigenasa α-hidroxilante de peptidilglicina.....	33
Sistemas biomiméticos.....	35
Modelos inorgánicos.....	36
Complejos con ligantes β-dicetoiminato.....	37
Complejos con ligantes tipo N _x S _y	39

Complejos con ligantes tripodales.....	39
Carácter donador y constante de afinidad a Cu^{2+}	40
Síntesis de compuestos aminotripodales.....	42
Electroquímica en compuestos de coordinación.....	44
Voltamperometría cíclica en complejos de cobre con ligantes aminotripodales.....	46
Introducción a la teoría de funcionales de la densidad.....	47
Modelado teórico de compuestos de cobre con ligantes tripodales usando TFD.....	48
Motivación del proyecto.....	50
Ligantes estudiados en el proyecto.....	51
III.- Objetivos	52
Objetivo general.....	52
Objetivos particulares.....	52
IV.- Hipótesis	53
V.- Resultados y discusión	54
Síntesis de ligantes	54
Síntesis de $\text{L}^{2\text{ArtBu}}$	56
Síntesis de L^3	58
Síntesis de $\text{L}^{3\text{NMe}}$	60
Síntesis de L^4	63
Síntesis de $\text{L}^{4\text{NMe}}$	65
Síntesis de $\text{L}^{3\text{NEtS}}$	67
Síntesis de $\text{L}^{4\text{NEtS}}$	71
Síntesis de complejos de Cu(I).....	71
$[\text{CuL}^{2\text{ArtBu}}] \text{ClO}_4$	71

$[\text{CuL}^{3\text{NMe}}] \text{ClO}_4$	72
$[\text{CuL}^{3\text{NEtS}}] \text{ClO}_4$	74
Interacción de ligantes con Cu(II)	74
$\text{L}^{2\text{ArtBu}} + [\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{ClO}_4)_2$	75
$\text{L}^{3\text{NMe}} + [\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{ClO}_4)_2$	76
Síntesis de complejo de Cu(II) con $\text{L}^{3\text{NEtS}}$	80
$[\text{CuL}^{3\text{NEtS}}] (\text{ClO}_4)_2$	80
Estudios voltamperométricos de ligantes y complejos de $\text{L}^{2\text{ArtBu}}$, $\text{L}^{3\text{NMe}}$, $\text{L}^{3\text{NEtS}}$ y $\text{L}^{4\text{NEtS}}$	81
Modelado teórico de complejos de Cu(I) y (II) con los ligantes $\text{L}^{1\text{NMe}}$, $\text{L}^{2\text{ArtBu}}$, $\text{L}^{3\text{NMe}}$, $\text{L}^{4\text{NMe}}$, $\text{L}^{5\text{NMe}}$, $\text{L}^{1\text{NEtS}}$, $\text{L}^{3\text{NEtS}}$, $\text{L}^{4\text{NEtS}}$ y $\text{L}^{5\text{NH}}$	87
Complejos de Cu(I)	88
Complejos de Cu(II)	95
VII.- Conclusiones	100
VI.- Perspectivas	102
VIII.- Parte experimental y detalles computacionales	103
Reactivos disolventes y equipo	103
Espectroscopía infrarroja	103
Espectrometría de masas	103
Punto de fusión	103
Espectroscopía de resonancia paramagnética electrónica	104
Espectroscopía de resonancia magnética nuclear	104
Rayos X	104
Detalles de estudios voltamperométricos	104
Detalles computacionales	104
Síntesis de ligantes	105

$L^{2\text{ArtBu}}$	105
$L^{3\text{NMe}}$	105
$L^{3\text{NEtS}}$	106
Síntesis de complejos de Cu(I).....	108
$[\text{Cu}L^{2\text{ArtBu}}] \text{ClO}_4$	108
$[\text{Cu}L^{3\text{NMe}}] \text{ClO}_4$	109
$[\text{Cu}L^{3\text{NEtS}}] \text{ClO}_4$	109
Síntesis de complejo de Cu(II).....	109
$[\text{Cu}L^{3\text{NEtS}}] (\text{ClO}_4)_2$	109
Apéndice: Tabla de parámetros de estructuras de rayos X.....	110
Referencias.....	113

Ligantes estudiados en el proyecto

	$N^T S_3$ L^{1ArMe}		$N^T S_3$ L^{1NEIS}		$N^T NS_2$ L^3		$N^T NS_2$ L^{3NMe}		$N^T NS_2$ L^{3NEIS}
	$N^T N_2 S$ L^4		$N^T N_2 S$ L^{4NMe}		$N^T N_2 S$ L^{4NEIS}		$N^T N_3$ L^{5NH}		$N^T N_3$ L^{5NMe}

Resumen

El potencial redox y la estabilidad frente a O_2 de los complejos de Cu(I) y (II), se puede modular mediante las características estructurales y electrónicas de los ligantes en torno al catión metálico. Entre los diferentes tipos de ligantes, los quelatos tripodales presentan la ventaja de poseer grupos donadores con una estructura predeterminada, lo cual modifica de manera predecible la geometría en torno al ión metálico, así como la reactividad de estos complejos.

En este contexto, se planteó la obtención de los ligantes aminotioéteres tris(2,4-dimetilfeniltiometil)amina (L^{1ArMe}), tris(2-terbutil-4-metilfeniltiometil)amina (L^{2ArtBu}) y (1-metil-2-metilbencimidazolil)-bis(2,4-dimetilfeniltiometil)amina (L^{3NMe}). Estos ligantes presentan un grupo metileno entre el átomo de nitrógeno de la amina terciaria (N^T) y el azufre del tioéter aromático (S^{Ar}). Los ligantes L^{1ArMe} , L^{2ArtBu} y L^{3NMe} son incapaces de estabilizar Cu(II), en contraste con lo observado para Cu(I), debido a las reacciones de oxidación promovidas por el ión cúprico. Estas observaciones son consistentes con el modelado teórico por TFD de los complejos de Cu(I), en donde se observa que la oxidación se llevaría a cabo sobre un orbital que presenta mayor contribución de uno de los átomos de azufre de la molécula.

Para promover la estabilidad de los complejos de Cu(II) con este tipo de sistemas, se diseñaron y sintetizaron los ligantes (2-metilbencimidazolil)-bis(2,4-dimetilfeniltioetil)amina (L^{3NEtS}) y bis(2-metilbencimidazolil)-(2,4-dimetilfeniltioetil)amina (L^{4NEtS}), los cuales contienen un grupo etileno puente entre N^T y S^{Ar} . Los estudios electroquímicos indican que los complejos de Cu(II) con L^{3NEtS} y L^{4NEtS} son estables en contraste con los correspondientes de L^{1ArMe} , L^{2ArtBu} y L^{3NMe} . El aumento de una unidad de metileno en la cadena hidrocarbonada que une a N^T y S^{Ar} disminuye la electrofilicidad y la susceptibilidad de los ligantes a generar especies radical catión $[RS^*]^+$ sobre el átomo de S en el tioéter en presencia de Cu(II).

Tal y como se planteó en la hipótesis, los complejos de los ligantes L^{1ArMe} , L^{2ArtBu} , L^{3NMe} , L^{3NEtS} y L^{4NEtS} aumentan el potencial redox del par $[CuL^n]^{2+}/[CuL^n]^+$ conforme se incrementa el número de grupos azufrados en la molécula, 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).

En términos de reactividad redox, los complejos de Cu(I) obtenidos con L^{3NEtS} y L^{4NEtS} que presentan como contraión ClO_4^- son estables frente a la interacción con O_2 : los compuestos no se descomponen en un proceso oxidativo. Estos complejos tienen un potencial de oxidación de 120 (L^{3NEtS}) y -60 (L^{4NEtS}) mV

referenciados al par ferroceno-ferrocinio, lo cual evidencia el intervalo de oxidación del par Cu(II)/Cu(I) con dichos ligantes en este tipo de sistemas con donadores mixtos tioéter/bencimidazol. Este intervalo de potenciales redox puede servir como guía para plantear valores aproximados del potencial redox del sitio activo de metaloenzimas que cuentan con donadores histidina y metionina en el sitio activo; esto incluye a las dopamina β -monooxigenasas (D β m) y la monooxigenasa α -hidroxilante de peptidilglicina (PHM).

Abstract

The redox potential and the stability of Cu(I) and Cu(II) complexes towards oxidation by O₂ can be modulated by the design of ligands around the metal ion. Among the different types of ligands, tripodal chelates have the advantage of possessing different donor groups with a predetermined structure. This leads to predictable changes not only in the geometry around the Cu ion but also in its reactivity.

In this regard, we designed and prepared the series of aminothioether ligands tris(2,4-dimethylphenylthiomethyl)amine (L^{1ArMe}), tris(2-tert-butyl-4-methylphenylthiomethyl)amine (L^{2ArtBu}), and (1-methyl-2methylbenzimidazolyl)-bis(2,4-dimethylphenylthiomethyl)amine (L^{3NMe}), which have a methylene linker between the nitrogen of the tertiary amine (N^T) and the sulfur atom of the aromatic thioether (S^{Ar}). The ligands L^{1ArMe} , L^{2ArtBu} , L^{3NMe} cannot stabilize the oxidation state Cu(II) as opposed to the oxidation state Cu(I). This is evidenced by both electrochemical studies and DFT calculations that show that the oxidation process is centered at a molecular orbital with major contribution from atomic orbitals of a sulfur atom within the molecule.

In order to allow the stabilization of Cu(II) complexes with these systems, we designed and synthesized the ligands (2-methylbenzimidazolyl)-bis(2,4-dimethylphenylthioethyl)amine (L^{3NEtS}), and bis(2-methylbenzimidazolyl)-(2,4-dimethylphenylthioethyl)amine (L^{4NEtS}), which have an ethylene bridge between N^T and S^{Ar} . Electrochemical studies show that Cu(II) complexes with L^{3NEtS} and L^{4NEtS} are stable in contrast with the corresponding ligands L^{1ArMe} , L^{2ArtBu} , and L^{3NMe} . The increment in one methylene unit in the hydrocarbon chain linking N^T and S^{Ar} decreases the ligands' electrophilicity and susceptibility to form radical cation species $[RS]^+$ upon interaction with Cu^{2+} .

In agreement with the working hipótesis, the redox potential of the complexes with the ligands L^{1ArMe} , L^{2ArtBu} , L^{3NMe} , L^{3NEtS} and L^{4NEtS} , increases with an increasing number of S donors, while an opposite trend is observed with increasing number of benzimidazole N-ligands. Additionally, the Cu(I) complexes with L^{4NEtS} and L^{3NEtS} are stable towards oxidation by O₂, since they do not decompose by an oxidative process. These complexes have oxidation potentials of 120 (L^{3NEtS}) and -60 (L^{4NEtS}) mV, which shows the range of oxidation potential values with this type of systems. These values should serve as a first approximation to the expected values of redox potentials for the active sites of monooxygenases with histidine and methionine ligands, such as dopamine β -monooxygenase (D β M), and peptidylglycine α -hydroxylating monooxygenase (PHM).

I Introducción

Los sistemas biológicos llevan a cabo una gran cantidad de procesos metabólicos como la fotosíntesis, la respiración, y la fijación del nitrógeno, los cuales están mediados en algunos casos por la actividad catalítica de metales unidos a proteínas en las llamadas metaloenzimas¹. Debido a la gran importancia de los procesos catalíticos en los que las metaloenzimas participan, se han explotado múltiples enfoques para estudiar de forma detallada su funcionamiento. Entre ellos, el desarrollo de sistemas biomiméticos, es decir, sistemas que presenten reactividad y estructura similar a los centros activos de dichas metaloenzimas, es un área de investigación en constante crecimiento. Un grupo de metaloenzimas que ha cobrado renovado interés en años recientes es el de las metaloenzimas de cobre².

En particular, durante la última década se han diseñado diversos modelos inorgánicos para tratar de simular el centro activo de metaloenzimas de cobre³, como los propuestos por Tolman, Rorabacher y Karlin⁴⁻⁶. La mayoría de estos modelos consisten en complejos de Cu unidos a ligantes como β -dicetiminatos⁴, politioéteres cíclicos⁵ y aminotritioéteres tripodales⁶. A pesar de que se conocen numerosos complejos de Cu con ligantes azufrados y nitrogenados, no se ha logrado entender el papel que juegan grupos donadores que contengan átomos de nitrógeno provenientes de bencimidazoles y azufre de tioéteres con respecto a la reactividad y potencial redox del ión cobre en dichos sistemas. Estas interrogantes tienen particular relevancia en los recientemente descritos centros catalíticos de las enzimas de cobre dopamina β -monooxigenasa (D β M) y monooxigenasa α -hidroxilante de peptidilglicina (PHM)⁷, cuyos sitios activos constan de dos donadores nitrogenados de histidina y un azufre de metionina.

En este contexto, Reedijk y colaboradores reportaron un complejo de cobre cuya esfera de coordinación consta de un ligante tripodal con tres grupos bencimidazoles, que actúan como donadores hacia Cu(II)⁸. Por otro lado, en un estudio reportado en 1982⁹ se hace mención de un complejo de cobre unido a un ligante tridentado con dos bencimidazoles unidos por un tioéter. Sin embargo, no existen ligantes tripodales que incorporen grupos donadores bencimidazol y tioéter. Por esta razón, se pretende que el estudio de sistemas tripodales con grupos tioéteres y bencimidazólicos contribuyan al entendimiento del efecto electrónico de los donadores N (bencimidazol) y S (tioéter aromático) sobre el cobre mediante la obtención de los potenciales redox de los nuevos complejos sintetizados. La Figura 1 muestra los ligantes que fueron empleados para la síntesis de los complejos de cobre, de los que L³ y L⁴ no han sido sintetizados previamente.

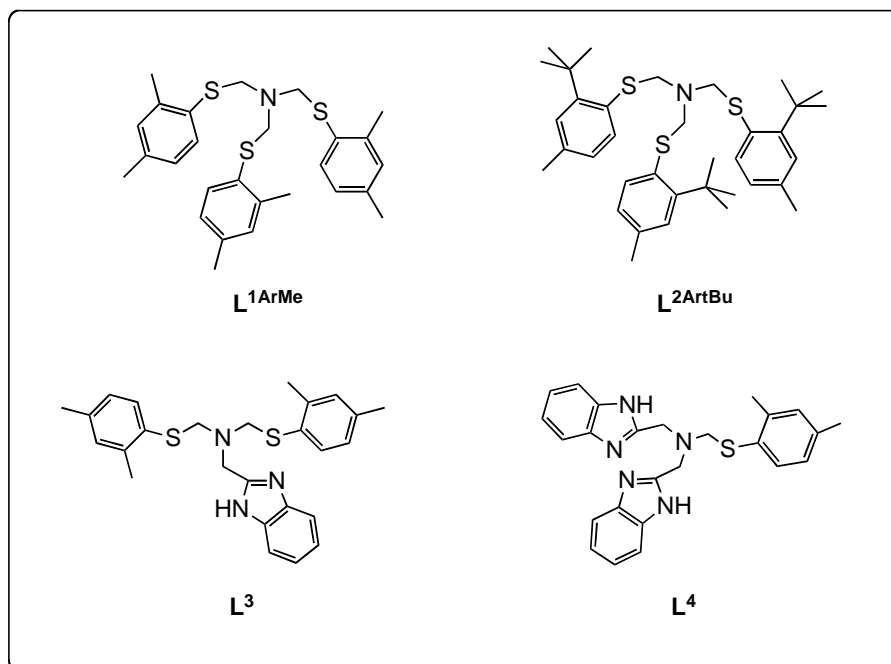


Figura 1. Ligantes tripodales amino tri-, di- y monotioéteres.

Para llevar a cabo el estudio y caracterización de estos complejos de cobre se utilizaron técnicas como la voltamperometría cíclica, espectroscopía infrarroja (IR), espectrometría de masas (EM), resonancia paramagnética electrónica (RPE), espectroscopía ultravioleta-visible (UV-vis), resonancia magnética nuclear (RMN ¹H y ¹³C) y difracción de rayos X.

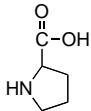
Los datos obtenidos espectroscópicamente y durante los estudios voltamperométricos se correlacionaron con el cálculo teórico del potencial redox de los complejos. El potencial redox teórico se calculó empleando el método de Teoría de Funcionales de la Densidad (TFD)¹⁰. Esto con la finalidad de proponer un modelo que contribuya a describir el papel de la interacción Cu-S(tioéter) en la modulación electrónica de los complejos de cobre inspirados en el sitio activo de las monooxigenasas de cobre.

II Antecedentes y motivación

Proteínas

Las células contienen una gran diversidad de biomoléculas, como el ADN, el ARN y las proteínas. Éstas últimas son sistemas que se encuentran constituidos por aminoácidos (Tabla 1) mediante la unión de un grupo ácido y un grupo amino en una reacción de condensación para generar la amida correspondiente. Esta reacción se realiza de forma concertada y consecutiva para dar paso a la generación de una macromolécula con diferentes grupos funcionales en la periferia, constituyendo así la proteína.

Tabla 1. Nombre y estructura de los aminoácidos.

Aminoácido	Estructura	Aminoácido	Estructura
L-Alanina	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	L-Valina	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CHCH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
L-Prolina		L-Leucina	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CHCH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
L-Glicina	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{H} \end{array}$	L-Treonina	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CHOH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
L-Serina	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	L-Lisina	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$
L-Cisteína	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{SH} \end{array}$	L-Triptófano	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{Indole ring} \end{array}$
L-Asparagina	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	L-Histidina	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{Imidazole ring} \end{array}$
L-Glutamina	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	L-Fenilalanina	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{Phenyl ring} \end{array}$

L-Tirosina	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	L-Isoleucina	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{CHCH}_3 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
L-Ácido aspártico	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	L-Arginina	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{NH} \\ \\ \text{C}=\text{NH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$
L-Ácido glutámico	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	L-Metionina	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{S} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$

Las proteínas son de gran importancia en los procesos biológicos ya que la mayoría de las reacciones intra y extracelulares son catalizadas por las proteínas conocidas como enzimas.

Dichas enzimas presentan un sitio activo, el cual al incorporar un sustrato disminuyen la barrera energética ($\Delta G^{\ddagger \text{cat}}$) asociada a la formación de especies intermedias, favoreciendo así la síntesis del producto, como se muestra en la Figura 2. Dicho decremento trae consigo un aumento en la velocidad de reacción que en muchos casos es necesario para el sostenimiento de la vida.

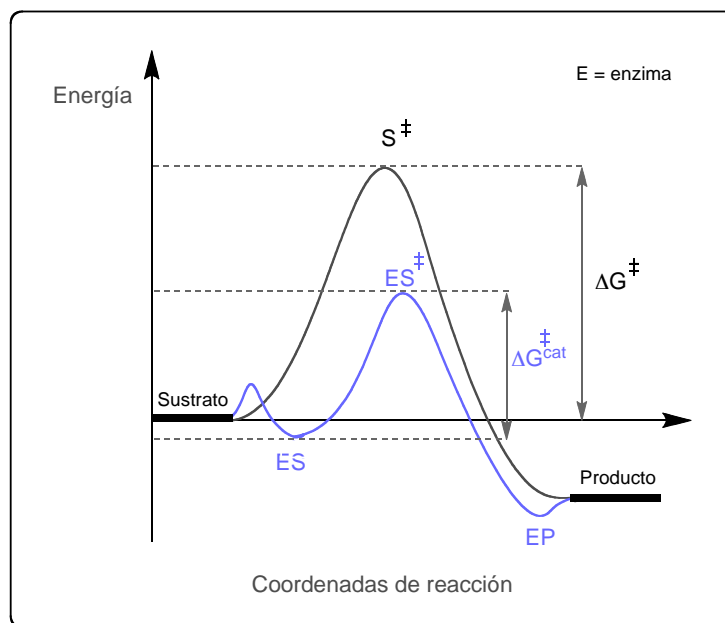


Figura 2. Energía libre como función de las coordenadas de reacción de un proceso sin catalizador (línea negra) y con catalizador (línea azul). ES y EP son complejos enzimas sustrato y enzimas producto respectivamente.

Química bioinorgánica

El estudio de los sistemas biológicos para comprender los procesos llevados a cabo en las células ocasionan el desarrollo de un área de la química denominada química bioinorgánica, que es una disciplina enfocada al estudio del funcionamiento de elementos inorgánicos en sistemas biológicos¹¹. La Tabla 2 muestra la función de algunos iones metálicos en sistemas biológicos.

Tabla 2. Función biológica de algunos iones metálicos

Metal	Función
Calcio	Transporte de carga y participación en biomineralización.
Cobalto	Transferencia de grupos alquilo y contribución en la actividad de oxidasas.
Cobre	Transporte de oxígeno, transferencia electrónica, contribución en la actividad de oxidasas y oxigenasas.
Cromo	Desconocida, posiblemente en la tolerancia a glucosa.
Hierro	Transporte y almacenamiento de oxígeno, transferencia electrónica, fijación de nitrógeno y contribución en la actividad de oxidasas.
Magnesio	Cofactor en hidrolasas, isomerasas, y proteínas estructurales.
Manganeso	Participación en fotosíntesis, oxidasas, y proteínas estructurales.
Molibdeno	Participación en la fijación de nitrógeno.
Níquel	Cofactor en hidrogenasas e hidrolasas.
Potasio	Transporte de carga y balance osmótico.
Sodio	Transporte de carga y balance osmótico.
Tungsteno	Contribución en la actividad de dehidrogenasas.
Vanadio	Fijación de nitrógeno y contribución en la actividad de oxidasas.
Zinc	Cofactor en hidrolasas y dehidrogenasas.

La química bioinorgánica comprende asimismo el estudio de la incorporación de elementos inorgánicos en sistemas biológicos, como en el caso de la interacción de metales con fármacos dentro de la célula. Sin embargo, esta rama de la química bioinorgánica va más allá del alcance de esta tesis.

Las metaloenzimas presentan una gran diversidad de funciones dependientes de las características de sus sitios activos, es decir, del centro reactivo donde se

lleva a cabo la catálisis. Estos sitios activos se clasifican por su función como se indica en la Tabla 3^{21a}.

Tabla 3. Clasificación de los sitios activos en metaloenzimas y su función.

Clase	Función
Estructural	Participan parcialmente en la configuración de la proteína, es decir, en la estructura terciaria y cuaternaria de la proteína.
Almacenaje	Intervienen en la captación, unión y liberación de metales en su forma soluble.
Transferencia electrónica	Están involucradas en la absorción, emisión y almacenamiento de electrones.
Enlace a O ₂	Llevan a cabo la coordinación y liberación de O ₂ .
Catálisis	Enlazan y activan catalíticamente un sustrato.

No obstante esta clasificación, existen enzimas que pueden cumplir más de una de estas funciones, como la hemoglobina que acarrea oxígeno a través del torrente sanguíneo y transfiere electrones dentro de la célula¹².

Proteínas de cobre

Las metaloenzimas de cobre constituyen un grupo de enzimas muy importante por la diversidad y trascendencia de procesos biológicos en los que participan. Un ejemplo de ellas son las citocromo oxidasas que intervienen en la fosforilación oxidativa mediante la reducción de la molécula de oxígeno a agua, generando un gradiente de protones, con la consiguiente formación de ATP¹⁶.

Un ejemplo adicional es la superóxido dismutasa de cobre y zinc, la cual cataliza la dismutación de superóxido a peróxido de hidrógeno y oxígeno molecular¹⁷. Otro grupo de importancia es el de las metaloenzimas de cobre involucradas en el proceso de asimilación de O₂ y su incorporación en diferentes sustratos¹⁸. En el caso del sistema nervioso de eucariotes superiores el cobre adquiere relevancia debido a que está involucrado en algunas proteínas encargadas de la biogénesis de catecolamina y hormonas peptídicas¹⁹.

Clasificación de sitios activos de enzimas de cobre por sus propiedades espectroscópicas

Los sitios activos de las metaloenzimas de cobre se han clasificado por sus características espectroscópicas obtenidas por resonancia paramagnética electrónica (RPE) y bandas de absorción en espectroscopía ultravioleta-visible (UV-vis)^{20,21} en:

Sitios de cobre de proteínas azules de cobre o tipo 1: presentan una banda de absorción con $\epsilon \sim 5000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ alrededor de 600 nm correspondiente al intenso color azul que las caracteriza. Esta propiedad espectroscópica está asociada a proteínas mononucleares o polinucleares de cobre que participan en procesos de transferencia electrónica intermolecular. La Figura 3A muestra un espectro característico de RPE de estas proteínas. Las plastocianinas, azurinas, lacasas, ascorbato oxidasa y nitrito reductasa son ejemplo de este tipo de sitios de cobre.

Sitios de cobre de proteínas normales de cobre o tipo 2: exhiben un espectro de RPE similar al generado por complejos tetragonales de Cu(II) (Figura 3B) y generalmente los espectros de absorción presentan transiciones correspondientes al campo ligante de muy baja intensidad. La superóxido dismutasa Cu/Zn, galactosa oxidasa y dopamina β -monooxigenasa (D β H) contienen este tipo de sitios de Cu.

En el caso específico de la D β H, esta presenta dos sitios de cobre, uno de los cuales contiene al ión metálico en su forma reducida, y reacciona con la molécula de oxígeno para activarlo e hidroxilar el sustrato; en el otro sitio el ión cobre está en su forma oxidada y lleva a cabo el proceso de transferencia electrónica. Cabe destacar que los dos átomos de cobre son necesarios para la catálisis aunque las señales del espectro de RPE corresponden a las de un sitio mononuclear tetragonal de Cu(II). La difracción de rayos X indica que los iones cobre dentro de D β H están separados por una distancia aproximada de 11 Å, hecho que es congruente con los resultados de RPE que son propios de un compuesto mononuclear de Cu(II) como en la Figura 3B. Cuando dos iones Cu(II) están a una distancia menor de 4 Å (Figura 3C), se observa la división de señales en un triplete ($S_{Tot} = 1$) a campo cero, como en el sitio de cobre de la lacasa T2D.

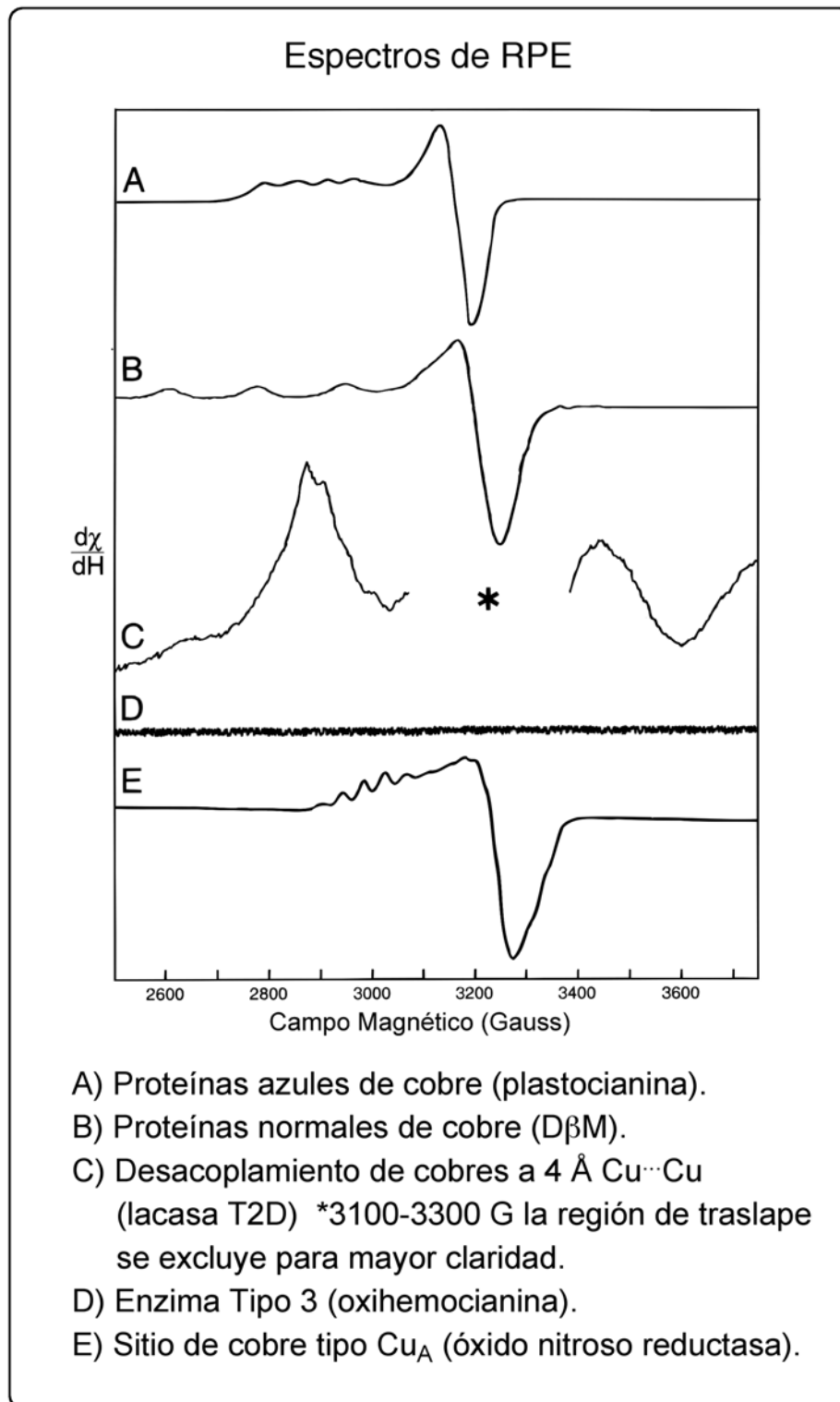


Figura 3. Espectros de resonancia paramagnética electrónica de metaloenzimas de cobre²¹.

Sitios de cobre de proteínas binucleares acopladas o de tipo 3: contienen dos iones Cu(II) pero no presentan señales en el espectro de RPE (Figura 3D), debido al fuerte acoplamiento antiferromagnético (apareamiento de espín) entre los dos dobletes ($S = \frac{1}{2}$) de los iones cobre como consecuencia de la unión con un ligante puente. Ejemplo de estas enzimas son la hemocianina y la tirosinasa.

Proteínas que contienen sitios activos con mezcla de valencia tipo Cu_A: contienen dos iones cobre, los cuales se evidencian por siete señales de acoplamiento hiperfino al núcleo de cobre en el espectro de RPE (Figura 3E). Este tipo de sitios activos están presentes en enzimas relacionadas con el proceso de transferencia electrónica de largo alcance hacia el sitio activo. La óxido nitroso reductasa constituye un ejemplo de este tipo de sitios de cobre.

Funciones de metaloenzimas de cobre

Las metaloenzimas de cobre presentan dos funciones principales con respecto a la activación de la molécula de oxígeno, las cuales se esquematizan en la Figura 4: las actividades oxigenasa y oxidasa. Las enzimas oxigenasas llevan a cabo la oxidación de un sustrato mediante la transferencia de átomos de oxígeno provenientes de la molécula O₂²¹. Tal como se muestra en la Figura 4, esta categoría se subdivide en dos tipos: las monooxigenasas y las dioxigenasas. Las monooxigenasas incorporan un átomo de oxígeno del O₂ al sustrato, mientras que el otro átomo de oxígeno es reducido hasta la formación de agua. Las enzimas dioxigenasas u oxígeno transferasas, transfieren ambos átomos del dioxígeno al sustrato. Por otro lado, las enzimas oxidasas realizan la oxidación del sustrato utilizando O₂ como aceptor de electrones hasta la formación de H₂O₂.

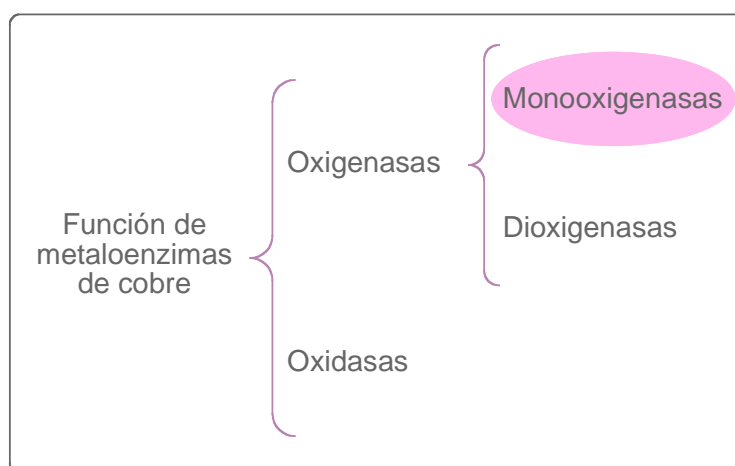


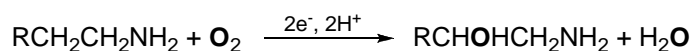
Figura 4. Función de metaloenzimas de cobre.

Enzimas monooxigenasas de cobre: dopamina β -monooxigenasa y monooxigenasa α -hidroxilante de peptidilglicina

Dos enzimas en las que se inspira este proyecto son la dopamina β -monooxigenasa (D β M) y la monooxigenasa α -hidroxilante de peptidilglicina (PHM). Ambas proteínas se encuentran en eucariotes superiores en diferentes compartimentos celulares²².

La D β M se encuentra principalmente de forma soluble en las vesículas neurosecretoras de la glándula adrenal en el sistema nervioso simpático. D β M es una enzima muy estudiada debido al importante papel que juega en el control de los niveles de los neurotransmisores dopamina y norepinefrina. La transformación de dopamina a norepinefrina se realiza mediante una inserción de un átomo de oxígeno en la posición bencílica de la cadena de etilamina en la dopamina y otros análogos de feniletilamina, como se muestra en la Ecuación 1.

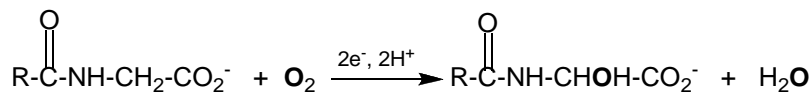
(1)



La reacción de hidroxilación requiere la reducción de uno de los átomos de oxígeno de la molécula de O₂ a agua, como un proceso de 4 electrones, con 2 electrones cedidos por el sustrato y otros dos por un donador exógeno. De forma natural, el donador de electrones exógeno es el ácido ascórbico (vitamina C).

La PHM es una proteína localizada en forma soluble o principalmente unida a la membrana de vesículas secretoras de la glándula pituitaria. PHM lleva a cabo la hidroxilación C-terminal de péptidos de glicina al producto α -hidroxilado (Ecuación 2). Al igual que D β M, el donador de electrones exógeno asociado a la actividad de PHM es el ácido ascórbico y la reacción de hidroxilación requiere de la reducción de uno de los átomos de oxígeno del O₂ a agua.

(2)



Aunque D β M y PHM catalizan la misma reacción, lo hacen sobre sustratos diferentes. Esto es consistente con el hecho de que estas proteínas son estructuralmente distintas. Sin embargo, la comparación de la secuencia primaria de PHM con respecto a D β M, indica que los aminoácidos cercanos a los sitios

activos en D β M presentan alrededor de un 27% de identidad y un 40% en homología con respecto a PHM.

Las proteínas D β M y PHM (Figura 5) presentan dos sitios activos con una separación de 11 Å entre ellos, y ambos sitios de Cu son mononucleares. Uno de ellos **Cu_H** está conformado por el ión metálico de cobre unido a tres nitrógenos provenientes de histidinas, el cual participa en el proceso de transferencia electrónica. El otro sitio activo **Cu_M** contiene un ión de cobre unido a dos nitrógenos provenientes de histidinas a una distancia promedio de 1.93 Å y a un azufre de metionina a 2.30 Å en una geometría tetraédrica con un ligante externo, que puede ser agua u oxígeno; este sitio es el que presenta la actividad monooxigenasa. Cuando **Cu_M** está coordinado a la molécula de oxígeno, se observa una geometría de tipo terminal η^1 en el complejo precatalítico, con una distancia entre los oxígenos de 1.23 Å y un ángulo Cu-O-O de 110°.

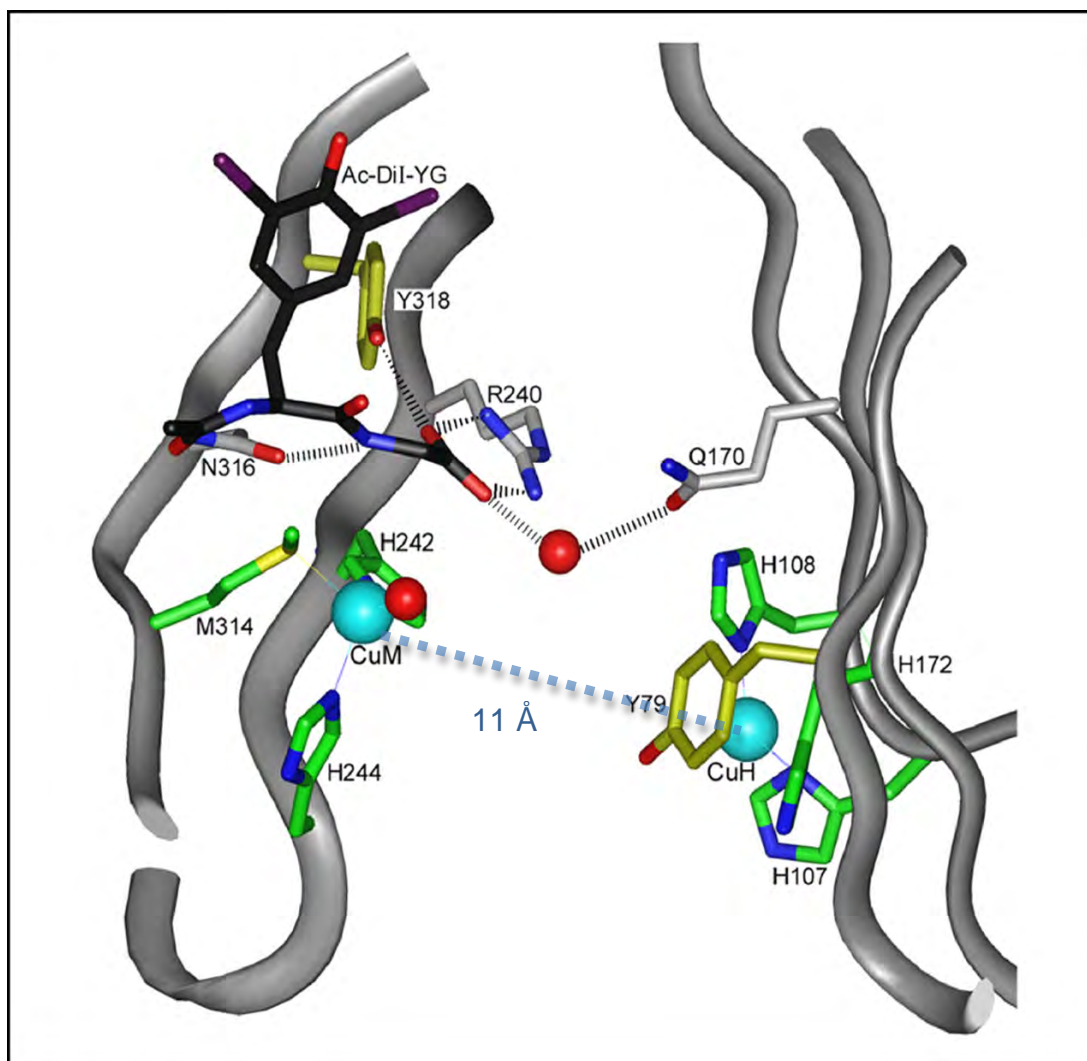


Figura 5. Estructura de rayos X de sitios activos de la monooxigenasa α -hidroxilante de peptidilglicina oxidada, enlazada al sustrato²².

Sistemas biomiméticos

Existen tres grandes vertientes en el estudio de metaloenzimas, con diferentes sistemas biomiméticos para entender su funcionamiento:

- 1) Modificación y caracterización de metaloenzimas¹³.
- 2) Aislamiento, síntesis y caracterización de complejos peptídicos con iones metálicos¹⁴.
- 3) Síntesis de complejos con metales de transición que presenten un alto grado de similitud con los sitios activos de las metaloenzimas, tratando de generar compuestos que sean similares en reactividad y estructura¹⁵.

Generalmente la cooperación entre estas tres metodologías es necesaria ya que proporcionan información complementaria entre sí para el entendimiento de un proceso determinado. El trabajo comprendido en este proyecto de investigación se abordó desde el tercer enfoque.

La Figura 6 esquematiza el desarrollo de análogos sintéticos de metaloenzimas, de manera general. Como primer paso, el sitio activo de las metaloenzimas se estudia mediante técnicas espectroscópicas o cristalográficas (A). La información proveniente de las distintas metodologías se integra para deducir la estructura e inclusive la función del sitio activo (B). El conocimiento del sitio activo puede ser utilizado para diseñar un análogo sintético del mismo (C). Los análogos sintéticos pueden ser similares en estructura o en función al sitio activo (D). Si el análogo sintético posee similitud en estructura y función al sitio activo, se tiene un buen modelo de éste (E).

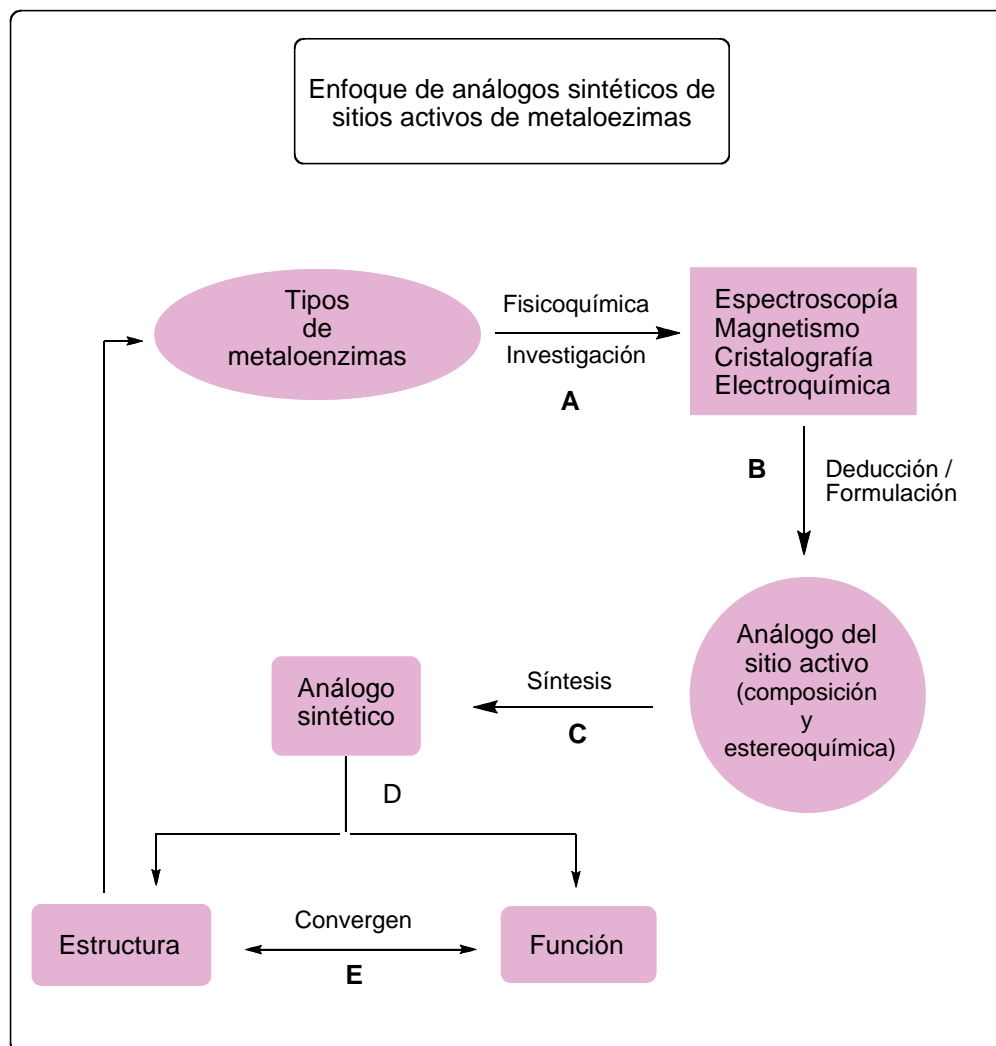


Figura 6. Diagrama del enfoque de análogos sintéticos de sitios activos de metaloenzimas.

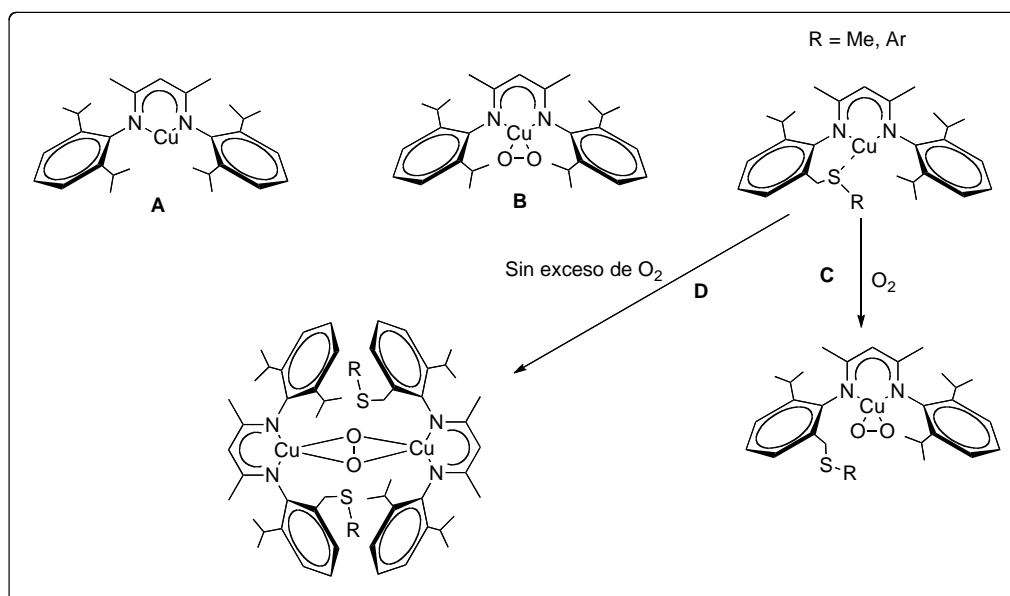
Modelos Inorgánicos

Los ligandos de los complejos de coordinación^{23,24,25,26} que han sido desarrollados como modelos de los sitios activos de D β M y PHM se pueden clasificar en:

- 1) β -dicetoiminatos
- 2) ligandos quelatantes tipo N_xS_y
- 3) ligandos tripodales aminotriéter

Complejos con ligantes β -dicetoiminatos

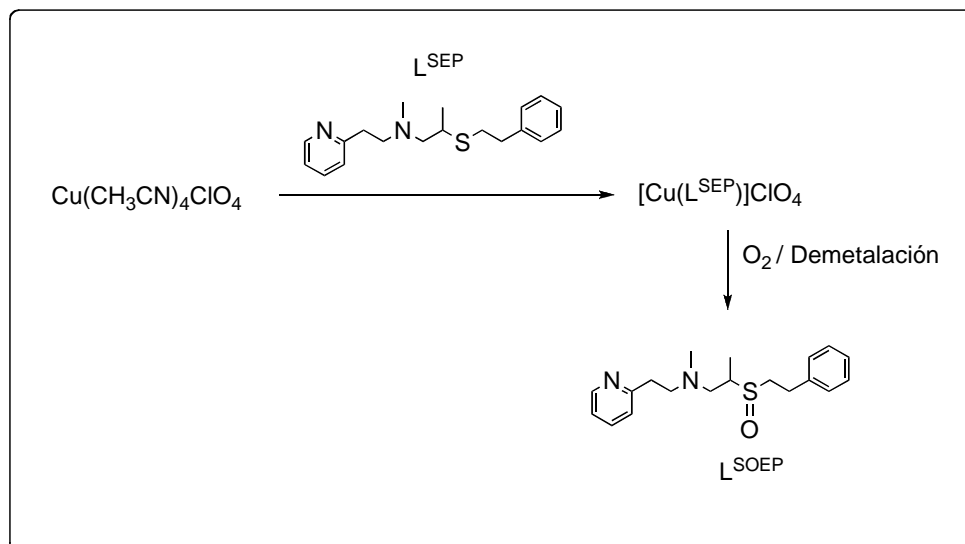
Los complejos de Cu(I) y Cu(II) (Figura 7A) con β -dicetoiminatos fueron desarrollados por Tolman y colaboradores^{4,24}. Debido a que este tipo de ligantes presentan una gran capacidad donadora al ión metálico, confieren a los compuestos estabilidad y capacidad de coordinar oxígeno molecular (Esquema 1B). Sin embargo, los complejos de Cu(I) presentan una interacción débil entre el ión metálico y el grupo tioéter del ligante. Por ende, la reacción de coordinación con O₂ trae consigo la unión de la molécula de oxígeno y la descoordinación del grupo tioéter (Esquema 1C). Al limitar la cantidad de O₂ suministrado al complejo, éste genera una especie dimérica, en donde el azufre no tiene interacción con los átomos metálicos (Esquema 1D).



Esquema 1. Esquema de (A) Complejos de Cu(I) con ligantes β -dicetoiminato, (B) Coordinación de O₂ con estos ligantes. (C) Reacción en exceso de O₂. (D) Reacción con una cantidad limitada de O₂^{4,24}.

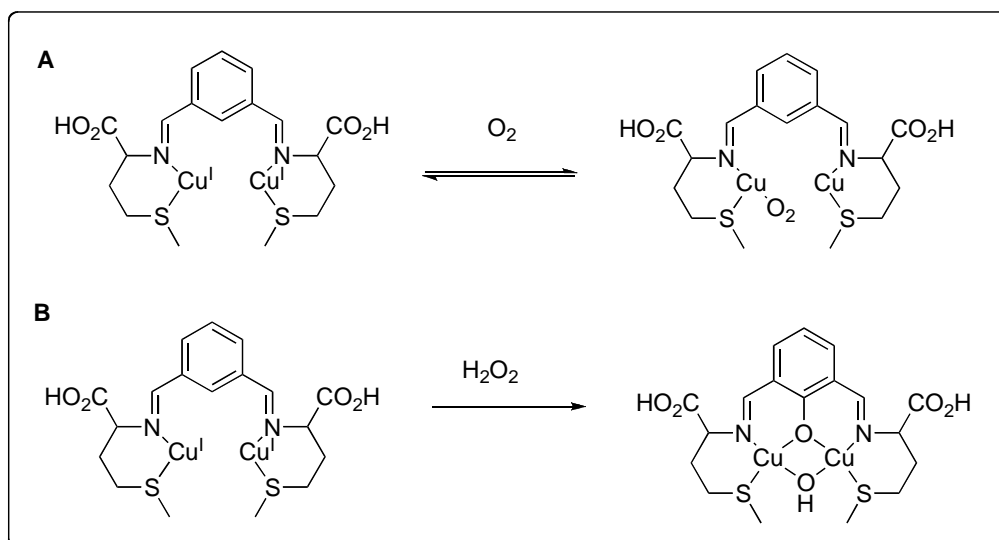
Complejos con ligantes quelatantes tipo N_xS_y

Esta clasificación comprende la mayoría de ligantes que no son sintetizados con el objeto de generar complejos que sean estructuralmente parecidos al sitio activo de D β M y PHM. Sin embargo, la finalidad es llevar a cabo la activación de la molécula de O₂ mediante complejos monoméricos o diméricos de cobre²⁵. Por ejemplo, los complejos con ligantes N₂S reportados por Karlin^{25g} pueden activar la molécula de O₂, sin embargo no lo hacen de manera controlada, lo cual se refleja en la sulfonación del ligante como se muestra en la Esquema 2.



Esquema 2. Reacción de sulfonación de ligantes tipo N_2S^{25g} .

Otro ejemplo es el compuesto dimérico de cobre con una bis(imina) informado por Gullotti^{25e} que se muestra en la Esquema 3. Este complejo puede coordinar O_2 (Esquema 3A) o reaccionar con H_2O_2 (Esquema 3B) con la subsecuente hidroxilación intramolecular del ligante.



Esquema 3. Reacción de un complejo de $\text{Cu}(\text{I})$ con bis(imina), en presencia de O_2 (A) y H_2O_2 (B)^{25e}.

El grupo de Karlin^{25a}, sintetizó un complejo monomérico con el ligante $\text{L}^{\text{N}(\text{CH}_2\text{Ph})_2}$ que al interactuar con O_2 genera una especie dimérica, y al reaccionar con H_2O_2 lleva a cabo la oxidación del ligante (Figura 7).

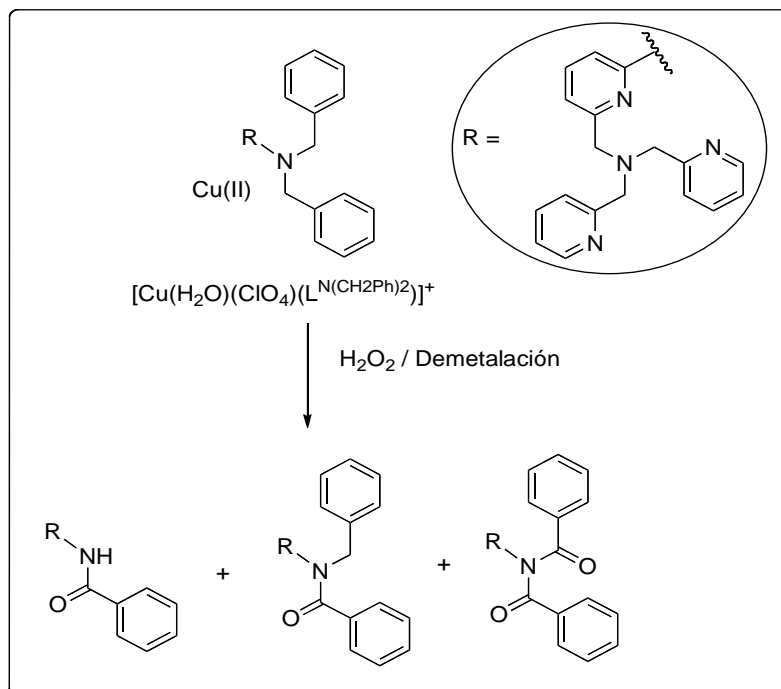


Figura 7. Oxidación de complejo de Cu(II) con el ligante $\text{L}^{\text{N}(\text{CH}_2\text{Ph})_2}$ en presencia de H_2O_2 ^{25a}.

Complejos con ligantes tripodales

Los ligantes tripodales se han desarrollado extensamente debido a que proveen una geometría específica alrededor del metal. Este tipo de ligantes se han generado incorporando grupos nitrogenados como piridina e imidazol además de tioéteres aromáticos y alifáticos tal como se muestra en la Figura 8. Los complejos obtenidos con ligantes tripodales en su mayoría presentan reactividad ante la molécula de oxígeno²⁶. Sin embargo, dicha reactividad lleva a la oxidación de especies de Cu(I) a Cu(II) y evita promover la coordinación y activación controlada de O_2 , principalmente en términos de una posible actividad monooxigenasa.

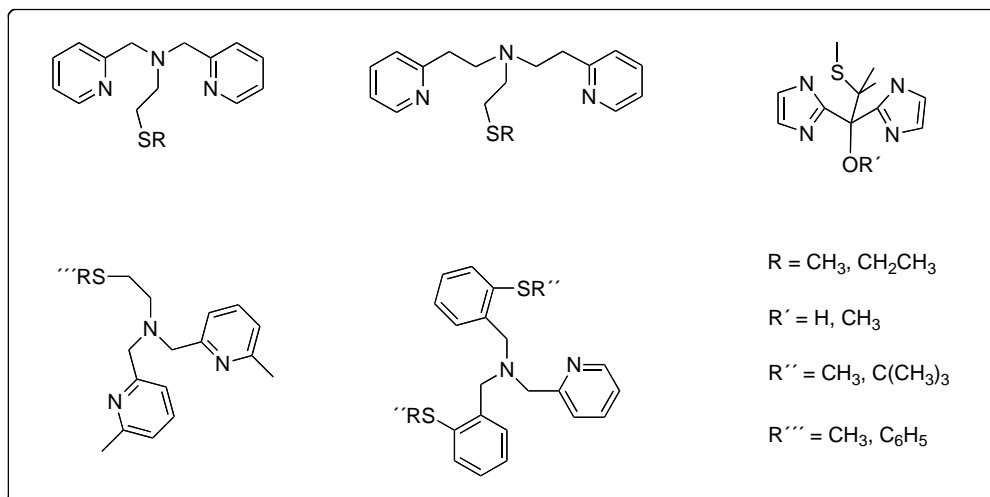


Figura 8. Ligantes tripodales²⁶.

Carácter donador de ligantes y constante de afinidad a Cu^{2+}

En vista de la variedad de grupos nitrogenados que se pueden incorporar a los ligantes aminotripodales, es de importancia analizar el carácter donador y la constante de afinidad del cobre con los diferentes grupos donadores en el tripode, para abordar de manera sistemática la reactividad de dichos sistemas.

El enlace metal ligante es dependiente de los orbitales de valencia de los ligantes, de la carga nuclear efectiva, del número de coordinación y de la geometría del ión metálico²⁷. El cobre presenta tres estados de oxidación, Cu(I), Cu(II) y Cu(III) en sistemas biológicos, correspondientes a configuraciones electrónicas d^{10} , d^9 y d^8 respectivamente. Cada uno de estos estados de oxidación presenta geometrías distintas en función del número de coordinación (ver Tabla 4).

Tabla 4. Geometrías y números de coordinación de Cu(I),(II) y (III).

Estado de oxidación	Número de Coordinación				
	2	3	4	5	6
I	L	T	T_d	-----	O_h
II	-----	-----	T_d, D_{4h}	C_{4v}, D_{3h}	O_h
III	-----	-----	-----	-----	O_h

Las letras L y T denotan geometrías lineales y trigonales, mientras que el resto de los grupos puntuales se denotan con la notación de Schoenflies: T_d = tetraédrico, D_{4h} = cuadrado, C_{4v} = pirámide de base cuadrada, D_{3h} = bipirámide trigonal, O_h = octaédrico.

Los orbitales de los ligantes involucrados en el enlace metal-ligante son de gran importancia. La Figura 9 muestra de manera esquemática los orbitales de los grupos donadores amina, imidazol, tiolato y tioéter. El grupo amina se enlaza al metal mediante el par libre del nitrógeno, el cual genera una fuerte interacción σ , a través del orbital molecular que presenta carácter 2s y 2p (Figura 9A).

El grupo imidazol interactúa con el metal a través del plano del ligante. La interacción dominante entre el metal y el ligante se da a través del par libre del N en la posición 3 de anillo. Esta interacción implica la participación del orbital σ , como un donador más débil que el correspondiente de un grupo amina. El imidazol también puede presentar interacciones tipo π como se muestra en la Figura 9B. No obstante, estas interacciones son de menor integral de traslape que la σ previamente discutida.

Los orbitales del grupo tiolato que contribuyen al enlace con el metal son los de valencia del azufre. Estos orbitales son degenerados en el tiolato aislado, pero cuando hay una interacción con un metal se da un desdoblamiento que conduce a un orbital π y otro orbital pseudo- σ . Los lóbulos del orbital pseudo- σ apuntan hacia el metal cuando el ángulo M-S-C es cercano a 90° (Figura 9C).

En lo que respecta al ligante tioéter, el metal se enlaza frecuentemente haciendo un ángulo de 40° con la normal del plano C-S-C. Los orbitales de valencia involucrados son del tipo p sobre el 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. El orbital σ tiene una mayor integral de traslape en dirección del enlace metal-azufre como se muestra en la figura 9D.

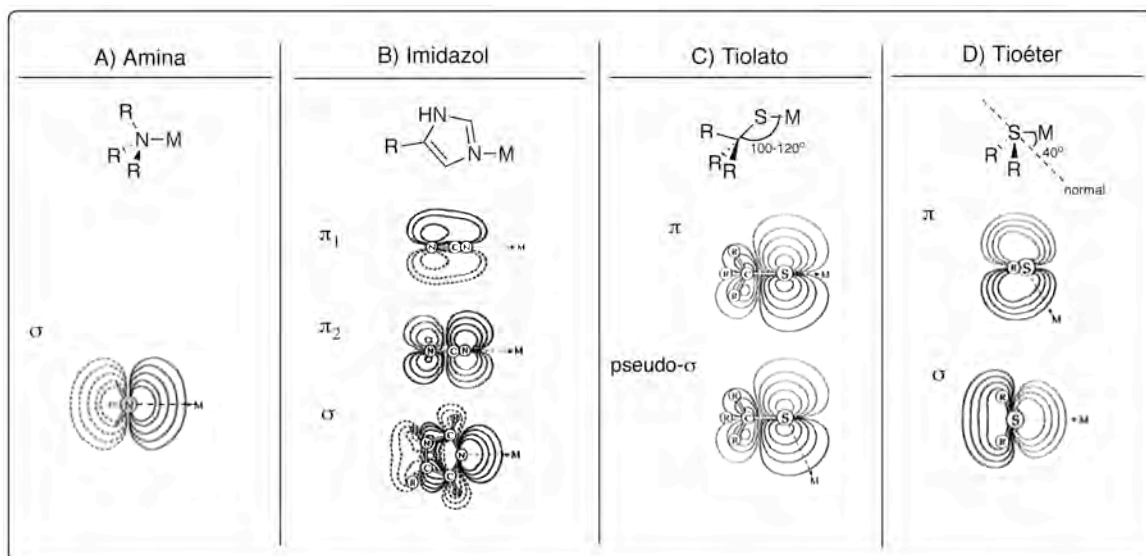




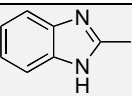

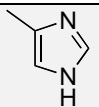
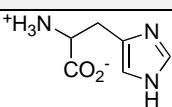


Figura 9. Orbitales moleculares de algunos grupos donadores a iones metálicos²⁷.

Finalmente se considera la capacidad de coordinación en compuestos nitrogenados hacia el Cu. La Tabla 5 muestra los valores de pK_a de nitrógenos con hibridación sp^2 en distintos heterociclos, así como el logaritmo de la constante de asociación con Cu^{2+} ($K_{Cu} = [CuL^{2+}]/([Cu^{2+}][L])$) como reflejo del carácter donador que presentan estos grupos nitrogenados, siendo la histidina la referencia como donador en las proteínas. Este aminoácido presenta un pK_a de 6.12 que se encuentra por arriba de la mayoría de sistemas nitrogenados que se han incorporado en los complejos para modelar D β M y PHM. El 2-metilbencimidazol y la 2-metilpiridina presentan un valor de pK_a muy cercano al de la histidina. Sin embargo la 2-metilpiridina tiene el inconveniente de que el valor del logaritmo de K_{Cu} es más bajo que el del 2-metilbencimidazol (ver Tabla 5), 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.

Tabla 5. Valores de pK_a y logaritmo de la constante de formación de complejos cúpricos.

Compuesto	pK_a	$\log K_{Cu}$
Pirazol 	2.48	2.34
Piridina 	5.25	2.60
Bencimidazol 	5.53	3.34
2-metil-piridina 	5.94	1.53
2-metil-bencimidazol 	6.10	4.43
Imidazol 	6.95	3.76
4-metil-imidazol 	7.9	----
Histidina 	6.17	----

Síntesis de compuestos aminotripodales

Los compuestos aminotripodales son muy diversos en cuanto a los grupos funcionales unidos al nitrógeno central se refiere, siendo este átomo el que los une para dar una geometría predeterminada.

Electroquímica de compuestos de coordinación

La accesibilidad de los diferentes estados de oxidación del cobre, principalmente en el caso del par redox $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$ ha resultado en extensos estudios de los complejos de Cu por métodos electroquímicos^{10,26a,26b,26d,26h}. Esto se debe a que las técnicas electroquímicas proporcionan información muy útil del sistema bajo estudio de una manera rápida y sencilla. Los datos aportados por este tipo de estudios son:

- i) el potencial al cual se oxida o reduce un analito,
- ii) el número de electrones involucrados en un proceso redox y
- iii) la presencia de procesos de oxidación y reducción reversibles o irreversibles en el analito.

Asimismo, el acoplamiento de la electroquímica a diversas técnicas espectroscópicas es muy útil en el estudio de formas oxidadas y reducidas de los analitos. Algunas de las técnicas electroquímicas utilizadas para el estudio de compuestos de coordinación son²⁸:

- i) voltamperometría cíclica
- ii) voltimetría
- iii) polarografía
- iv) coulombimetría
- v) técnicas electroquímicas

La voltamperometría cíclica de compuestos orgánicos e inorgánicos se utiliza para determinar los potenciales de oxidación y reducción de un compuesto. Este análisis requiere de un electrodo de trabajo en el cual las reacciones ocurran en la superficie a través de un potencial impuesto. Lo anterior produce una corriente que se grafica y analiza como función del potencial.

Para ilustrar el tipo de información que se puede obtener mediante la voltamperometría cíclica se considera al ferroceno. Esta sustancia es un complejo organometálico de 18 electrones, frecuentemente usado como sistema de referencia a un potencial aplicado. El ferroceno presenta un potencial de media onda entre 0.6 y 0.7 V en solución de acetonitrilo con respecto a un electrodo de Ag^0/AgBr . El diagrama de orbitales moleculares del ferroceno presenta un orbital HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital por sus siglas

en inglés) de no-enlace. Esto implica que en el proceso oxidativo del ferroceno se removerá un electrón de un orbital de no enlace y que por ende no habrá ruptura alguna de enlaces en la molécula (Figura 10).

El ejemplo del ferroceno pone de manifiesto como en los procesos electroquímicos frecuentemente la pérdida y/o ganancia de electrones se da sobre los orbitales de frontera HOMO y LUMO (Lowest Occupied Molecular Orbital) respectivamente. Es por ello que los métodos electroquímicos contribuyen al entendimiento de los orbitales que participan en la formación y ruptura de enlaces covalentes y covalente coordinados en una molécula, así como a una mejor comprensión de la química redox asociada.

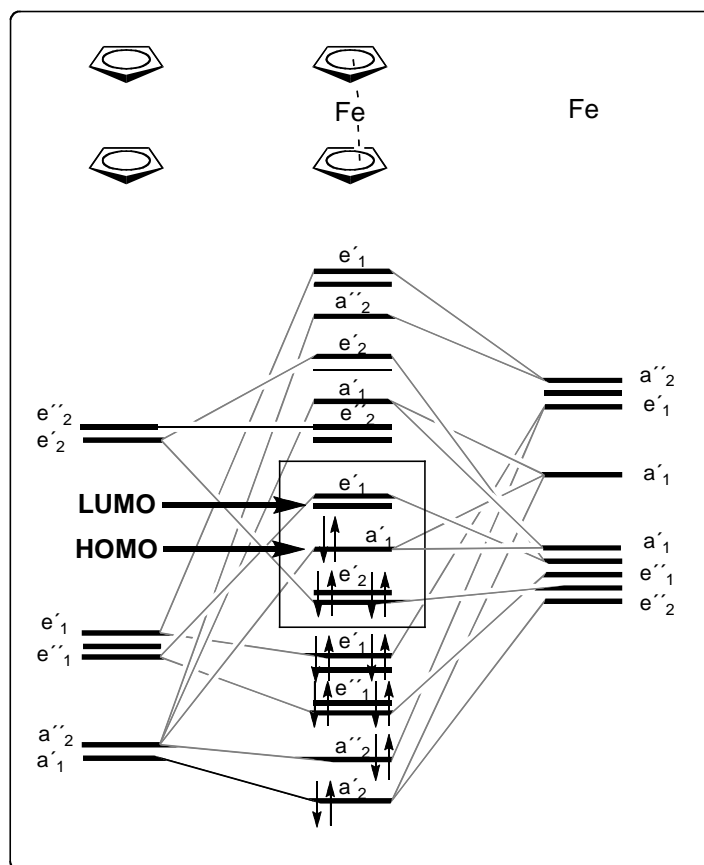


Figura 10. Diagrama de orbitales moleculares del ferroceno.

Para evaluar las reacciones que ocurren en el electrodo, se debe considerar que el cambio en la energía libre de Gibbs asociada con el proceso se relaciona con el potencial normal estándar (E^0), el número de electrones intercambiados (n) y la constante de Faraday (96485 C mol^{-1}), mediante la Ecuación (3).

(3)

$$\Delta G^0 = -nFE^0$$

Si una reacción de óxido-reducción es termodinámicamente reversible o nernstiana es posible asociar el potencial del proceso con la concentración de especies oxidadas y reducidas mediante la ecuación de Nernst, como se muestra en la Ecuación (4).

(4)

$$E = E^{\circ} + (RT/nF) \ln([Ox]/[Red])$$

Donde T es la temperatura en Kelvin, R es la constante de los gases ($8.314 \text{ JK}^{-1} \text{ mol}^{-1}$), y E es el potencial a condiciones no estándar.

Voltamperometría cíclica en compuestos de cobre con ligantes aminotripodales

El estudio voltamperométrico de los complejos aminotripodales de cobre ha sido explotado ampliamente por Rorabacher^{26h,29}, Karlin^{26d} y Belle^{26b}, entre otros autores. En general, se observa que el potencial redox de los complejos se puede modificar mediante la incorporación o pérdida gradual de grupos donadores nitrogenados como las piridinas y grupos azufrados como los tioéteres alquílicos.

Rorabacher y colaboradores^{26h} reportaron un trabajo en el que se intercambian grupos donadores de S (tioéter) por N (piridina). La Figura 11 muestra una correlación entre el potencial de media onda ($E_{1/2}$) y el número de grupos donadores piridina y tioéteres en la amina tripodal. Los resultados reflejan la tendencia a disminuir el potencial de media onda de complejos de cobre al aumentar el número de grupos nitrogenados y disminuir el número de grupos azufrados en torno al ión cobre. La Figura 11 es consistente con la tendencia que tiene Cu(I) y Cu(II) a estabilizarse con grupos tioéter y nitrogenados respectivamente.

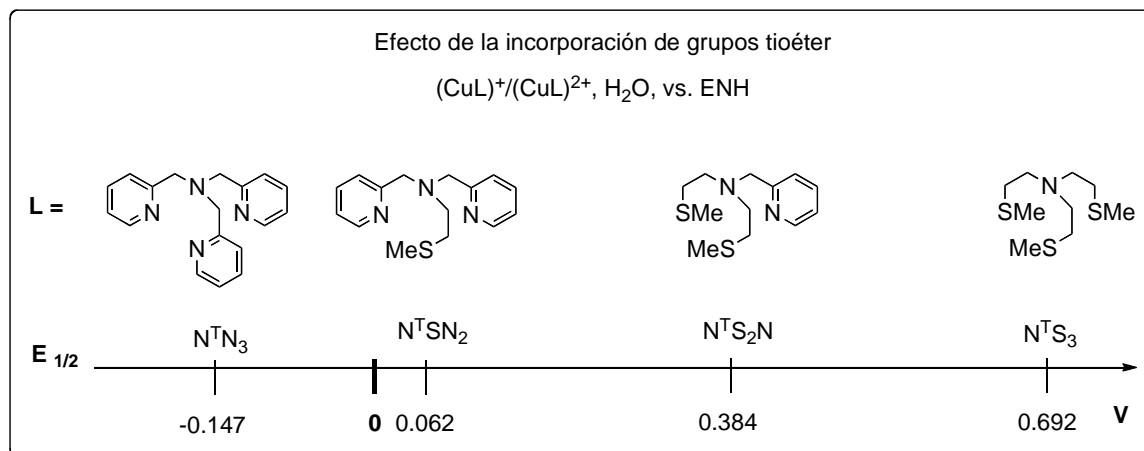


Figura 11. Potenciales de media onda de complejos de cobre, con grupos piridina y tioéter. N^T y N denotan los nitrógenos de la amina terciaria y la piridina respectivamente, mientras que S representa el tioéter. Los valores de $E_{1/2}$ están reportados con respecto al electrodo normal de hidrógeno (ENH)^{26h}.

Introducción a la Teoría de Funcionales de la Densidad

El estudio de compuestos de coordinación mediante el modelado teórico utilizando como fundamento la Teoría de Funcionales de la Densidad (TFD) ha tenido auge durante la última década^{10,24a,b,25b,26b-k,30b,d,e}, debido a que estos métodos de estructura electrónica permiten alcanzar resultados precisos con un relativamente bajo costo computacional.

La Teoría de Funcionales de la Densidad se desarrolla a partir de los teoremas de Hohenberg y Kohn³⁰ en el año de 1964, los cuales son los pilares en los que se fundamenta la teoría. El primer teorema establece que la densidad del estado basal ($\rho(r)$) determina el potencial externo (V_{ext}) del Hamiltoniano electrónico (H_{elec}) es decir, el potencial ejercido por los núcleos. Esto implica que debido a que $\rho(r)$ fija el número de electrones, entonces la densidad electrónica define todas las propiedades de un sistema. De manera esquemática $\rho(r) \Rightarrow [N, V_{\text{ext}}] \Rightarrow H_{\text{elec}} \Rightarrow \Psi \Rightarrow$ propiedades del sistema.

En particular, la energía del estado basal es funcional de ρ . El segundo teorema establece que el funcional de la energía del estado basal del sistema $E[\rho^*]$, proporciona la energía más baja si y solo si ρ^0 es la densidad real del estado basal.

Para 1965 Kohn y Sham introducen el concepto de un sistema de referencia no interactuante construido a partir de un conjunto de orbitales (funciones de un solo electrón) de tal manera que la mayor parte de la energía cinética pueda ser calculada con una buena precisión. El funcional de intercambio y correlación incluye la porción no clásica de la interacción electrón-electrón junto con la corrección para la autointeracción y el componente de la energía cinética que no

es considerado por el sistema de referencia no-interactuante. Una aproximación para el funcional de intercambio y correlación es la aproximación local de densidad (LDA), la cual consiste en suponer que los electrones constituyen un gas uniforme de electrones y se mueven en un fondo de carga positiva de manera tal que el sistema completo es eléctricamente neutro.

Aunque la LDA ha tenido un éxito considerable en la física del estado sólido, su uso en química se ha visto limitado debido a la poca precisión de los resultados que se obtienen con este método. Esto se debe a que la LDA considera que la densidad es uniforme en todo el espacio lo cual es inadecuado para la descripción de átomos y moléculas que se caracterizan por grandes gradientes de $\rho(r)$. No obstante, LDA contiene el punto de partida para funcionales de intercambio y correlación más sofisticados, a través de dos enfoques:

- i) la introducción de restricciones exactas
- ii) la incorporación de parámetros de ajuste

El primer enfoque consiste en el diseño de funcionales de intercambio y correlación que satisfagan condiciones para el desarrollo del funcional exacto ($E_x < 0$, $E_c \leq 0$, $E_x = 0$ si $\int \rho(r) dV = 1$, etc.) El segundo método considera parámetros empíricos en el funcional que se ajustan de acuerdo con datos termoquímicos experimentales. Los funcionales resultantes se conocen como funcionales híbridos. El funcional utilizado en este proyecto fue el funcional híbrido B3LYP dada su adecuada descripción de compuestos orgánicos y de coordinación.

Modelado teórico de compuestos de cobre con ligantes tripodales usando TFD

Los ejemplos más representativos para este proyecto en los que se modelan compuestos de cobre con ligantes tripodales usando la Teoría de Funcionales de la Densidad son los trabajos de Venegaz-Yazigi¹⁰ y Belle^{26b}.

Venegaz-Yazigi y colaboradores modelaron una serie de ligantes tridentados mostrados en la Figura 12, que presentan dos grupos piridinas y un grupo bencilo. En dicho trabajo se evaluó el proceso redox de los complejos mediante el cálculo del potencial anódico, catódico y su comparación con el resultado experimental. Para realizar el cálculo utilizaron el programa Jaguar en su versión 5.5, los funcionales híbridos B3LYP y BP86, y tres conjuntos diferentes de bases LACVP*, LACV3P** y cc-pVTZ(-f). Ambos funcionales fueron probados con cada una de las bases orbitales para establecer la mejor metodología en el cálculo del potencial redox. Adicionalmente se utilizó un modelo de disolvente continuo mediante la solución numérica de la ecuación Poisson-Boltzmann. El análisis de la distorsión de las geometrías calculadas se realizó con SHAPE. Los autores observaron que el funcional BP86 y la base cc-pVTZ(-f) para átomos ligeros y LACV3P** para el átomo de cobre arrojaron los mejores resultados.

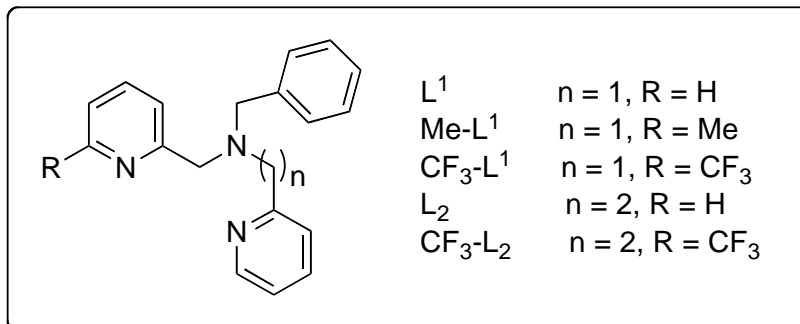


Figura 12. Ligantes aminotripodales considerados en el trabajo del grupo de Venegaz-Yazigi¹⁰.

Los complejos modelados por Venegas-Yazigi presentan un potencial redox con un intervalo de error de 28 mV a 300 mV con respecto al electrodo de calomel saturado entre los valores teóricos y experimentales. Se observa que existe una dependencia entre el potencial de oxidación o reducción con respecto a la geometría de coordinación en el complejo. Para cada familia con el mismo ligante, el potencial de reducción disminuye conforme el complejo de Cu(II) tiene una mayor distorsión del tetraedro y para el caso de complejos de Cu(I) presentan un decremento en el potencial de oxidación cuando la geometría del complejo es aproximadamente plana.

El grupo de Belle modeló dos complejos de cobre cuyo ligante consiste en un trípode con un grupo nitrogenado proveniente de la piridina y dos grupos tioéter de un metil o terbutil-benciltioéter (Figura 13). Además, se llevó a cabo el cálculo del potencial redox del par $[CuL]^{2+}/[CuL]^+$ tomando en cuenta la interacción del disolvente tanto en la esfera de coordinación como en el medio. Los cálculos se llevaron a cabo con el funcional B3LYP como esta implementado en GAUSSIAN 03. La base utilizada para el cobre fue Dzpfd mientras que para el resto de los átomos se utilizó 6-31g*.

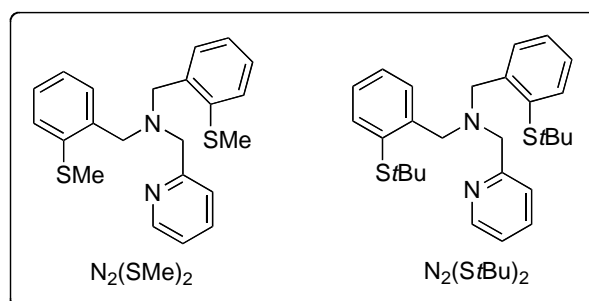


Figura 13. Ligantes tripodales^{26b}.

La comparación entre los datos calculados y los experimentales arrojaron una diferencia entre los enlaces de la estructura de rayos X y los compuestos calculados que no excedía de 0.08 Å para los complejos de Cu(I), y para los de Cu(II) con una geometría octaédrica elongada, con una alta desviación de los datos experimentales. Se observa que existe una predisposición de sistema a generar compuestos de cobre que generen ciclos de 5 miembros con el ligante. Esto ocurre aún cuando el ligante tiene una cadena hidrocarbonada corta, estabilizando al complejo en potenciales altos de oxidación, dejando al descubierto que el potencial redox par Cu(II)/Cu(I) esta principalmente modulado por la estructura del complejo, si este tiene un ligante preorganizado. El valor de E_{redox} presentó un error de hasta 310 mV.

Motivación del proyecto

Este proyecto de investigación se enfocó con fines comparativos en compuestos que contienen tioéteres y grupos nitrogenados como piridinas, en proporciones $N^T N_2 S$ o $N^T N S_2$ en la molécula, en donde N son los nitrógenos aromáticos susceptibles a una posible coordinación con el ión metálico, N^T es la amina terciaria central y S es el tioéter. A pesar de que se conocen numerosos complejos de Cu con ligantes azufrados y nitrogenados, no se ha logrado entender el papel que juegan grupos donadores de electrones que contengan átomos de nitrógeno provenientes de bencimidazoles y azufre de tioéteres con respecto a la reactividad y potencial redox del ión cobre en dichos sistemas.

Se pretende que el estudio de sistemas tripodales con grupos tioéteres y bencimidazólicos contribuyan al entendimiento del efecto electrónico de los donadores N (bencimidazol) y S (tioéter aromático) sobre el cobre mediante la obtención de los potenciales redox de los nuevos complejos sintetizados. El cálculo del potencial redox y una buena correlación entre los valores teóricos y los experimentales permitirá el entendimiento de la oxidación de los complejos de Cu(I) a Cu(II), en términos de las contribuciones orbitales de los átomos involucrados.

Ligantes estudiados en el proyecto

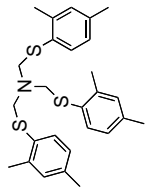
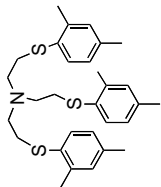
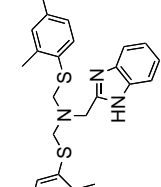
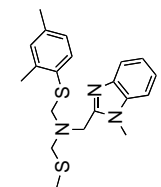
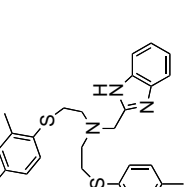
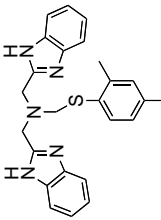
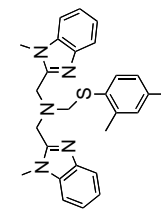
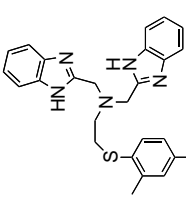
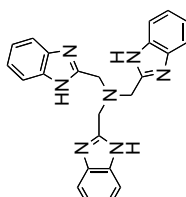
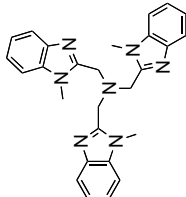
	N^1S_3 L^{14Me}
	N^1S_3 L^{1NEIS}
	N^1NS_2 L^3
	N^1NS_2 L^{3NMe}
	N^1NS_2 L^{3NEIS}
	N^1N_2S L^4
	N^1N_2S L^{4NMe}
	N^1N_2S L^{4NEIS}
	N^1N_3 L^{5NH}
	N^1N_3 L^{5NMe}

Figura 14. Estructura de ligantes estudiados en el proyecto.

III Objetivos

Objetivo General

Generar complejos de coordinación de cobre con ligantes tripodales donadores por átomos de azufre y nitrógeno, bioinspirados en enzimas monooxigenasas de Cu; estudiar sus propiedades redox para entender cual es el efecto de los donadores tioéter y bencimidazol sobre la reactividad del Cu.

Objetivos Particulares

- 1) Sintetizar y caracterizar los ligantes $L^{2\text{ArtBu}}$, L^3 , $L^{3\text{NMe}}$ y L^4 , $L^{4\text{NMe}}$.
- 2) Sintetizar y caracterizar los complejos de Cu(I) y Cu(II) con los ligantes tripodales $L^{2\text{ArtBu}}$, $L^{3\text{NMe}}$ y $L^{3\text{NEtS}}$.
- 3) Determinar las propiedades redox de los ligantes $L^{2\text{ArtBu}}$, $L^{3\text{NMe}}$, $L^{3\text{NEtS}}$ y $L^{4\text{NEtS}}$ así como de sus respectivos complejos, mediante estudios de voltamperometría cíclica.
- 4) Obtener el potencial redox de los complejos de Cu(I) con los ligantes $L^{1\text{ArMe}}$, $L^{2\text{ArtBu}}$, $L^{3\text{NMe}}$, $L^{4\text{NMe}}$, $L^{5\text{NMe}}$, $L^{1\text{NEtS}}$, $L^{3\text{NEtS}}$, $L^{4\text{NEtS}}$ y $L^{5\text{NH}}$, a través de su modelado por cálculos de Teoría de Funcionales de la Densidadⁱⁱ.
- 5) Correlacionar los datos experimentales y teóricos obtenidos de los complejos y determinar que sistemas puedan ser potenciales modelos inorgánicos para la activación de la molécula de oxígeno.

ⁱⁱ La lista de compuestos orgánicos, muestra las estructuras de los ligantes $L^{1\text{ArMe}}$, $L^{2\text{ArtBu}}$, $L^{3\text{NMe}}$, $L^{4\text{NMe}}$, $L^{5\text{NMe}}$, $L^{1\text{NEtS}}$, $L^{3\text{NEtS}}$, $L^{4\text{NEtS}}$ y $L^{5\text{NH}}$ en las figuras 39,40,15, 25, 33, 34, 28, 29 y 32 respectivamente.

IV Hipótesis

Se obtendrán los complejos de cobre con ligantes donadores mixtos $\text{N}^{\text{T}}\text{N}_n\text{S}_{3-n}$ donde $n = 0,1,2,3$, además N^{T} , N y S son el nitrógeno de la amina terciaria, el grupo bencimidazol y el grupo tioéter, respectivamente. Estos presentarán potenciales redox con valores intermedios a los observados en sistemas $\text{CuN}^{\text{T}}\text{S}_3$ (altos) y $\text{CuN}^{\text{T}}\text{N}_4$ (bajos), y permitirán una comparación directa con sistemas relacionados.

V

Resultados y discusión

Síntesis de ligantes

La síntesis de complejos de cobre con tan solo grupos bencimidazoles, como lo muestra el trabajo de Reedijk, o con solamente grupos tioéter ejemplificado en los reportes del grupo de Rorabacher, ha sido estudiado extensivamente^{6,8,9,26h}. Sin embargo, la síntesis de compuestos que presentan ambos grupos funcionales es un área que aún se encuentra en exploración y desarrollo, debido a la reactividad intrínseca de ambos grupos funcionales.

Los bencimidazoles son compuestos que contienen dos anillos aromáticos unidos entre sí, como se muestra en la Figura 15. Uno de ellos consiste en una estructura cíclica de cinco miembros que contiene dos átomos de nitrógeno. Estos nitrógenos presentan carácter nucleofílico y el N que está unido a un átomo de hidrógeno es susceptible a la sustitución con grupos alquílicos. El bencimidazol se puede encontrar sustituido en la posición 2 con un halogenuro de alquilo o incluso con algún otro alquilo que presente un grupo electrodonador como el amino. Esto aumenta los posibles sitios reactivos de la molécula.

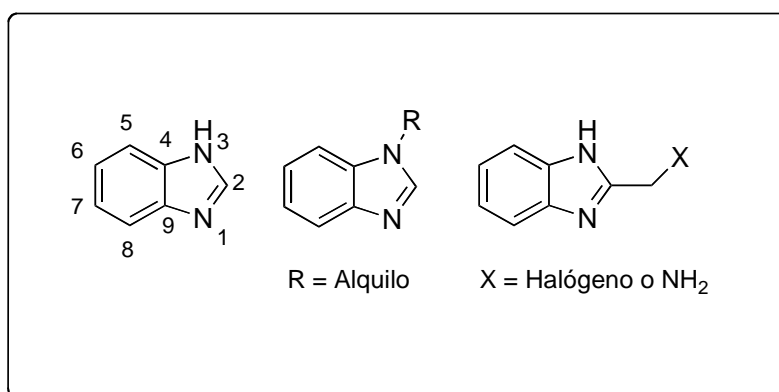


Figura 15. Grupos bencimidazólicos

Por otra parte, los tioéteres aromáticos son compuestos que presentan un átomo de azufre entre un grupo aromático y uno alifático, o entre dos grupos aromáticos. Existe una gran variedad de anillos aromáticos unidos al átomo de S en el tioéter. No obstante, en este trabajo se consideraron únicamente los tioéteres generados a partir de 2,4-dimetilbencenotiol (**3**) y de 2-terbutil-4-metilbencenotiol (**4**) mostrados en la Figura 16. Estas materias prima fueron elegidas para evaluar el efecto estérico sobre la reactividad de compuestos tiofenólicos hacia el átomo de Cu a través de los grupos metilo y terbutilo en la posición 2 del anillo.

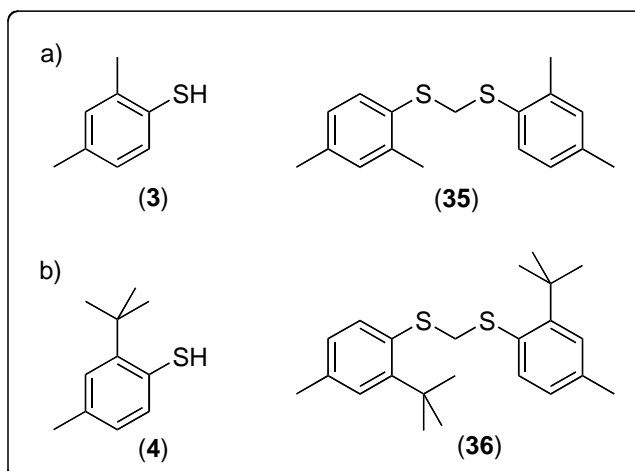


Figura 16. Tioéteres alifático-aromático a) derivados de 2,4-dimetilbencenotiol (3); y b) derivados de 2-terbutil-4-metilbencenotiol (4).

El desarrollo de ligantes que presentan tanto grupos bencimidazoles como tioéteres aromáticos condujo a la planeación de la síntesis de las aminas tripodales L^{1ArMe} , L^{2ArtBu} , L^3 y L^4 que se muestran en la Figura 17. Tomando en cuenta las características de los compuestos requeridos en este proyecto se desarrolló la síntesis siguiendo tres líneas de trabajo: la primera es la síntesis de L^{2ArtBu} como lo ya reportado por nuestro grupo de investigación³¹, la segunda consistió en desarrollar la síntesis de L^3 y la tercera en la síntesis de L^4 . Estos procedimientos se describen en los siguientes apartados.

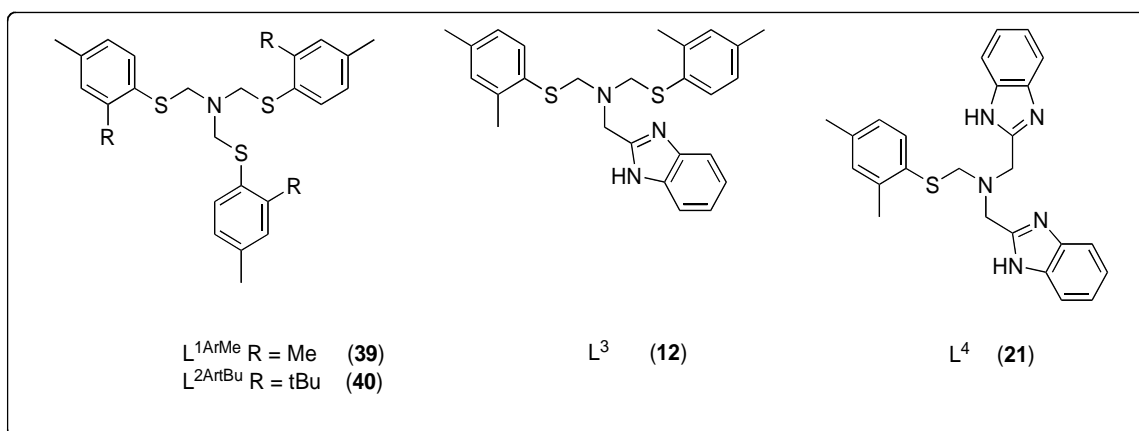
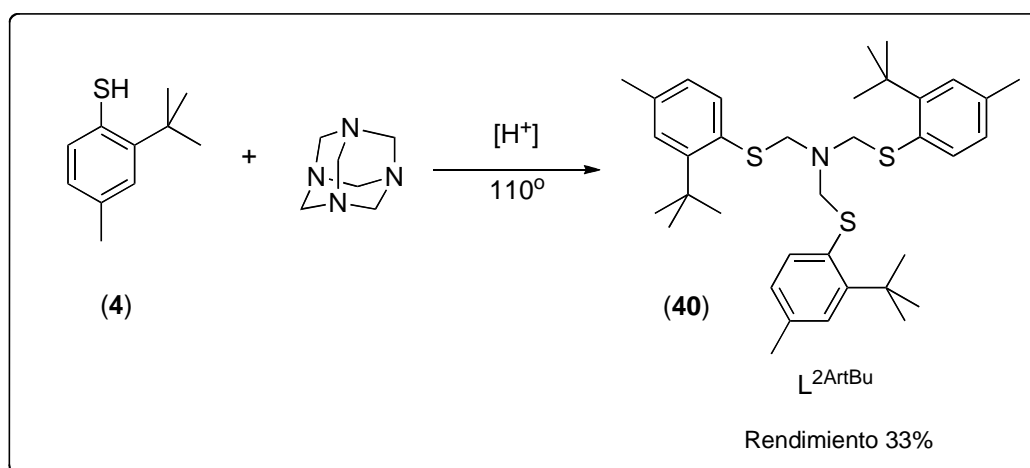


Figura 17. Aminas tripodales con grupos bencimidazolicos y tioéter.

Síntesis de $L^{2\text{ArtBu}}$

La síntesis de $L^{2\text{ArtBu}}$ se realizó a partir de 2-terbutil-4-metilbencenotiol (**4**) y hexametilentetraamina como se muestra en la Esquema 5. Dicha síntesis se realizó como se especifica en la referencia 31, obteniéndose un rendimiento total de 33%. La Figura 18 muestra las señales características del ligante obtenidas de la prueba de resonancia magnética nuclear de protón (RMN ^1H). Se observan señales cercanas a δ 7 ppm correspondientes a los protones aromáticos (**b,d,c**). En δ 4.48 ppm se aprecia la señal de un singulete correspondiente a los metilenos puente (**e**) entre la amina terciaria y el azufre del tioéter. Los singuletes de los grupos terbutilo (**a**) y metilo (**f**) de los anillos aromáticos se observan en δ 1.44 y 2.27 ppm.

Ecuación 5. Síntesis de $L^{2\text{ArtBu}}$.

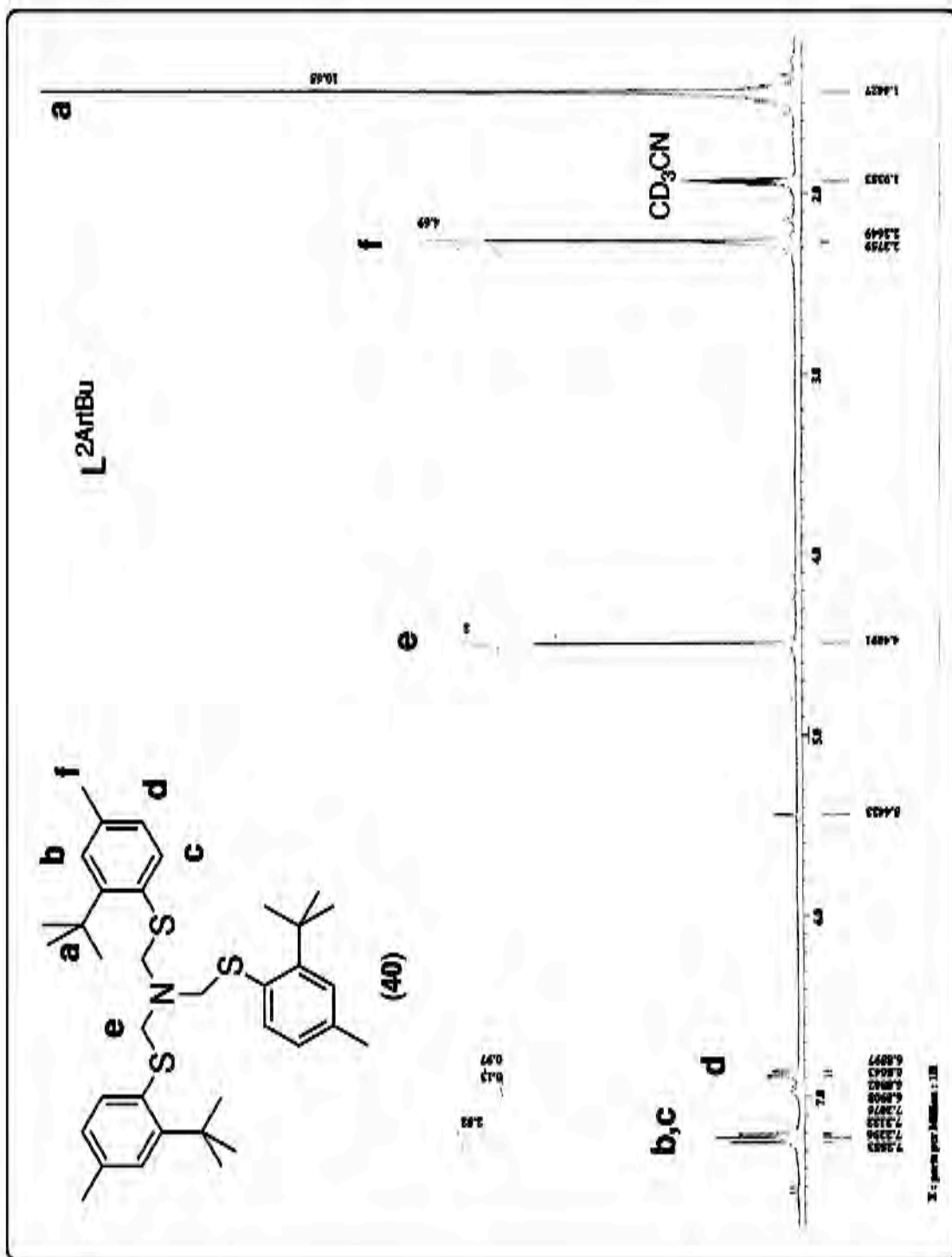


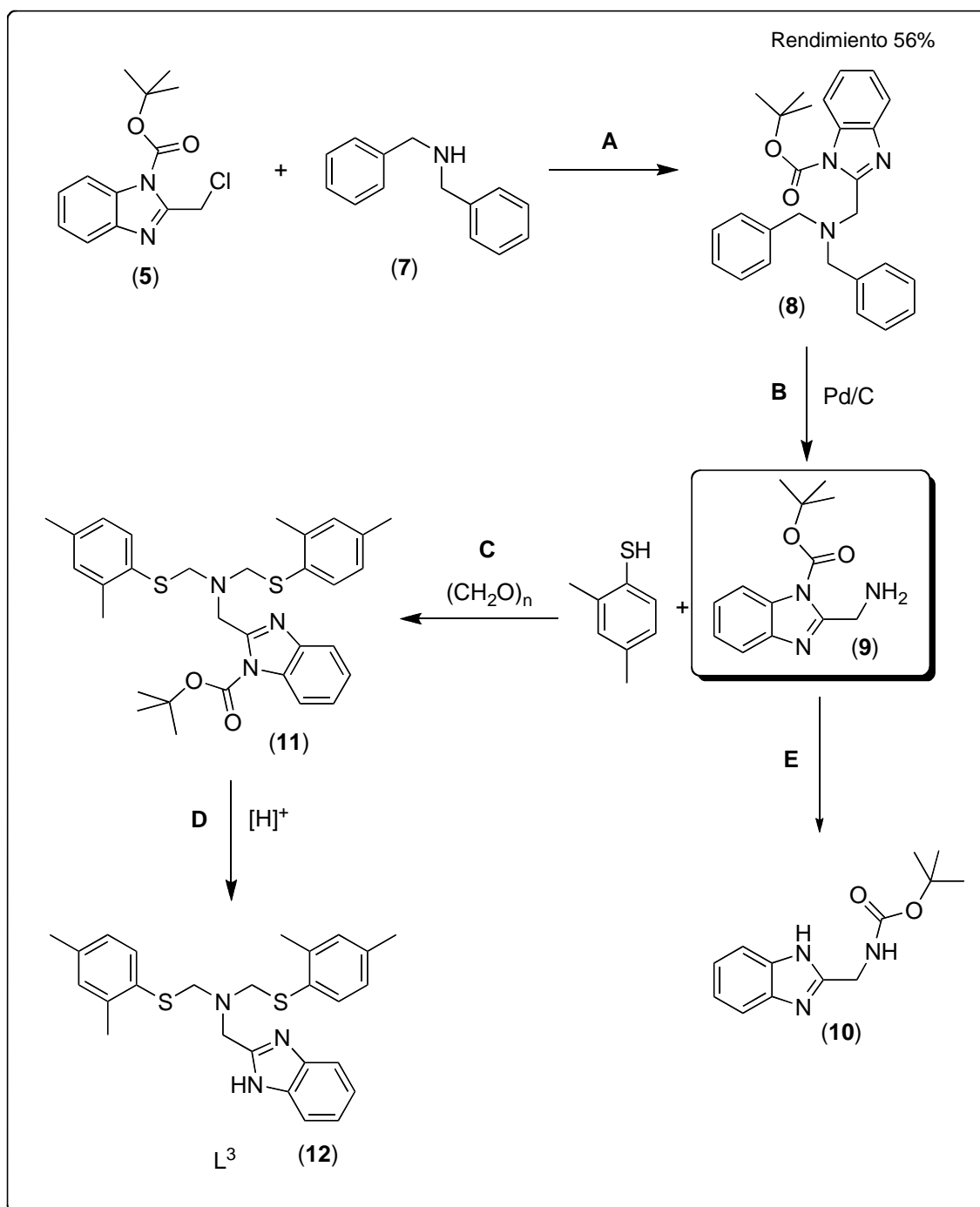
Figura 18. Espectro de RMN ^1H de $\text{L}^{2\text{ArBu}}$ en CD_3CN .

Síntesis de L³

La síntesis de L³ involucró la consideración de varias metodologías³², que de forma general tenían como objetivo obtener el 1-terbutoxicarbonil-2-aminometilbencimidazol (**9**) que se muestra en la Esquema 5 junto con la ruta de síntesis planteada inicialmente para L³, que consta de cuatro pasos.

El primer paso (Esquema 5A) es la condensación del 1-terbutoxicarbonil-2-clorometilbencimidazol (**5**) con la dibencilamina (**7**) para generar la (1-terbutoxicarbonil-2-metilbencimidazolil)dibencilamina (**8**). El segundo paso (Esquema 5B) es la hidrogenólisis del producto (**8**) con paladio sobre carbono para obtener 1-terbutoxicarbonil-2-aminometilbencimidazol (**9**). El tercer paso (Esquema 5C) se planteó como la condensación de (**9**) con el 2,4-dimetilbencenotiol (**3**) y formaldehído vía la correspondiente base de Schiff. Como último paso de la síntesis de L³ (Esquema 5D) se pensó en la desprotección del grupo BOC (terbutoxicarbonilo) en medio ácido. Desafortunadamente, esta vía sintética no pudo completarse porque el 1-terbutoxicarbonil-2-aminometilbencimidazol (**9**) sufre la migración intramolecular del grupo terbutoxicarbonilo (BOC) a la amina primaria generando (2-metilbencimidazolil)terbutoxicarbonilamina (**10**), como se indica en el Esquema 5E.

Entre los hechos que confirman esta migración del grupo BOC destacan la prueba de RMN ¹H en donde se observan dos señales para los grupos NH. Así como un R.f. diferente entre los compuestos **9** y **10**, observado cuando **9** se disuelve en disolventes polares. También se observa un cambio de color gradual de blanco a morado claro cuando el compuesto **9** se expone al aire por periodos prolongados.



Esquema 5. Esquema de la ruta sintética planteada para L³.

Debido a que fue imposible obtener L³ por medio de la ruta antes descrita, se planteó la síntesis de L³ mediante la protección del grupo NH del bencimidazol con un grupo metilo, para así generar el compuesto L^{3Me} que se muestra en la Figura 19.

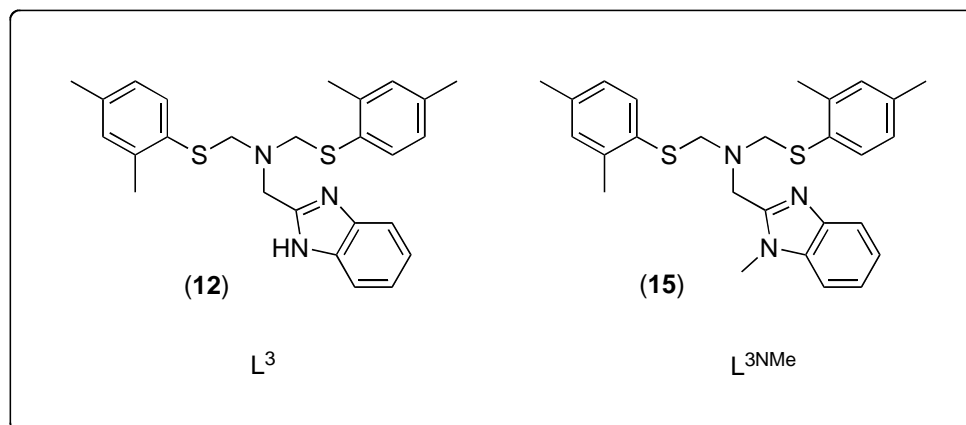
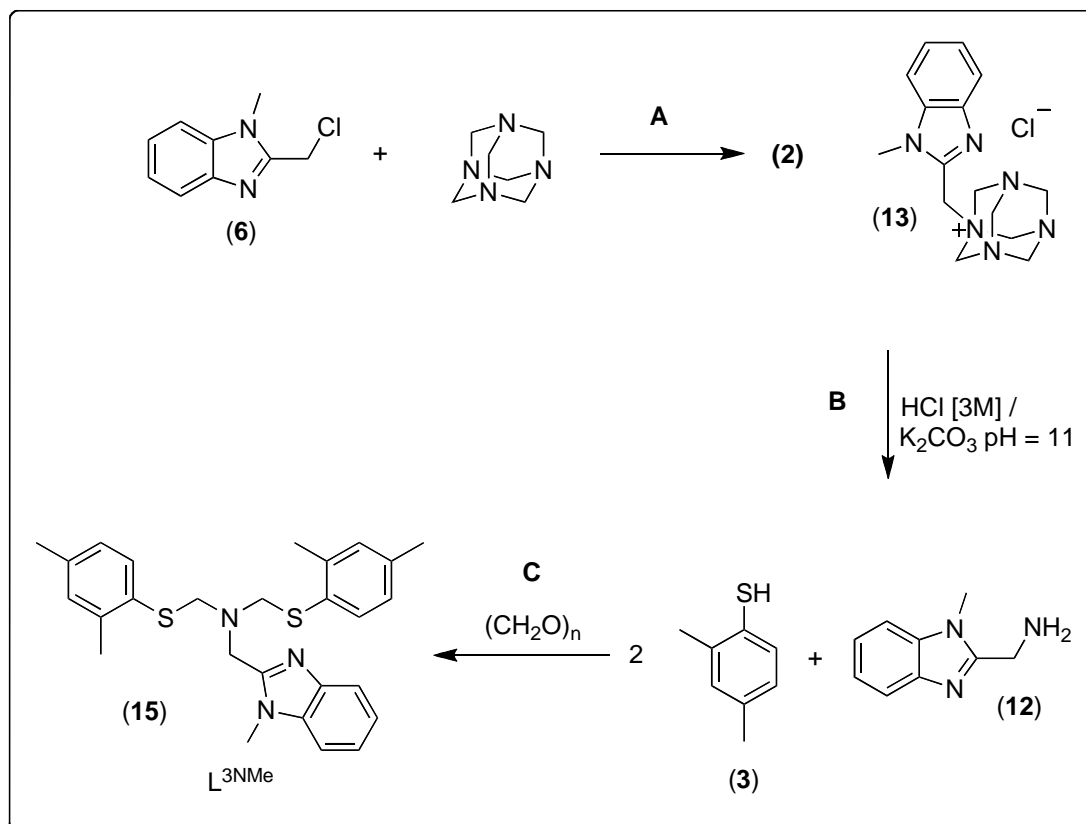


Figura 19. Figura de los ligantes propuestos, L^3 y ligante alternativo L^{3NMe} .

Síntesis de L^{3NMe}

La síntesis de L^{3NMe} se basó en una modificación a la reacción de Delepine que fue posteriormente estudiada por Blazevic³³. Dicha síntesis inicia con la condensación de hexametilentetraamina y 1-metil-2-clorometilbencimidazol (**6**) en cloroformo, como se muestra en el Esquema 6A. Esta reacción se ve favorecida por la formación del producto precipitado **13** como un cloruro de amonio. El segundo paso de la reacción (Esquema 6B) se realiza mediante la adición de ácido clorhídrico para la formación de la amina primaria 1-metil-2-aminometilbencimidazol (**12**). Por último se realizó la condensación de la amina primaria (**12**), con *p*-formaldehído y 2 equivalentes de 2,4-dimetilbencenotiol (**3**) en tolueno (Esquema 6C). La síntesis presentó un rendimiento global del 36%, siendo el último paso el que determina el rendimiento, dado que tiene el rendimiento más bajo del 15%. Este resultado deja al descubierto que la condensación de la amina con el tiofenol se ve posiblemente alterada por la formación de subproductos de reacción generados de la condensación entre dos moléculas de 2,4-dimetilbencenotiol para la formación del ditioéter **35**.



Esquema 6. Esquema de la síntesis de L^{3NMe} .

La Figura 20 muestra el espectro de RMN 1H del compuesto L^{3NMe} , en donde se observan las señales características del ligante, destacando las correspondientes a los grupos metileno puente **e** y **g** entre δ 3.90 y 4.40 ppm.

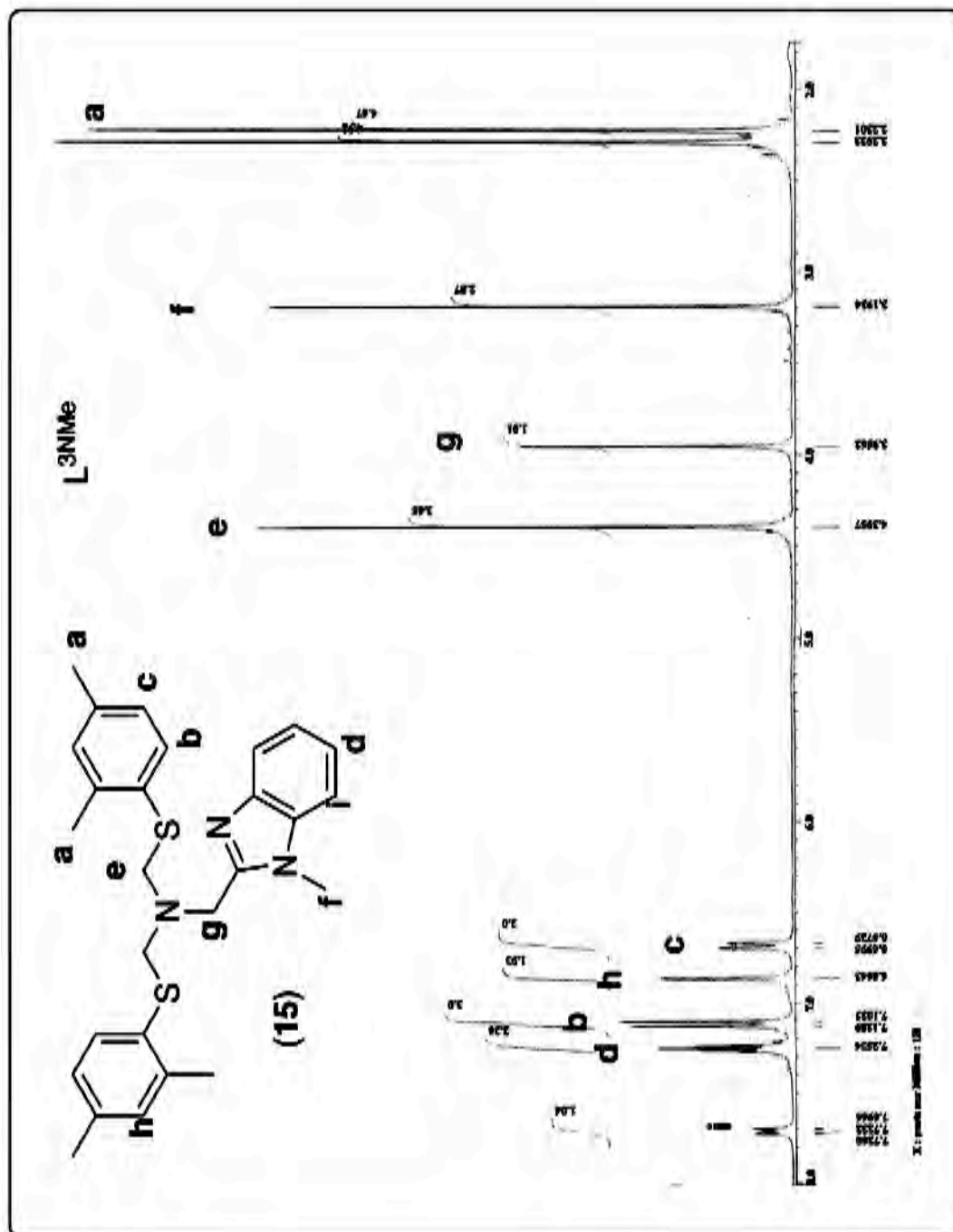


Figura 20. Espectro de RMN ^1H de $\text{L}^{3\text{NMe}}$ en CD_3CN .

Síntesis de L⁴

La síntesis planteada para L⁴ consistió en cuatro pasos que se muestran en el Esquema 7. El primero (Esquema 7A) es la condensación de la bencilamina (**16**) con dos equivalentes de 1-terbutoxicarbonil-2-clorometilbencimidazol (**5**); el segundo (Esquema 7B) es la hidrogenólisis de **17** con Pd/C para generar bis(1-terbutoxicarbonil-2-metilbencimidazolil)amina (**18**)³². Sin embargo, este compuesto experimenta la migración intramolecular del grupo terbutoxicarbonilo a la amina secundaria **19** como se muestra en la Esquema 7C. Esto se confirmó mediante RMN ¹H, donde se observan señales de grupos terbutilo no equivalentes, además de que los compuestos **10** y **18** presentan diferentes R.f. Esta migración imposibilitó continuar con los pasos **D** y **E** en la ruta sintética.

Adicionalmente se obtuvo la estructura en estado sólido de **19** por difracción de rayos X, la cual se muestra en la Figura 21. En ella se observa la presencia de ambos grupos BOC; el volumen de estos parece impedir el apilamiento de los grupos aromáticos en la estructura extendida, por lo que no se apreciaron interacciones intermoleculares de importancia. De manera congruente con la evidencia espectroscópica, los grupos terbutilo de los sustituyentes BOC se encuentran en ambientes claramente distintos: uno se encuentra protegiendo el nitrógeno bencimidazólico, mientras que el segundo grupo terbutilo corresponde al fragmento BOC que migró a la amina central.

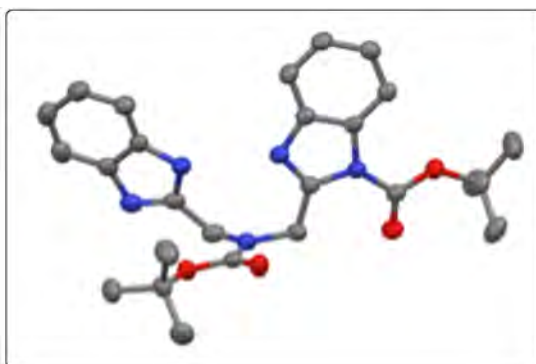
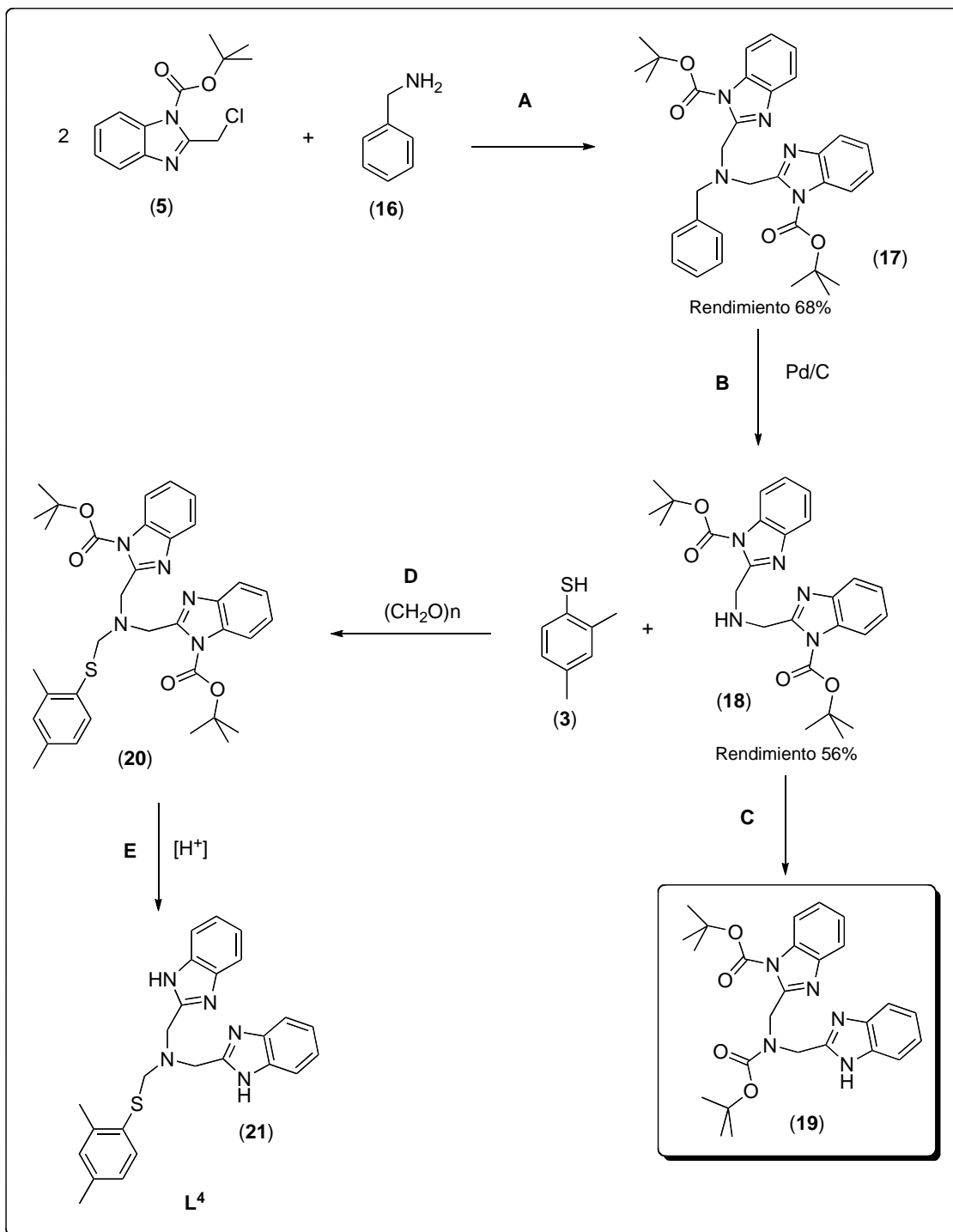


Figura 21. Ortep al 50% de probabilidad de (2-metilbencimidazolil)-(1-terbutoxicarbonil-2-metilbencimidazolil) terbutoxicarbonil amina (**19**). Los átomos de hidrógenos se omiten para mayor claridad. Los colores gris, azul y rojo denotan átomos de C, N, y O respectivamente.



Esquema 7. Esquema de la síntesis propuesta para L^4 .

Síntesis de L^{4NMe}

Debido a la migración del grupo terbutoxicarbonilo para generar la amina secundaria **19**, se empleó el grupo metilo como protector sobre el bencimidazol, para obtener L^{4NMe} , cuya estructura esperada se presenta en la Figura 22.

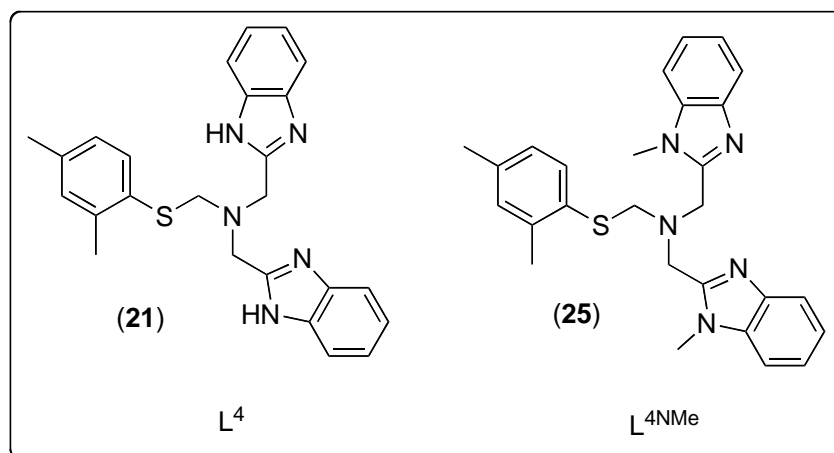
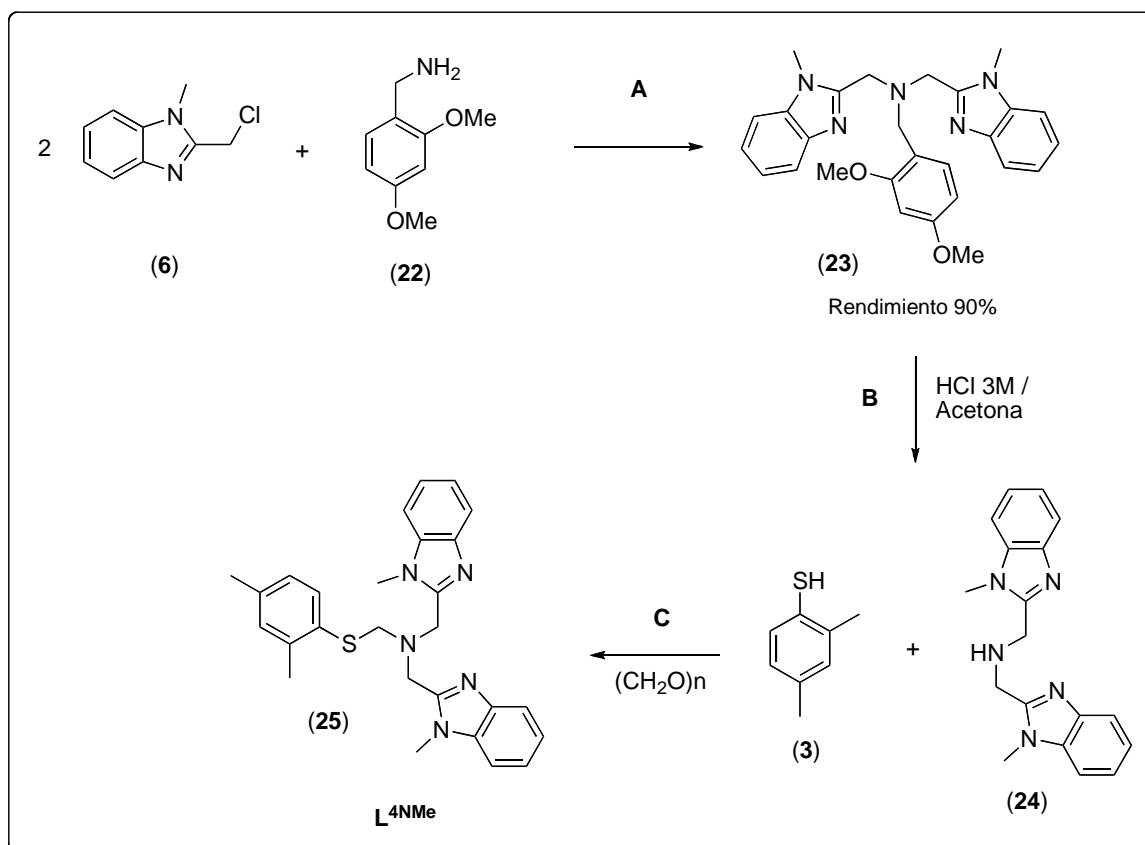


Figura 22. Estructura de los ligantes L^4 y L^{4NMe} .

La ruta sintética planteada para L^{4NMe} se muestra en el Esquema 8 y parte de la condensación de dos equivalentes del 1-metil-2-clorometilbencimidazol (**6**) con uno de 2,4-dimetoxibencilamina (**22**) (Esquema 8A). Como segundo paso, se realizó la desprotección ácida de la amina terciaria, para dar la amina secundaria **24** (Esquema 8B). Por último (Esquema 8C), se intentó la condensación de un equivalente de la amina secundaria **24** con uno de 2,4-dimetilbencenotiol (**3**) y *p*-formaldehído bajo las condiciones³⁴ que se indican en la Tabla 6.

Desafortunadamente, el ligante fue obtenido en un rendimiento muy bajo (aproximadamente 5%) y con baja pureza; posteriormente el ligante se descompuso en el proceso de purificación. Esto se debe posiblemente al impedimento estérico entre los dos grupos bencimidazoles y la amina secundaria **24**, imposibilitando la condensación con el tiol y favoreciendo la formación del subproducto **35** derivado de la condensación de dos equivalentes del tiol (**3**).



Esquema 8. Esquema de la ruta de síntesis propuesta para L^{4NMe}.

Tabla 6. Condiciones de reacción del paso C de la síntesis de L^{4NMe} (Esquema 8).

Condiciones de Reacción	Resultado de la obtención de L^{4NMe}
$(CH_2O)_n$, K_2CO_3 , CH_3CH_2OH	Negativo
$(CH_2O)_n$, tolueno, 6 hrs./ 90°	Negativo
$(CH_2O)_n$, tolueno, 24 hrs./ 90°	Negativo
$(CH_2O)_n$, tolueno, malla molecular, K_2CO_3 , 100°	Negativo
$(CH_2O)_n$, tolueno/cloroformo, malla molecular, 100°	Negativo
$(CH_2O)_3$, tolueno/xileno/cloroformo, malla molecular, 100°	Negativo
$(CH_2O)_n$, tolueno/cloroformo, malla molecular, 110°	Negativo
$(CH_2O)_n$, tolueno, malla molecular, 100°	Positivo
$(CH_2O)_n$, tolueno, malla molecular, 90°	Positivo
$(CH_2O)_n$, tolueno, malla molecular, 100° , N_2	Positivo

Síntesis de L^{3NEtS}

Como alternativa a la síntesis de L^{3NMe} y L^{4NMe} y con el fin de evitar el problema de la electrofilia (y por tanto la susceptibilidad a hidrólisis), así como la posible tendencia de los grupos metileno puente de los tioéteres a ser oxidados, se diseñaron compuestos que presenten un grupo metileno más en la cadena hidrocarbonada que une la amina terciaria y el tioéter. Para ello, se desarrolló un nuevo par de ligantes L^{3NEtS} y L^{4NEtS} , los cuales se muestran en la Figura 23. El aumento de la cadena hidrocarbonada entre el azufre del tioéter y el nitrógeno de la amina terciaria en el tripode permiten obtener los ligantes L^{3NEtS} y L^{4NEtS} con buenos rendimientos y de manera sencilla. Por ejemplo, L^{3NEtS} se obtuvo con un incremento del rendimiento de aproximadamente el 50% con respecto al obtenido de la síntesis de L^{3NMe} .

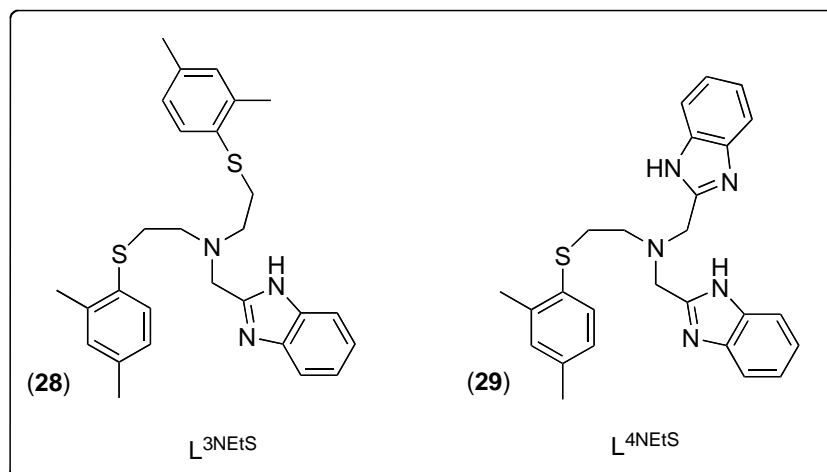
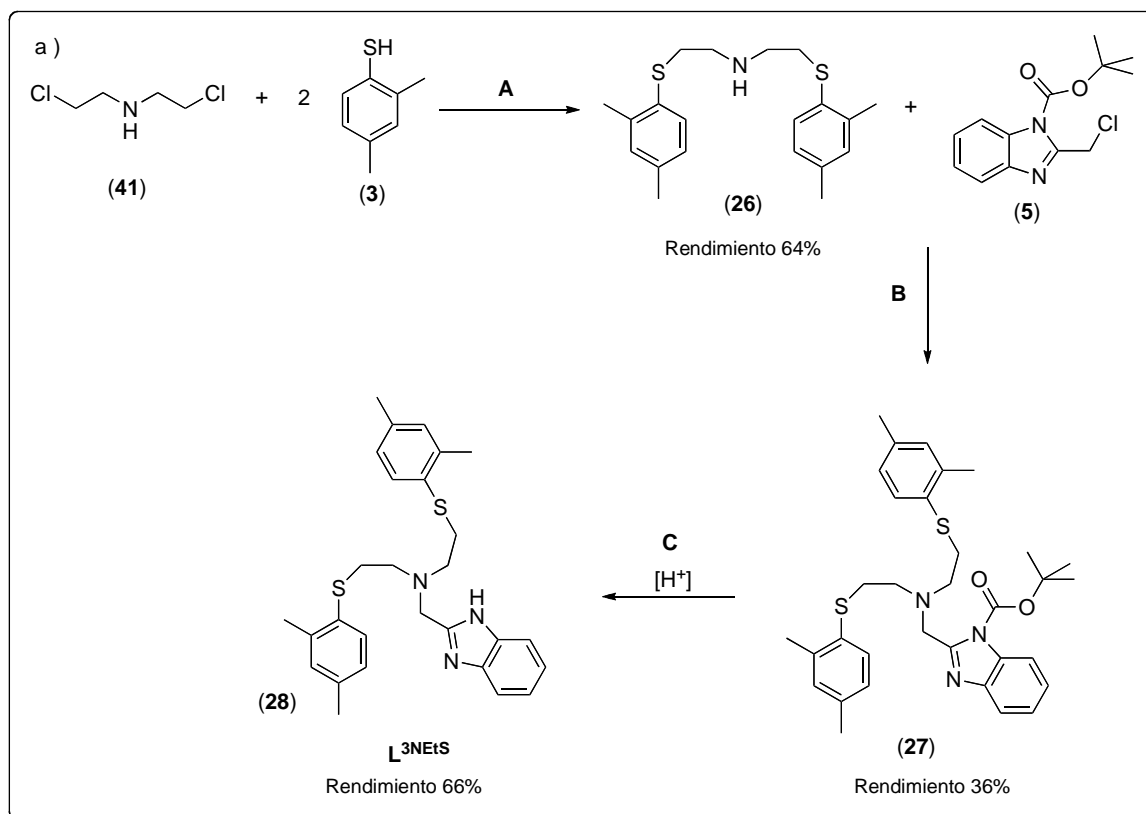


Figura 23. Estructura de los ligantes L^{3NEtS} y L^{4NEtS} .

El Esquema 9 muestra la síntesis del ligante L^{3NEtS} , la cual se desarrolla primeramente mediante la condensación de un equivalente de bis(2-cloroetil)amina (**41**) con dos equivalentes de 2,4-dimetilbencenotiol (**3**). Esta reacción generó la bis[2-(2,4-dimetilfeniltio)etil]amina que es una amina secundaria que contiene dos grupos tioéteres aromáticos (**26**). Posteriormente, se realizó la condensación de **26** con un equivalente de 1-terbutoxicarbonil-2-clorometilbencimidazol (**5**). Finalmente, se desprotegió el ligante en medio ácido para generar L^{3NEtS} como se muestra en la Esquema 9C.



Esquema 9. Esquema de la síntesis de L^{3NEtS}.

La Figura 24 muestra el espectro de RMN ¹H del compuesto L^{3NEtS}, donde se observan las señales características de los sistemas aromáticos del tioéter, y del bencimidazol en la región entre δ 6.80 y 7.70 ppm, adicionalmente se observa la señal del NH en δ 4.87 ppm, las señales de grupos metileno puente entre 4.0 y 2.80 ppm; por último las señales de los metilos unidos al anillo aromático del tioéter aparecen alrededor de δ 2.00 ppm.

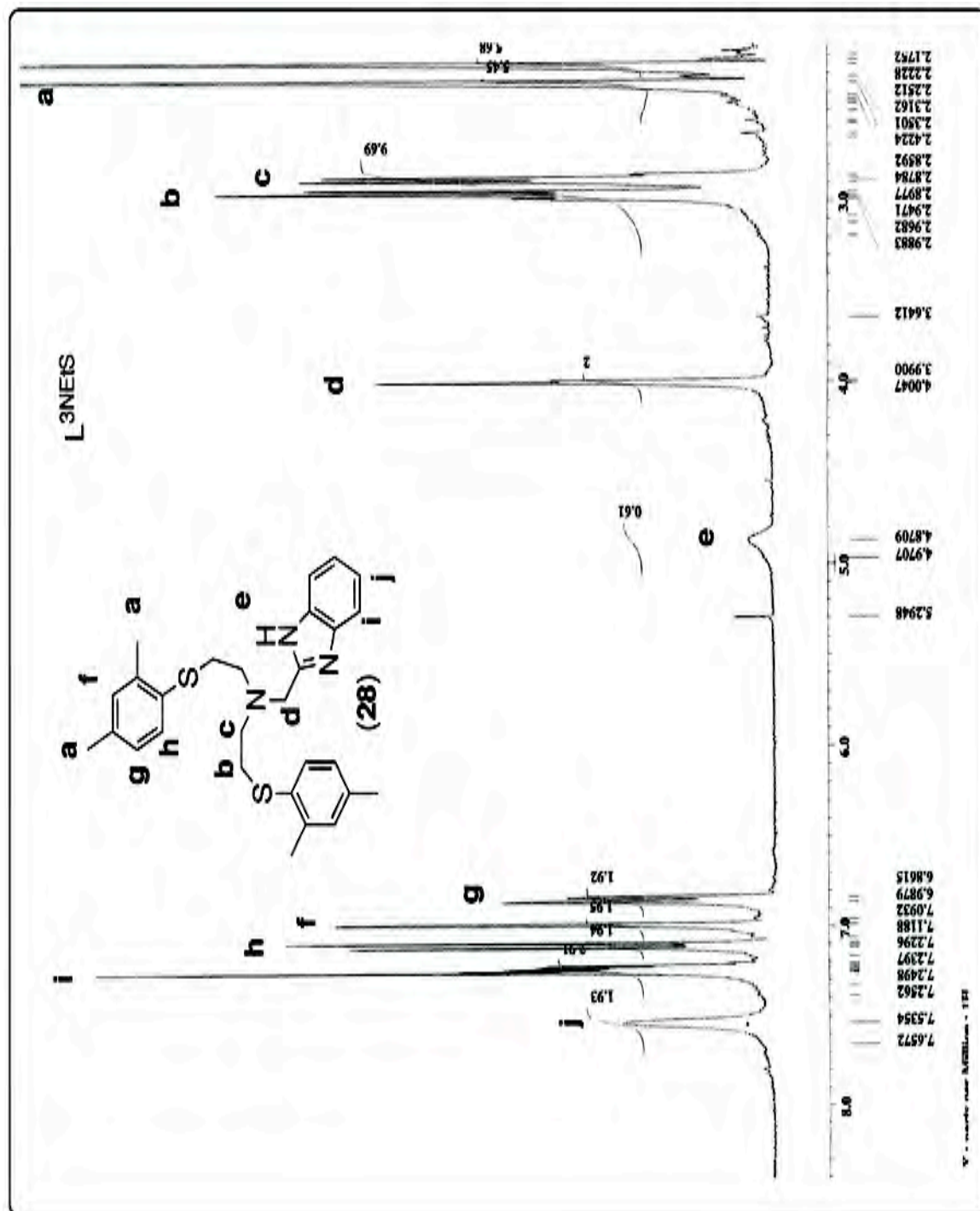


Figura 24. Espectro de RMN ¹H de L³NETS en CD₃CN.

Síntesis de L^{4NEtS}

La síntesis de L^{4NEtS} es análoga a la planteada para L^{3NEtS}. Consiste en la condensación de un equivalente de (N-benciloxycarbonil)-2-aminoetil-*p*-toluensulfonato y un equivalente del 2,4-dimetilbencenotiol (**3**), para obtener el 2-(2,4-dimetilfeniltio)etilamina. La etilamina se hace reaccionar con 2 equivalentes de **5** y obtener así la bis(1-terbutoxicarbonil-2-metilbencimidazolil)-(2,4-dimetilfeniltioetil)amina (L^{4NEtS}-BOC). Posteriormente el compuesto se desprotege en medio ácido para obtener L^{4NEtS} (**29**), como lo reportado por el grupo de investigación³⁵.

Síntesis de complejos de Cu(I)

La síntesis de complejos de Cu(I) se llevó a cabo con los ligantes L^{2ArtBu}, L^{3NMe} y L^{3NEtS}. La síntesis de los complejos se realizó en todos los casos inicialmente con [Cu(CH₃CN)₄]ClO₄, debido a que el ión perclorato no interviene en la primera esfera de coordinación del ión cobre, permitiendo que exista un intercambio del CH₃CN por los ligantes donadores en el proceso de formación del complejo. La síntesis de los complejos de Cu(I) consiste en disolver previamente y por separado tanto los ligantes como la sal de cobre en acetonitrilo anhidro. Se mezclan los compuestos y el sistema resultante se mantiene en agitación, después de lo cual la mezcla de reacción se concentra, filtra y cristaliza. Debido a que el cobre(I) sufre de oxidación al aire, las reacciones se realizaron en caja de guantes y/o por técnicas de Schlenk bajo atmósfera de nitrógeno.

Las técnicas de caracterización a las cuales se sometieron los complejos fueron RMN ¹H y ¹³C, espectroscopía IR, y espectrometría de masas. Por ejemplo, el complejo [CuL^{2ArtBu}]⁺ presenta las señales características de L^{2ArtBu} en el espectro de RMN ¹H con un ligero desplazamiento a campo bajo. La espectrometría de masas presenta el ión molecular del complejo catiónico en m/z = 657 [CuL^{2ArtBu}]⁺. Con la finalidad de obtener cristales adecuados para la difracción de rayos X, se realizó la síntesis del complejo partiendo de L^{2ArtBu} y CuI. El espectro de masas del compuesto obtenido a partir de la sal de CuI presenta un pico en m/z = 1251 que se atribuye a la especie [(L^{2ArtBu})₂Cu]⁺. El complejo fue cristalizado en el grupo espacial monoclinico P2₁/c; la estructura en estado sólido muestra que se trata de un compuesto dimérico de Cu (Figura 25) en donde el ión yoduro funge como un ligante puente entre los dos átomos de cobre, con ángulos S-Cu-S de 90° y S-Cu-I de 112°. La geometría del complejo es la de un tetraedro distorsionado³⁶ con distancias de enlace Cu-S y Cu-I de 2.33 y 2.62 Å respectivamente. La distancia entre los átomos de cobre es de 2.58 Å, lo cual es considerablemente más corta que la suma de sus radios de van der Waals de 2.80 Å; este tipo de interacciones Cu(I)⋯Cu(I) son comunes en complejos que presentan yoduros puente. El análisis con el programa Mercury no reveló interacciones intermoleculares por efecto de apilamiento entre las molécula.

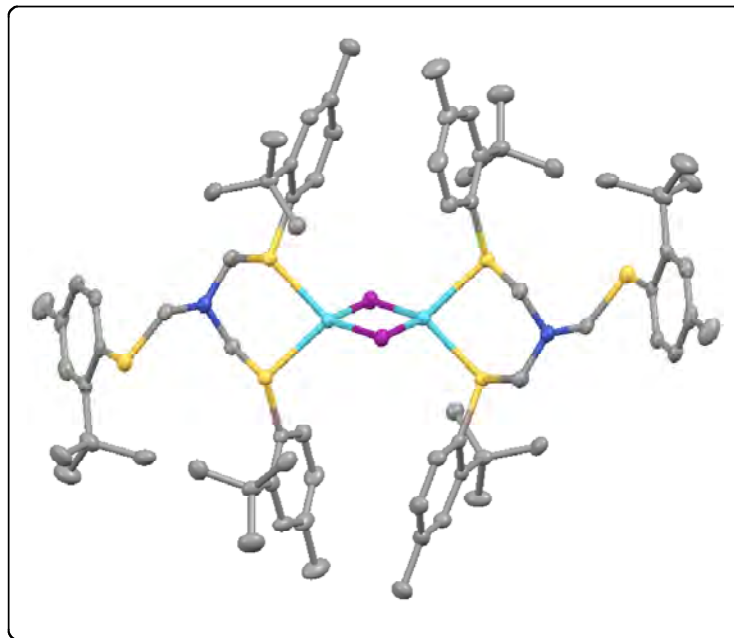


Figura 25. Ortep al 50% de probabilidad de $[\text{CuL}^{2\text{ArtBu}}]_2$, los átomos de hidrógeno fueron omitidos para mayor claridad. Los colores gris, azul, amarillo, morado y azul claro denotan átomos de C, N, S, I y Cu respectivamente.

La coordinación de solo dos grupos tioéter a cada ión de cobre en el complejo $[\text{CuL}^{2\text{ArtBu}}]_2$ permite suponer que el impedimento estérico generado por el grupo terbutilo en la posición 2 del anillo aromático evita la formación de un complejo monomérico con el ligante tridentado.

En el caso del complejo de cobre (I) con el ligante $\text{L}^{3\text{NMe}}$, la espectrometría de masas por electrospray (ESI) presenta dos picos en 524.5 m/z y 985.7 m/z que se atribuyen a las especies $[\text{CuL}^{3\text{NMe}}]^+$ y $[\text{Cu}(\text{L}^{3\text{NMe}})_2]^+$ respectivamente (Figura 26). La espectroscopía de RMN ^1H del complejo de $[\text{CuL}^{3\text{NMe}}]^+$ presenta las señales características de $\text{L}^{3\text{NMe}}$ salvo un ligero desplazamiento de los grupos metileno puente entre los átomos de azufre en el tioéter y la amina terciaria de 0.12 ppm, y de 0.10 ppm para el puente entre la amina terciaria y el bencimidazol. Estos desplazamientos a campo bajo se deben al efecto inductivo generado por la coordinación del ión Cu^+ al ligante, que causan una desprotección de los protones en los grupos donadores (Figura 27); este tipo de comportamiento es común en sistemas análogos con ligantes piridilo y/o tioéter^{26a}.

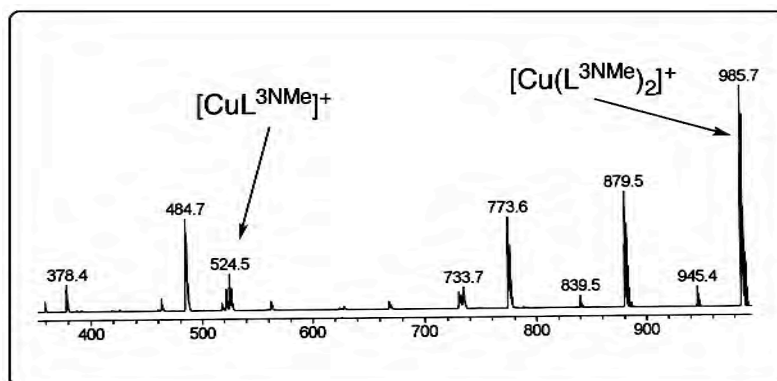


Figura 26. Espectro de masas por electrospray de del $[\text{CuL}^{3\text{NMe}}]\text{ClO}_4$.

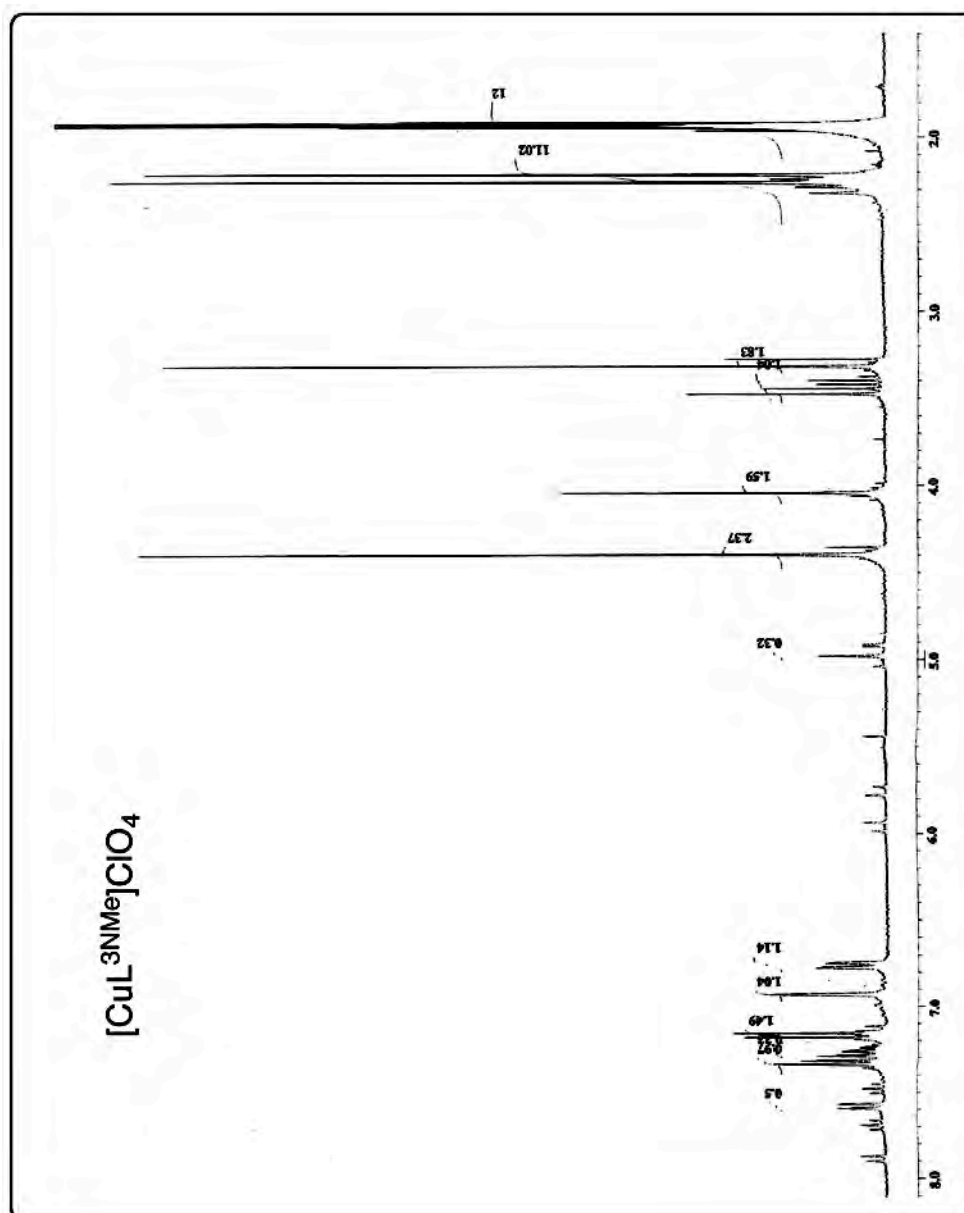


Figura 27. Espectro de RMN ^1H de $[\text{CuL}^{3\text{NMe}}]\text{ClO}_4$.

El ligante L^{3NEtS} también fue sometido a una reacción de complejación con CuI con la finalidad de obtener una estructura cristalina. El espectro de masas que se muestra en la Figura 28 del producto de la reacción de L^{3NEtS} y CuI muestra una señal correspondiente a $[CuL^{3NEtS}]^+$ en $m/z = 538$. Sin embargo, no fue posible obtener cristales adecuados para la difracción de rayos X, aun empleando el contraíón yoduro.

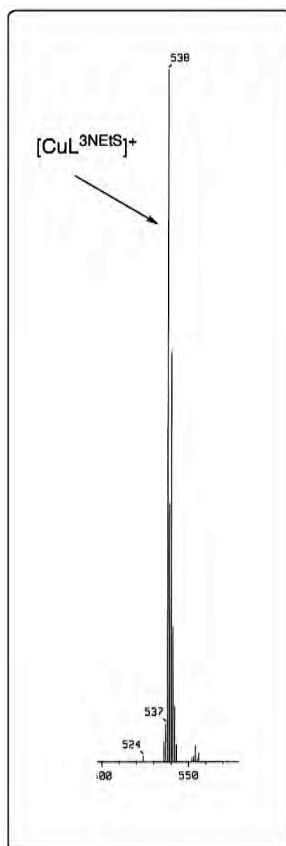


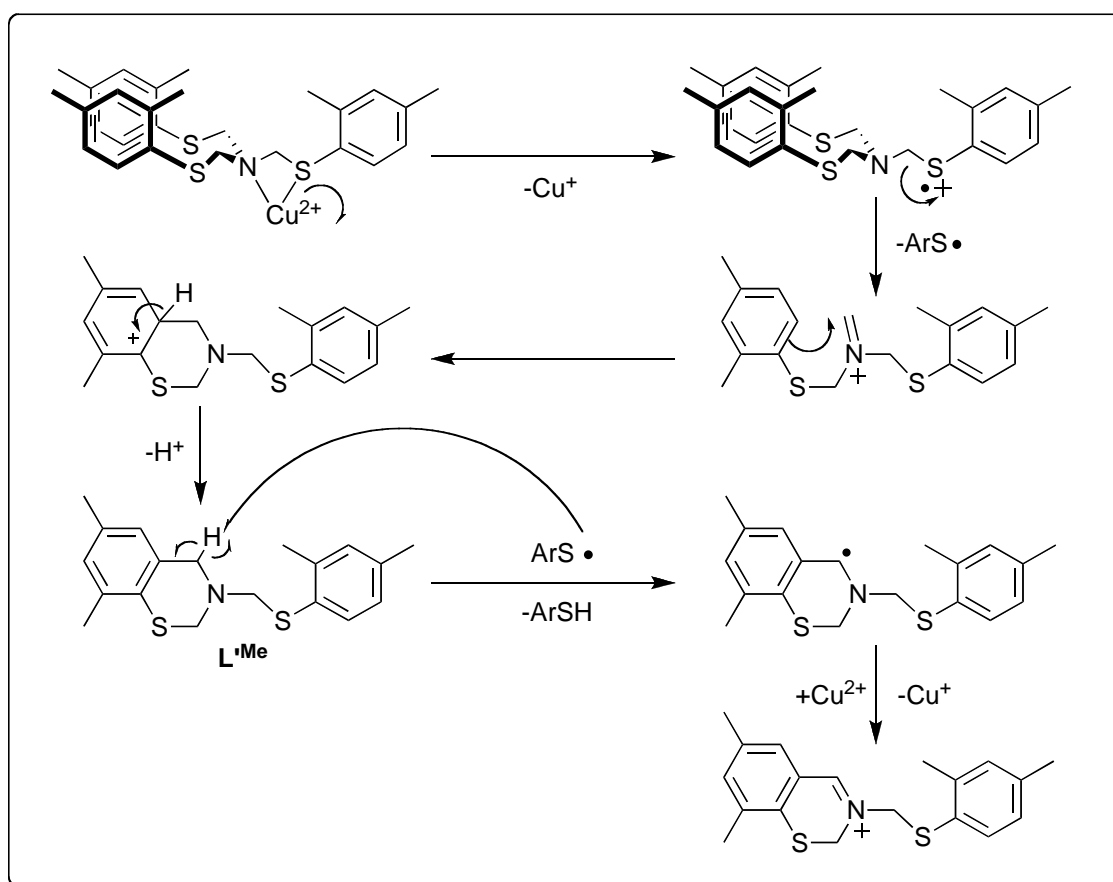
Figura 28. Espectro de masas por electrospray de $[CuL^{3NEtS}]^+$ con el patrón isotópico característico de cobre.

Interacción de ligantes con Cu(II)

La interacción de los ligantes L^{2ArTBu} , L^{3NMe} y L^{3NEtS} con Cu(II) se realizó en todos los casos con $[Cu(H_2O)_6](ClO_4)_2$. Las reacciones de ligantes con Cu(II) consistieron en disolver previamente y por separado tanto los ligantes como la sal de cobre en acetonitrilo. Se mezclan los compuestos y el sistema resultante se mantiene en agitación, después de lo cual la mezcla de reacción se concentra, filtra y si es posible cristaliza. Las técnicas de caracterización a las cuales se sometieron los productos de reacción fueron RMN 1H , espectroscopía IR, y espectrometría de masas.

La reacción del ligante L^{2ArTBu} con la sal $[Cu(H_2O)_6](ClO_4)_2$ trae consigo la oxidación del ligante y la reducción de $Cu(II)$ a $Cu(I)$. Este comportamiento observado para la reacción es análogo a la del ligante L^{1ArMe} , de donde se aisló la sal de iminio como producto de oxidación del ligante. El producto de descomposición de L^{1ArMe} fue caracterizado por difracción de rayos X y la espectrometría de masas y RMN 1H mostraron señales de la formación de compuesto disulfuro **37** como uno de los productos de oxidación del ligante, previamente reportado por el grupos de investigación³¹.

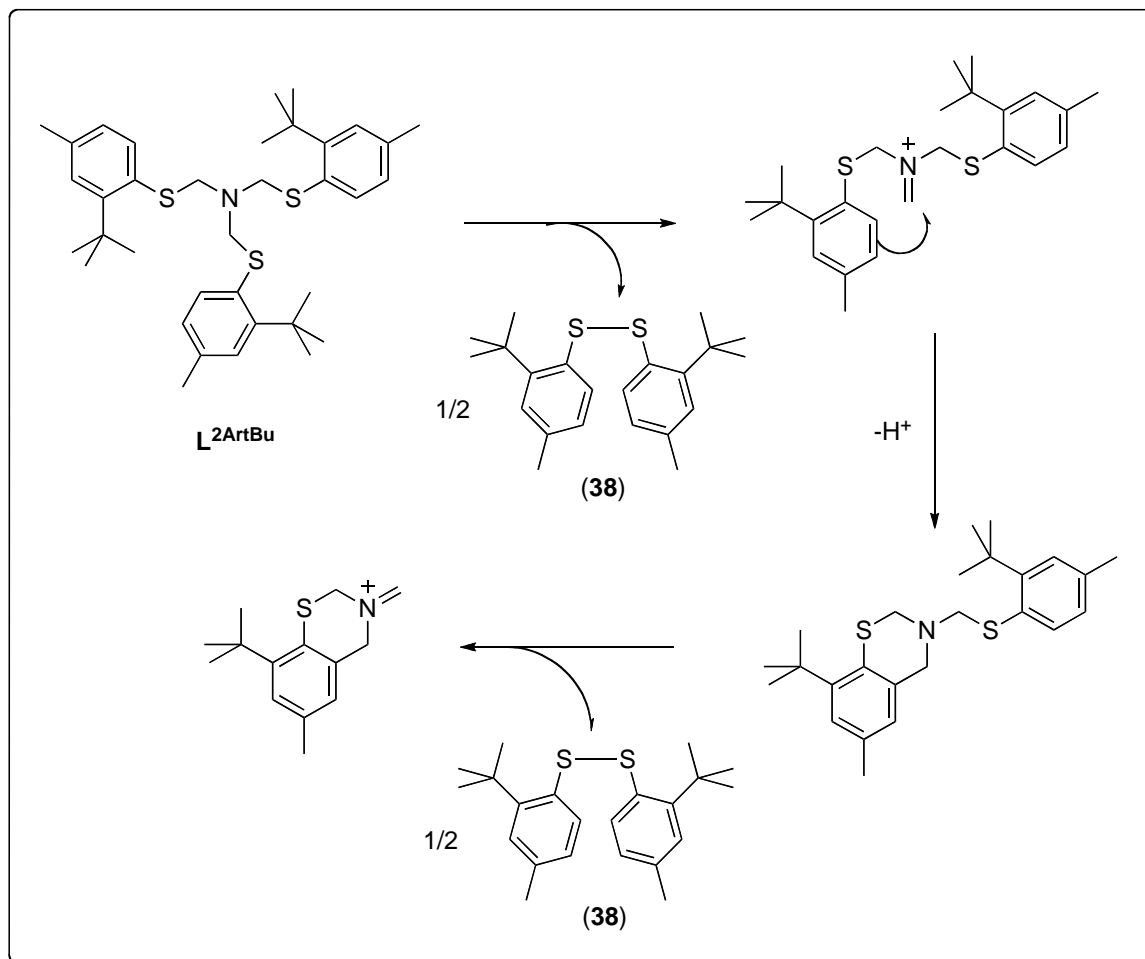
Estos resultados permitieron la elucidación del mecanismo de descomposición de L^{1ArMe} en presencia de $Cu(II)$, el cual se muestra en el Esquema 10. Primeramente, ocurre la formación de un radical catión sobre uno de los átomos de azufre en la molécula. Posteriormente, se propone la generación de una especie iminio, la cual participa en una reacción tipo Mannich intramolecular para generar el heterociclo.



Esquema 10. Esquema del mecanismo de descomposición de L^{1ArMe} por efecto del ion $Cu(II)$.

El análisis de la reacción de oxidación de L^{2ArTBu} por la sal de $Cu(II)$ por espectrometría de masas revela la presencia de una señal en 234 m/z que se asigna al heterociclo producto de la descomposición, el cual es análogo al obtenido en la oxidación de L^{1ArMe} . Adicionalmente el análisis por RMN 1H indica

la formación del compuesto disulfuro **38**³⁶. Estos resultados permitieron plantear la ruta en proceso de oxidación de L^{2ArBu} análoga a la del L^{1ArMe} , Esquema 11. En contraste con lo reportado para la oxidación de L^{1ArMe} con Cu(II), no se observa la formación de un elace C-C en el producto de reacción. Sin embargo, la formación del heterociclo podría ocurrir mediante un ataque tipo Mannich de uno de los grupos electroactivos N-CH₂-S, a la posición *orto* del imino-tioéter generado como se observa en el Esquema 11 .



Esquema 11. Esquema de la ruta de oxidación de L^{2ArBu} por efecto del ión $Cu(II)$.

Al igual que en los casos anteriores, la reacción del ligante L^{3NMe} con $[Cu(H_2O)_6](ClO_4)_2$ resulta en la descomposición del ligante y la reducción del cobre $Cu(II)$ a $Cu(I)$. La Figura 29 muestra los espectros de RMN 1H obtenidos en presencia de 0, 0.5, 1, 1.5 y 2 equivalentes de $Cu(II)$. Las señales marcadas con cuadro indican la formación de los compuestos **35** y **37** como producto de la oxidación, así como el tiol **3**. Tomando en cuenta la interacción de $Cu(II)$ con L^{3NMe} , es de esperar que no se observe un ensachamiento de las señales del RMN por efecto del $Cu(II)$ en el intervalo de 0 a 10 ppm debido a que los valores de desplazamientos químicos probablemente se encuentran fuera de ese rango.

Los subproductos que sí son detectados satisfactoriamente por RMN ^1H , probablemente interactúan débilmente con el ión Cu(II) en disolución, permitiendo así la asignación de las señales correspondientes.

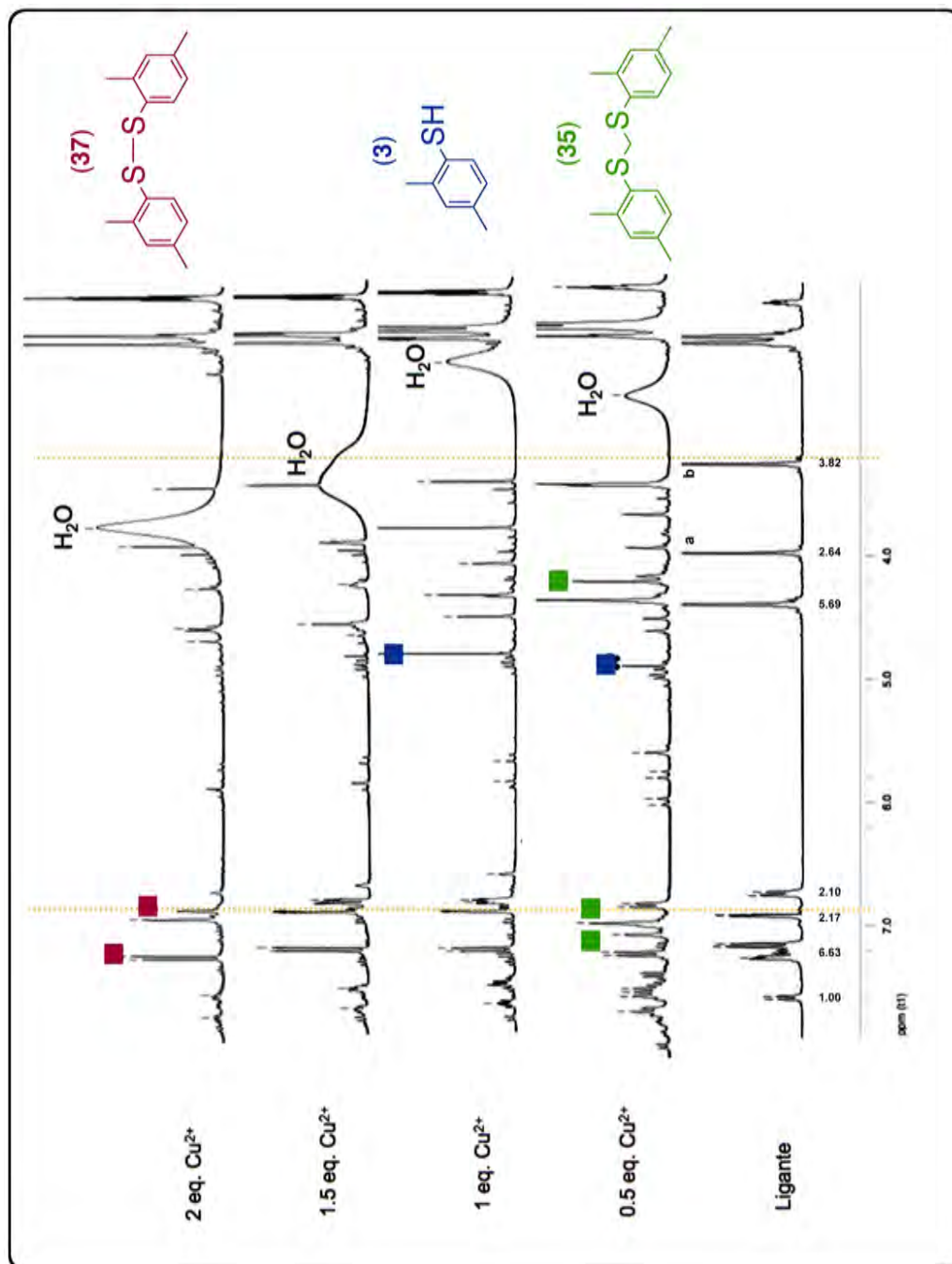


Figura 29. Espectros de RMN ^1H de $\text{L}^{3\text{NMe}}$ en presencia de distintas cantidades de Cu(II) .

Además de la evidencia espectroscópica, la reacción de oxidación del ligante $L^{3\text{NMe}}$ con Cu(II) arrojó cristales adecuados para la difracción de rayos X del compuesto **31**. Como se puede ver en la Figura 30a, los dos fragmentos bencimidazol se apilan uno sobre otro, probablemente debido a las interacciones π - π que se encuentran a una distancia de 3.23 Å entre los centroides de los anillos heterocíclicos de 5 miembros, y de 4.10 Å para los centroides de los anillos bencénicos de 6 miembros. En la estructura extendida, existe también un apilamiento entre los anillos de 5 y 6 miembros de moléculas adyacentes a una distancia de 3.63 Å, como se muestra en la Figura 30b³⁷.

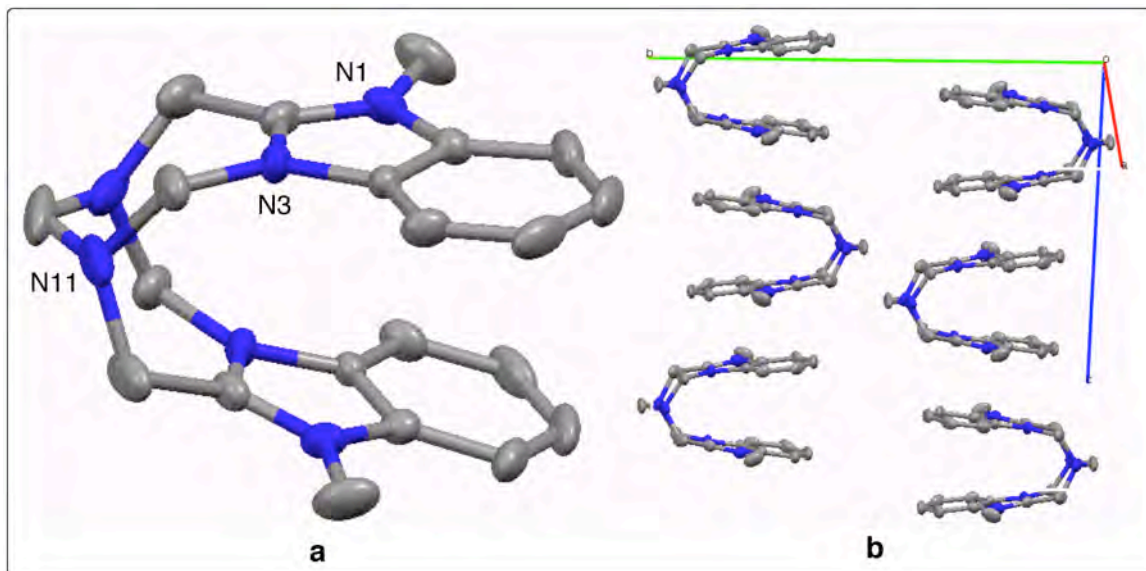
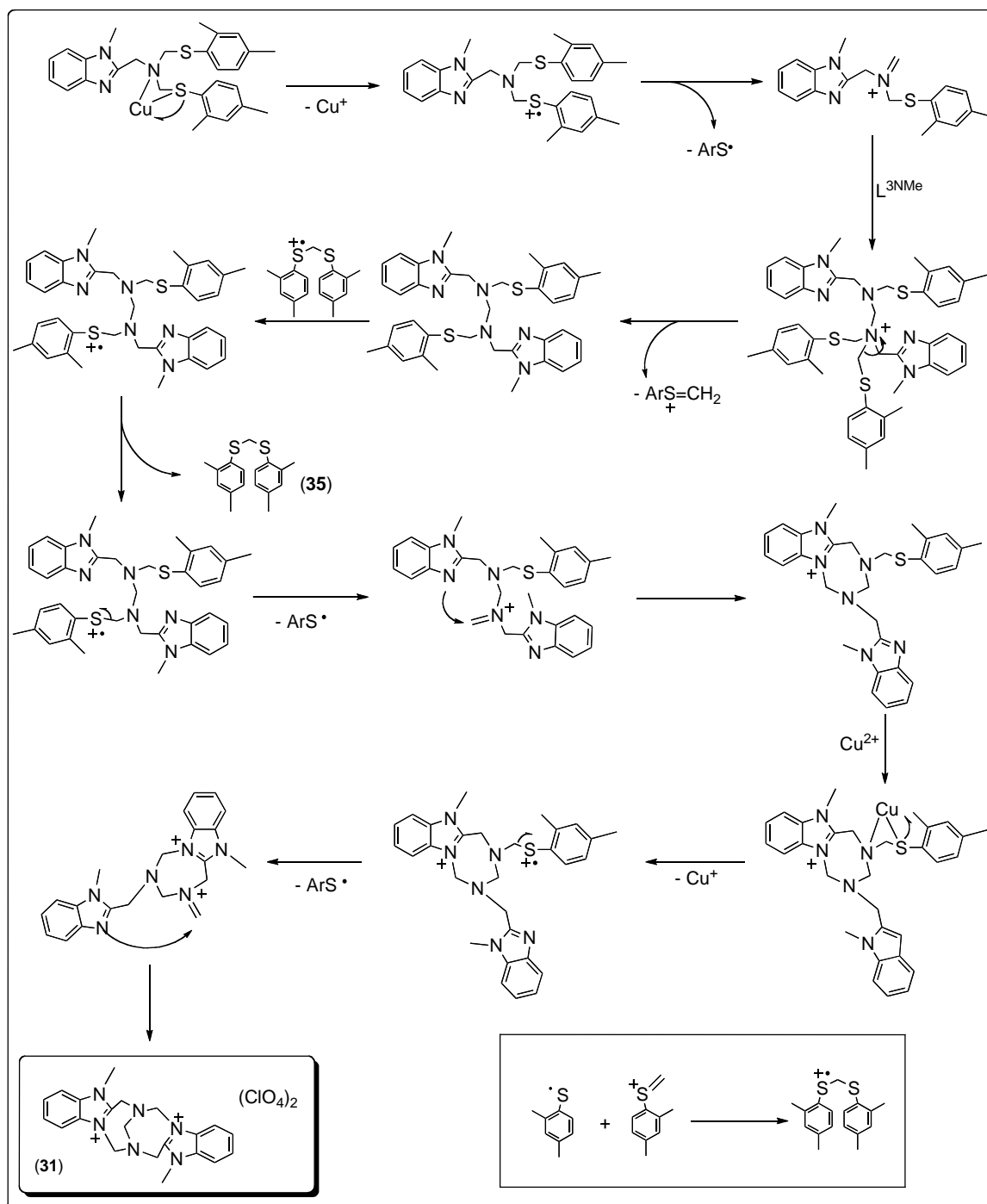


Figura 30. a) Diagrama Mercury del fragmento dicatiónico del compuesto **31** (los aniones perclorato y una molécula de acetonitrilo se omiten para mayor claridad); b) Apilamiento de los dicaciones a lo largo del eje cristalográfico *c*.

Los resultados espectroscópicos y el mecanismo antes planteado para $L^{1\text{ArMe}}$ y $L^{2\text{ArtBu}}$ permiten proponer el mecanismo para la oxidación de $L^{3\text{NMe}}$ que se muestra en el Esquema 12. Al igual que en los casos de los ligantes $L^{1\text{ArMe}}$ y $L^{2\text{ArtBu}}$, al ocurrir la reducción de Cu(II) a Cu(I) se forma un radical catión sobre el átomo de S y se forma un ión iminio al desprenderse un radical ArS^\bullet del ligante. Esta especie iminio es atacada por otra molécula de $L^{3\text{NMe}}$, la cual pierde al catión $\text{ArS}=\text{CH}_2^+$. Las especies ArS^\bullet y $\text{ArS}=\text{CH}_2^+$ se combinan para formar el radical catión $[\text{ArS}-\text{CH}_2-\text{SAr}]^{\bullet+}$, el cual promueve la formación de otro radical catión sobre un átomo de S de la molécula de origen y otro grupo iminio. El grupo iminio es atacado intramolecularmente por el nitrógeno 3 del bencimidazol formando un heterociclo de 7 miembros. Posteriormente la molécula en presencia de otro ión Cu(II) genera una nueva especie radical catión sobre el compuesto que culmina en la generación de la especie **31** que es un heterobisnitrógeno (Esquema 12).



Esquema 12. Esquema del mecanismo de reacción propuesto para la formación de productos aislados de la reacción de $\text{Cu}(\text{II})$ y $\text{L}^{3\text{NMe}}$.

Analizando el proceso de oxidación de los ligantes L^{1ArMe} , L^{2ArBu} y L^{3NMe} al agregar Cu(II), se plantea que la reactividad se debe a la estabilidad que genera el nitrógeno central del compuesto aminotripodal, a los cationes iminio obtenidos. Tomando en cuenta las características de los ligantes L^{1ArMe} , L^{2ArBu} y L^{3NMe} se espera que al aumentar en un grupo metileno el brazo del ligante (L^{3NEtS} y L^{4NEtS}) del grupo tioéter se puedan aislar los complejos correspondientes de Cu(II) al impedir la formación de radicales ArS^{\bullet} y la consiguiente formación de especies iminio estables $R_2N=CH_2^+$.

Complejo de Cu(II) con L^{3NEtS}

La interacción de L^{3NEtS} con Cu(II) se realizó con la sal $[Cu(H_2O)_6](ClO_4)_2$. La reacción consistió en disolver previamente y por separado tanto el ligante como la sal de cobre en acetonitrilo. Se mezclaron los compuestos y el sistema se mantuvo en agitación, después de lo cual la mezcla de reacción se concentra, filtra y cristaliza. El producto se sometió a pruebas de espectroscopía RPE, IR y espectrometría de masas.

El complejo generado de la reacción de L^{3NEtS} y $[Cu(H_2O)_6](ClO_4)_2$ fue caracterizado inicialmente por espectroscopía IR, donde se observan las bandas características del ligante en 1599, 1475 y 1452 cm^{-1} , así como una señal en 1088 cm^{-1} asignado a la vibración Cl-O del perclorato. Adicionalmente, la espectroscopía de RPE (Figura 31) consiste de una señal isotrópica con $g = 2.085$ a temperatura ambiente y una constante de acoplamiento al núcleo del cobre de $A = 324$ Gauss, mientras que a 77 K se observan una señal con $g_{||} = 2.085$ así como $A_{||} = 314$ y $g_{\perp} = 2.070$. Estas señales proporcionan evidencia de la formación de un sistema con geometría cercana a una bipirámide trigonal, de manera análoga a lo reportado por Nishida y Takahashi⁹. En dicho trabajo, la presencia de ligantes tripodales alrededor de Cu(II) genera espectros de RPE inusuales, con acoplamiento hiperfino que va desde 4 hasta 9 líneas en el mismo intervalo observado para el complejo $[Cu(II)L^{3NEtS}]^{2+}$. Las posiciones ecuatoriales de la bipirámide deben estar definidas por los nitrógenos donadores de los bencimidazoles y el azufre del tioéter, mientras que el nitrógeno de la amina terciaria y probablemente uno de los átomos de oxígeno de una molécula de H_2O o del ión perclorato actúan como ligantes axiales alrededor del cobre.

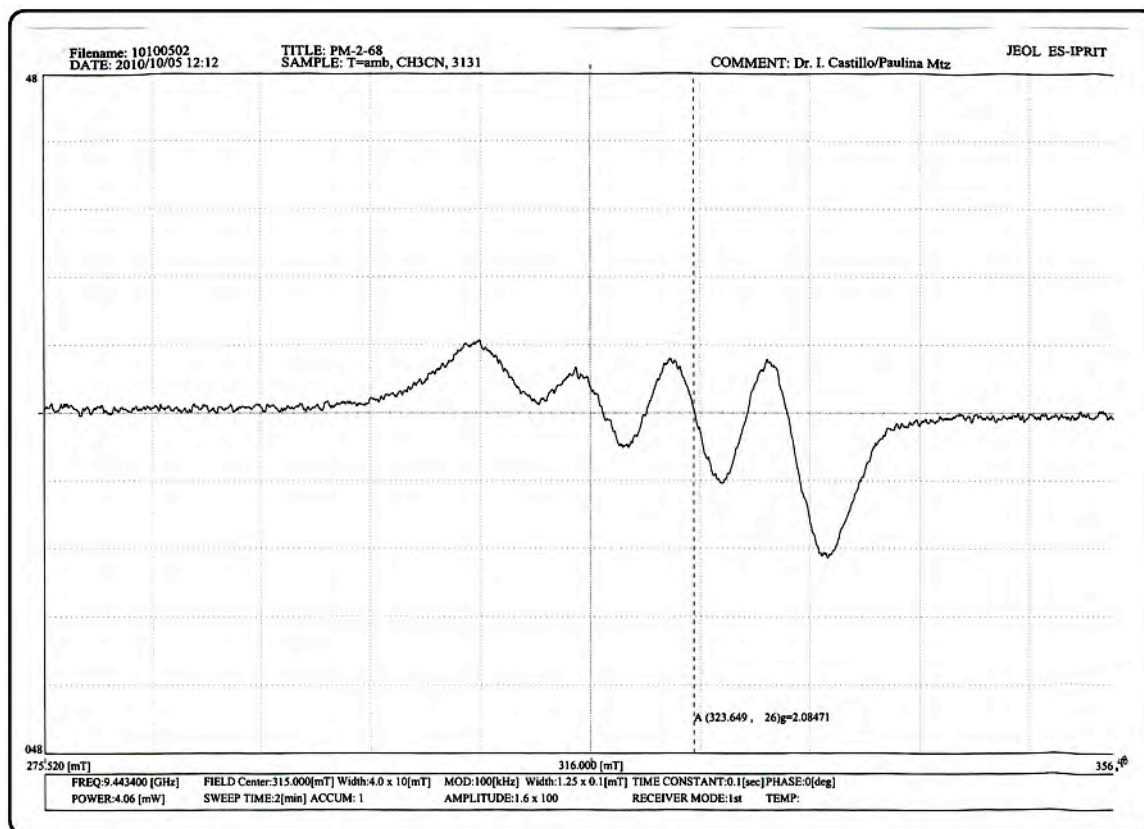


Figura 31. Espectro de RPE del complejo $[\text{CuL}^{3\text{NEtS}}](\text{ClO}_4)_2$ a temperatura ambiente.

De forma congruente con lo esperado para el ligante $\text{L}^{3\text{NEtS}}$, la reacción de Cu(II) y $\text{L}^{3\text{NEtS}}$ no presenta un proceso oxidativo sobre el ligante, contrario a lo observado para $\text{L}^{1\text{ArMe}}$, $\text{L}^{2\text{ArtBu}}$ y $\text{L}^{3\text{NMe}}$ en la reacción análoga.

Estudio voltamperométrico de ligantes y complejos

Con la finalidad de conocer los procesos de oxidación y reducción presentes en los complejos y ligantes se realizaron estudios electroquímicos. Los compuestos estudiados comprenden los ligantes $\text{L}^{2\text{ArtBu}}$, $\text{L}^{3\text{NMe}}$, $\text{L}^{3\text{NEtS}}$ y $\text{L}^{4\text{NEtS}}$ así como sus complejos de cobre(I). Los estudios se realizaron utilizando la técnica de voltamperometría cíclica. Las determinaciones se llevaron a cabo a una concentración de 1 mM en una solución de acetonitrilo y a una velocidad de 100 mV/s. Los potenciales se obtuvieron con el par ferricinio/ferroceno (Fc^+/Fc) como referencia. Debido a que tanto los ligantes como los complejos presentan varias señales de oxidación, y que en algunos casos la oxidación del ligante en el complejo ocurre antes que la del cobre en el mismo, fue necesario asignar inequívocamente cada uno de los procesos oxidativos. Por lo anterior, el estudio

voltamperométrico comprende los barridos en sentido anódico y catódico así como el estudio de los potenciales de inversión para cada ligante y su complejo.

El ligante L^{2ArTBu} presenta cinco procesos oxidativos identificados como I^{pa} , II^{pa} , III^{pa} , IV^{pa} y V^{pa} con potenciales de pico anódicos de (E^{pa}) a 650, 1040, 1420, 1610, y 1960 mV respectivamente. El complejo de Cu(I) con el L^{2ArTBu} presenta un proceso oxidativo no reversible, con E^{pa} a 924 mV (Figura 31), lo cual se confirma con el estudio de potenciales de inversión para este complejo.

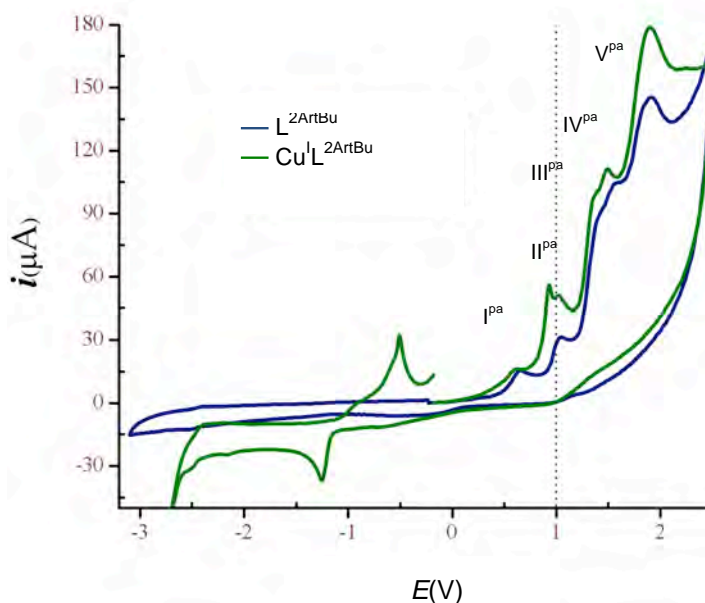


Figura 32. Voltamperogramas de ligante L^{2ArTBu} y $[CuL^{2ArTBu}]^+$.

Por su parte el ligante L^{3NMe} presenta cinco procesos oxidativos identificados como I^{pa} , II^{pa} , III^{pa} , IV^{pa} y V^{pa} con E^{pa} a 558, 895, 1110, 1543, y 1790 mV respectivamente. El complejo de cobre (I) correspondiente, al igual que L^{2ArTBu} y L^{1ArMe} , presenta un proceso oxidativo no reversible, lo cual se confirmó con el estudio de potenciales de inversión para este complejo, con un E^{pa} en 761 mV para el par Cu(II)/Cu(I) (*) (Figura 32).

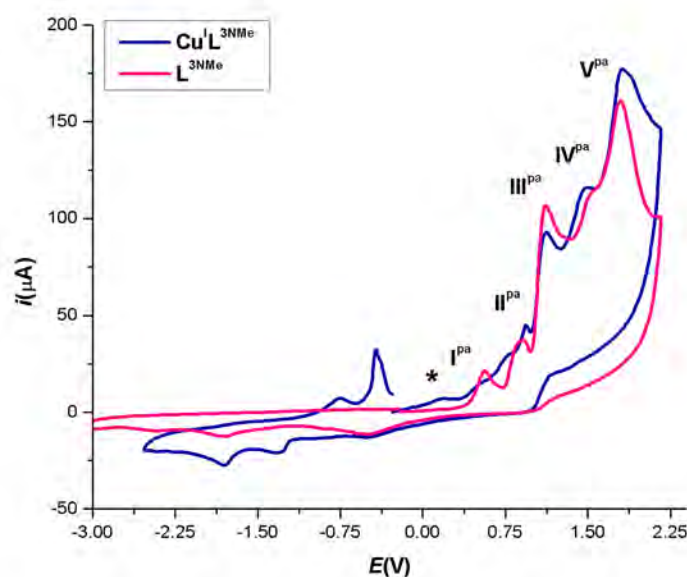


Figura 33. Voltamperogramas de L^{3NMe} y $[CuL^{3NMe}]^+$.

Con respecto a los ligantes con cadena hidrocarbonada larga, el ligante L^{3NEtS} presenta cuatro procesos oxidativos identificados como I^{pa} , II^{pa} , III^{pa} y IV^{pa} con E^{pa} en 670, 908, 1236 y 1802 mV respectivamente, referenciados con respecto al par Fc^+/Fc . El complejo de cobre (I) con el ligante L^{3NEtS} , a diferencia de los descritos anteriormente, presenta un proceso oxidativo reversible con E^{pa} en 180 mV (*) (Figura 34).

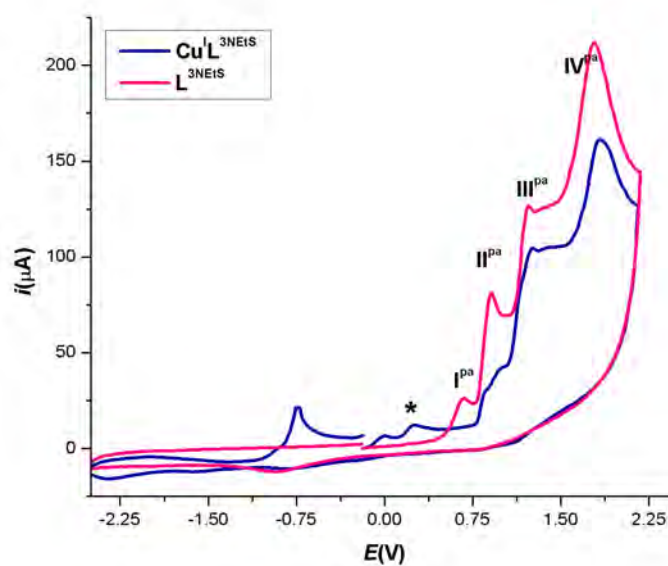


Figura 34. Voltamperograma de L^{3NEtS} y $[CuL^{3NEtS}]^+$.

El ligante L^{4NEtS} presenta cinco procesos oxidativos identificados como I^{pa} , II^{pa} , III^{pa} , IV^{pa} y V^{pa} con valores de E^{pa} a 208, 841, 1003, 1155 y 1870 mV respectivamente. El complejo de cobre (I) con el ligante L^{4NEtS} presenta, al igual que en el caso del ligante L^{3NEtS} con dos metilenos entre la amina terciaria y el tioéter, un proceso oxidativo reversible con E^{pa} a -60 mV (*) (Figura 34).

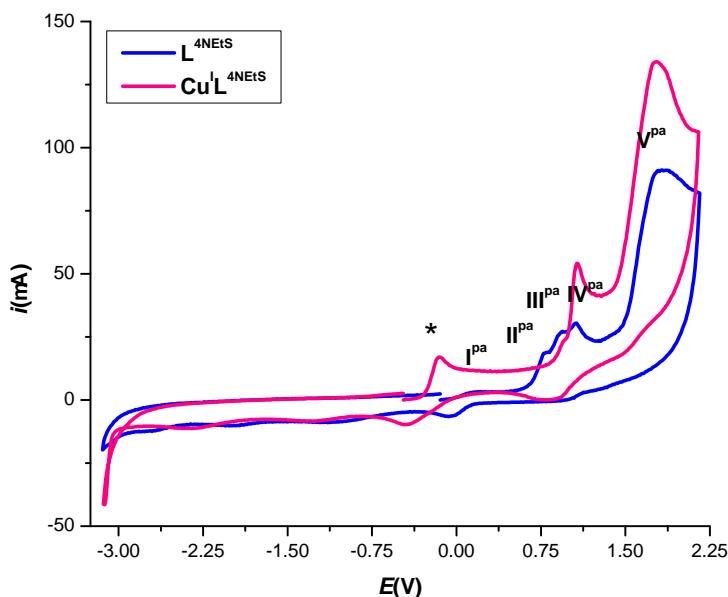


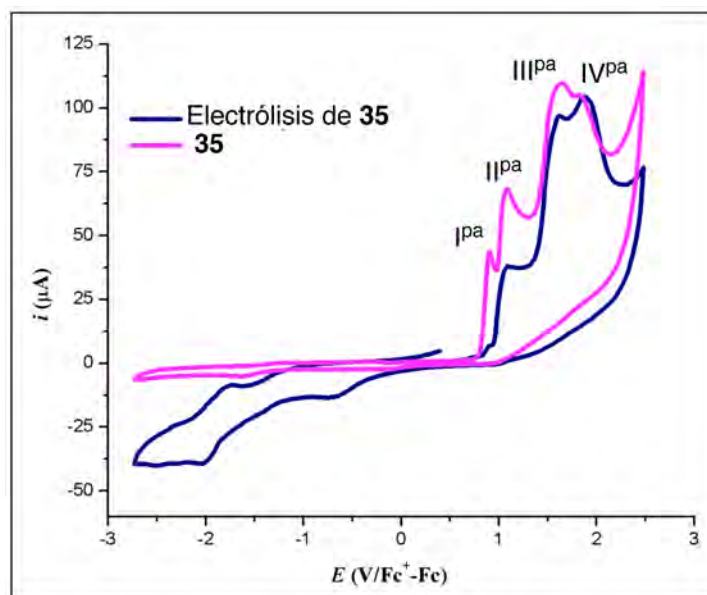
Figura 35. Voltamperograma de L^{4NEtS} y $[CuL^{4NEtS}]^+$.

Los resultados de la oxidación que presentan los ligantes L^{2ArtBu} y L^{3NMe} frente a $Cu(II)$, se ven reflejados en los valores obtenidos del estudio voltamperométrico del potencial redox de dichos complejos de $Cu(I)$. En ellos se observa que en un proceso oxidativo el potencial de oxidación de los ligantes en el complejo está en aproximadamente 200 mV, por debajo del potencial de pico anódico de la oxidación de los complejos de $Cu(I)$, como se observa en la Tabla 7. Este resultado sugiere que la oxidación del ligante en el complejo ocurre con mayor facilidad que sobre el ión cuproso. Sin embargo, para L^{3NEtS} se observa que la oxidación del cobre en el complejo (*) ocurre a un valor de potencial que es aproximadamente 500 mV menor que el valor correspondiente a la oxidación del ligante en el complejo (Tabla 7). Este resultado es consistente con la estabilidad observada de los complejos de $Cu(II)$ con el ligante L^{3NEtS} .

Tabla 7. Potenciales de oxidación y reducción de complejos y ligantes.

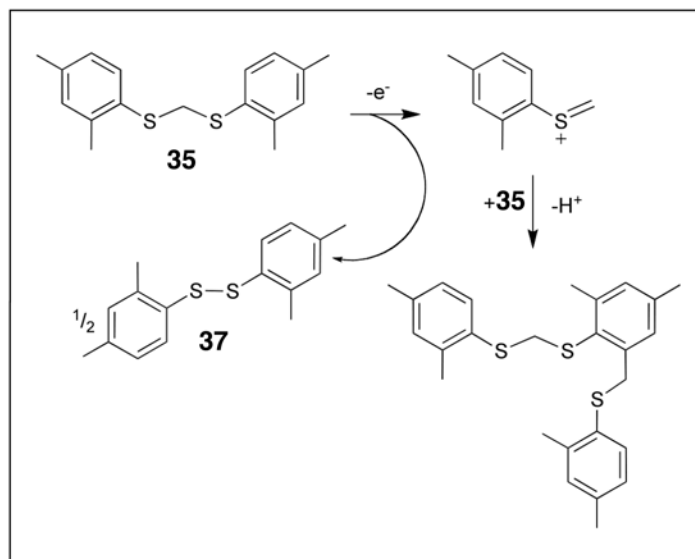
Compuesto	Potenciales de pico anódico					
	Cu(I)/Cu(II)	I ^{pa}	II ^{pa}	III ^{pa}	IV ^{pa}	V ^{pa}
L ^{2ArtBu}	924	650	1040	1420	1611	1960
L ^{3NMe}	761	558	895	1110	1543	1790
L ^{3NETS}	180	670	908	1236	1802	-----
L ^{4NETS}	60	208	841	1003	1155	1870

Con la finalidad de estudiar la reactividad de los sistemas S-CH₂-N frente a un proceso oxidativo, se realizaron oxidaciones controladas del ligante L^{2ArtBu} así como de los compuestos **35** y **36** que presentan sistemas S-CH₂-S. Para ello se realizó la electrólisis del ligante en el primer potencial de pico anódico. Los productos de la oxidación electroquímica se caracterizaron por pruebas de espectroscopía RMN ¹H y espectrometría de masas. La Figura 35 muestra los voltamperogramas del compuesto **35** antes y después de la electrólisis, donde se confirma la desaparición de la primera señal de oxidación al llevarse a cabo la electrólisis del compuesto **35**.

Figura 36. Voltamperogramas del compuesto **35** antes y después de la electrólisis.

De los resultados espectroscópicos y voltamperométricos de las oxidaciones controladas se observó que el proceso oxidativo requiere de al menos un electrón para llevarse a cabo, que el producto de la oxidación es la formación de la especie disulfuro **37** para el compuesto **35** y el **38** para el compuesto **36**. También se concluyó que los sistemas S-CH₂-S presentan un mayor potencial de oxidación que los grupos S-CH₂-N. Por todo lo anterior se propuso un mecanismo de oxidación mediante la generación química (por efecto de Cu²⁺) o electroquímica (potencial impuesto por electrodo) del ión carbosulfonio [2,4-

$\text{Me}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{S}=\text{CH}_2]^+$ (Esquema 13). La Tabla 8 contiene los valores de las señales de oxidación de los diferentes compuestos comprendidos en los estudios de oxidación controlada.



Esquema 13. Mecanismo propuesto para la oxidación de **35**.

Tabla 8. Tabla de potenciales de pico anódico de los compuestos $\text{L}^{2\text{ArtBu}}$, **35** y **36** en V vs Fc^+/Fc .

Compuesto	I ^{pa}	II ^{pa}	III ^{pa}	IV ^{pa}	V ^{pa}
$\text{L}^{1\text{ArtMe}}$	0.56 ^(a)	---	---	---	---
$\text{L}^{2\text{ArtBu}}$	0.65	1.04	1.42	1.61	1.96
35	0.92	1.08	1.63	2.02	---
36	0.95	1.53	1.92	---	---

(a) Valor obtenido de la referencia 31.

Modelado teórico de complejos de cobre

Los sistemas estudiados computacionalmente en el proyecto se muestran en la Figura 37 e incluyen a los ligantes L^{1ArMe} , L^{3NMe} , L^{3NEtS} , L^{4NEtS} además del compuesto L^{4NMe} que no pudo ser aislado así como L^{5NMe} , L^{5NEtS} y L^{1NEtS} para fines comparativos. Los ligantes considerados contienen grupos bencimidazoles y tioéteres aromáticos y permiten hacer un análisis de las propiedades de óxido-reductoras de los complejos de Cu. Este análisis está en función del número y tipo de átomos donadores en la proporción $N^T N_{3-n} S_n$ donde N^T , N y S denotan a nitrógenos de la amina terciaria y del bencimidazol, al S del tioéter y n puede ser 0, 1, 2 o 3.

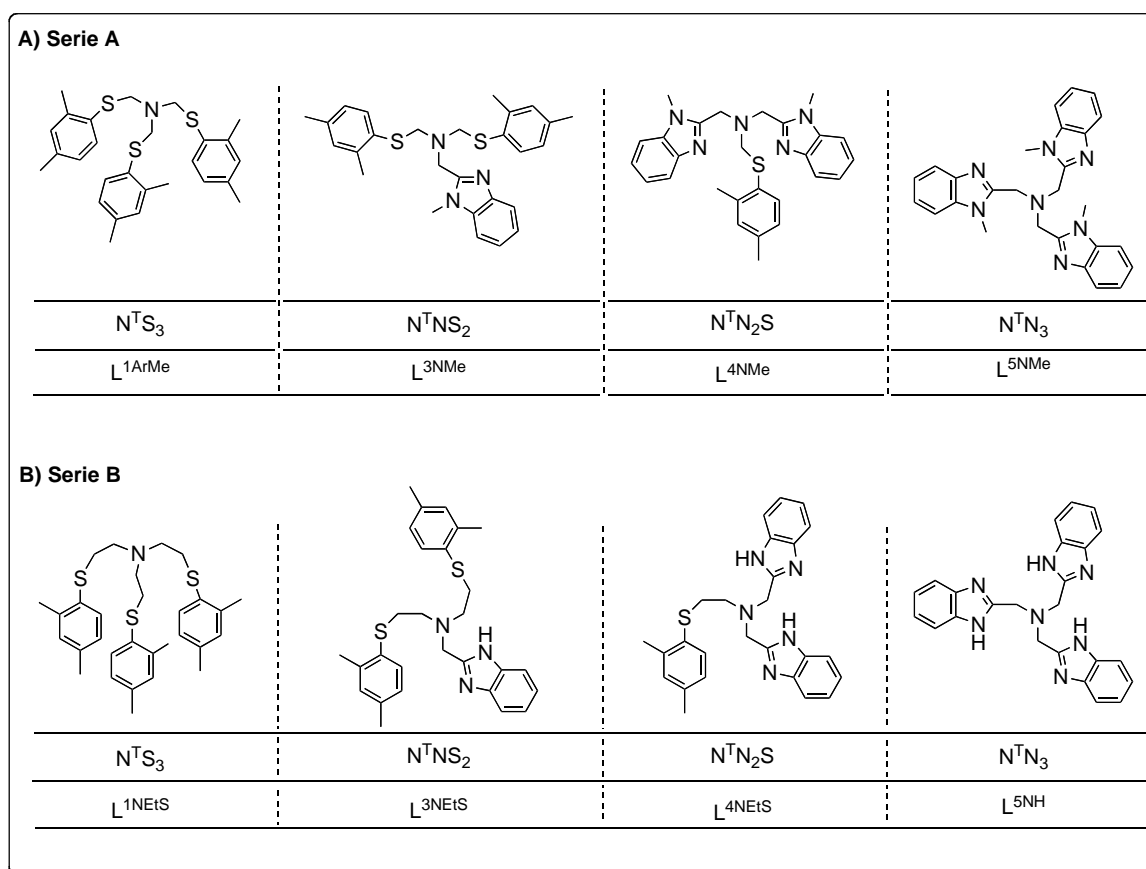


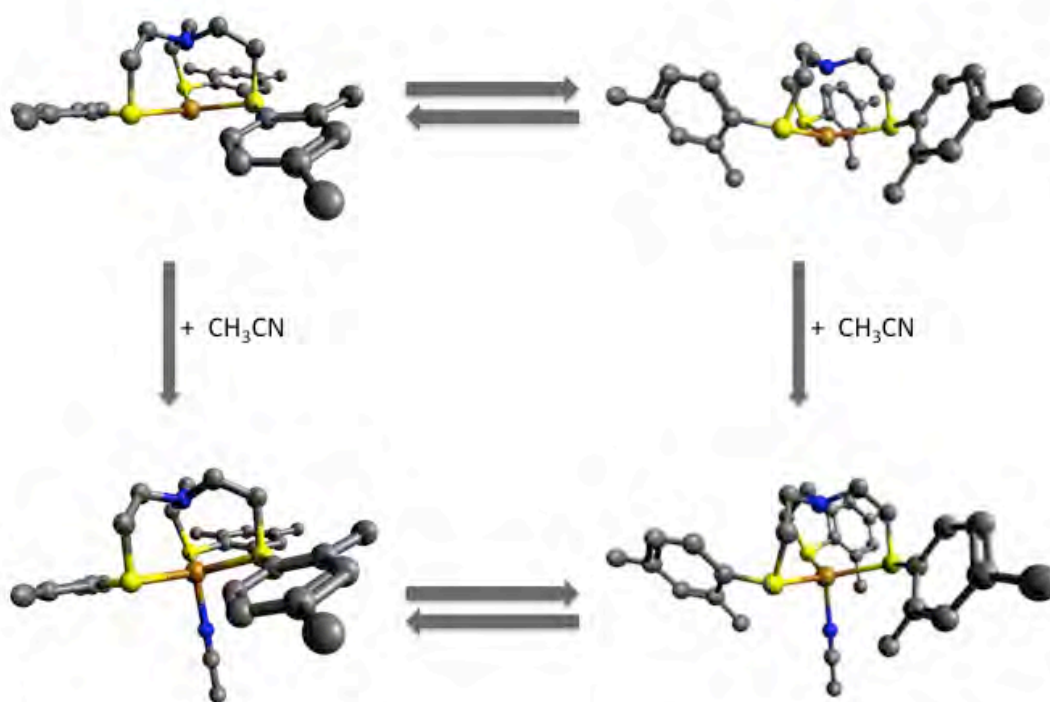
Figura 37. Familia de Ligantes tripodales (A) Serie A, (B) Serie B.

Los ligantes y complejos se agruparon de acuerdo a sus características estructurales en dos series: los ligantes de la serie A tienen un solo grupo metileno que une al nitrógeno de la amina terciaria con los tioéteres aromáticos, mientras que los compuestos de la serie B tienen un grupo metileno extra. Además, los ligantes de la serie A tienen un grupo metilo unido a uno de los

nitrógenos del heterociclo aromático, dado que la metodología de síntesis requería la protección con dicho grupo sustituyente.

Modelado de complejos de Cu(I)

Las geometrías de los complejos $[\text{CuL}^n(\text{NCCH}_3)]^+$ y $[\text{CuL}^n]^+$ fueron optimizadas haciendo uso de la Teoría de los Funcionales de la Densidad (TFD). Con el objetivo de acotar el estudio se consideraron dos conformaciones límite en disolución. Aunque la existencia de otros conformeros es posible, se consideró que la relevancia energética no sería tan importante como la interacción de la molécula de disolvente en la esfera de coordinación^{38,39} (Esquema 14).



Esquema 14. Esquema del complejo $\text{L}^{1\text{NEtS}}$ con y sin acetonitrilo coordinado y sus conformeros. Los átomos de hidrógeno se omiten para mayor claridad.

Una vez optimizada la geometría para todos los complejos y sus conformeros, se evaluó el efecto del disolvente (acetonitrilo) modelándolo como un continuo dieléctrico (PCM). Finalmente, se obtuvieron las energías asociadas al proceso de la unión de una molécula de acetonitrilo (ΔE_{Coord}) de acuerdo con la expresión $\Delta E_{\text{Coord}} = E_{[\text{CuL}^n(\text{NCCH}_3)]^+} - (E_{\text{CH}_3\text{CN}} + E_{[\text{CuL}^n]})$, donde $E_{\text{CH}_3\text{CN}}$ y $E_{[\text{CuL}^n]}$ representan la energía del acetonitrilo y el complejo de cobre por separado. Los resultados correspondientes se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9. Cambio en la energía asociado al proceso de coordinación de una molécula de acetonitrilo para los complejos de Cu(I) en fase gas y en solución (valores en kcal/mol).

	Fase gas	PCM
Ligante	ΔE_{Coord}	ΔE_{Coord}
L ^{1ArMe}	-26.60	-17.48
L ^{3NMe}	-22.88	-19.71
L ^{4NMe}	-16.45	-13.49
L ^{5NMe}	-12.77	-10.43
L ^{1NETS}	-11.86	-9.91
L ^{3NETS}	-12.14	-10.26
L ^{4NETS}	-13.69	-10.66
L ^{5NH}	-13.61	-10.20

Los cálculos predicen una inclusión energéticamente favorable de una molécula de acetonitrilo en la esfera de coordinación tanto en fase gaseosa como en disolución para cada uno de los complejos. La energía asociada a la coordinación de acetonitrilo va desde -9.91 hasta -26.60 kcal/mol como se ilustra en la Tabla 9. Adicionalmente, se observa una clara tendencia en fase gas para los complejos de la serie A, donde se presenta una energía más favorable para los sistemas con mayor número de átomos de azufre en el complejo de Cu(I).

La Tabla 10 muestra los parámetros geométricos relevantes de los conformeros más estables de los complejos de Cu(I) que incluyen acetonitrilo en su esfera de coordinación. En estos cálculos se considera el disolvente de manera implícita a través de un modelo continuo. Aún cuando no existe una tendencia bien definida para los complejos de la serie A, en los complejos de la serie B se presenta una competencia entre los átomos de N de la amina terciaria y del acetonitrilo por el ión cobre. A medida que la distancia entre el cobre y el N de la amina terciaria aumenta a lo largo de la familia de complejos, la longitud del enlace Cu-NCCH₃ disminuye, poniendo al descubierto el efecto trans entre ambos donadores.

Tabla 10. Distancias y ángulos de enlace en complejos de Cu(I) con acetonitrilo coordinado.

Ligante	Cu-N _T	Cu-S	Cu-N _{Bz}	Cu-N _{NCMe}
L ^{1ArMe}	3.12	2.46	-----	2.01
L ^{3NMe}	3.10	2.48	2.07	2.01
L ^{4NMe}	2.57	3.77	2.06	1.98
L ^{5NMe}	2.73	-----	2.16	2.06
L ^{1NETS}	2.50	2.51		2.17
L ^{3NETS}	2.72	2.52	2.08	2.12
L ^{4NETS}	2.88	2.61	2.10	2.07
L ^{5NH}	2.83	-----	2.16	2.06

Los valores Cu-N^T, Cu-N_{Bz} y Cu-N_{NCMe} se refieren a la distancia del ión cobre a los nitrógenos de la amina terciaria, del bencimidazol y del acetonitrilo respectivamente. Cu-S denota la distancia entre los átomos de cobre y azufre. Todas las distancias están expresadas en Å y los ángulos en grados.

Con la finalidad de conocer la distribución de cargas sobre algunos átomos en la molécula se realizó el análisis de las cargas atómicas (NPA). Los resultados de los complejos de Cu(I) se muestran en la Tabla 11. Dichos resultados conservan una tendencia normal en la distribución de la carga sobre las moléculas. El valor menor a 1 en la carga sobre el átomo de Cu, es reflejo de la deslocalización electrónica en el complejo.

Tabla 11. Tabla de cargas atómicas (q) en complejos de Cu(I) con acetonitrilo coordinado.

Ligante	q(Cu)	q(S)	q(N _T)	q(N _{Bz})	q(N _{CNMe})
L ^{1ArMe}	0.77	0.13	-0.47	-----	-0.50
L ^{3NMe}	0.81	0.13	-0.48	-0.64	-0.50
L ^{4NMe}	0.85	0.26	-0.53	-0.63	-0.50
L ^{5NMe}	0.88	-----	-0.50	-0.60	-0.48
L ^{1NEtS}	0.77	0.18	-0.56	-----	-0.47
L ^{3NEtS}	0.81	0.19	-0.53	-0.63	-0.48
L ^{4NEtS}	0.85	0.21	-0.51	-0.62	-0.49
L ^{5NH}	0.88	-----	-0.50	-0.60	-0.49

N^T, N_{Bz} y N_{CNMe} denotan los nitrógenos de la amina terciaria, bencimidazol y acetonitrilo, respectivamente.

En lo que respecta a las geometrías de los complejos calculadas con SHAPE³⁸, se encontró que los complejos con los ligantes L^{1ArMe}, L^{3NMe}, L^{3NEtS}, L^{4NEtS}, L^{5NMe} y L^{5NH} mantienen en geometría tetraédrica (T_d), lo que es esperado para un complejo de cobre (I). Sin embargo, para el complejo de Cu(I) con el ligante L^{4NMe} se observa una geometría trigonal (T), que corresponde a la coordinación de los dos grupos nitrogenados de los dos bencimidazoles y una molécula de acetonitrilo, dejando fuera de la esfera de coordinación el grupo tioéter. Esto se debe posiblemente al impedimento estérico generado por los dos bencimidazoles coordinados al cobre y a que la cadena hidrocarbonada corta no permite un arreglo estable del tioéter en la esfera de coordinación. Esto sin embargo parece favorecer la coordinación del acetonitrilo.

El complejo [CuL^{1NEtS}(NCCH₃)]⁺ tiene un aumento en el número de coordinación debido a que todos los grupos donadores disponibles en la molécula (nitrógeno de amina terciaria y los tres grupos tioéter) están coordinados al ión Cu, así como también la molécula de acetonitrilo. Este complejo con el ligante L^{1NEtS} presenta una geometría de bipirámide trigonal (BPT). Aunque típicamente los complejos de cobre(I) presentan geometría tetraédrica, se conoce que el número de coordinación esta ligado al impedimento estérico generado entre los ligantes en la esfera de coordinación y al carácter donador de dichos ligantes.

En el caso de complejos con ligantes tripodales ricos en átomos de azufre, que generan anillos de 5 miembros con el cobre, se ha observado el número de coordinación de 5^{6a}. Los cálculos de las geometrías de los complejos permite

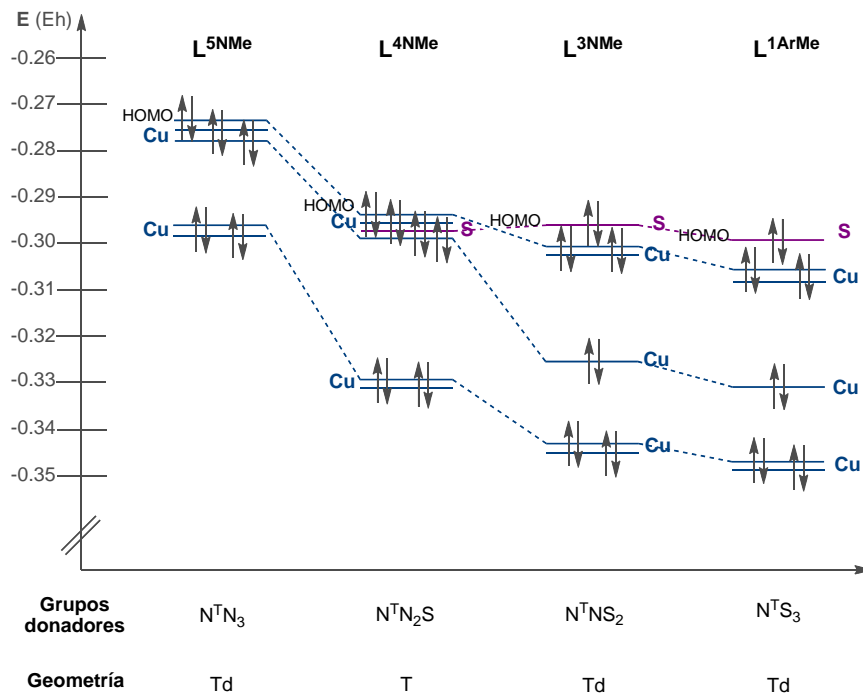
suponer que el aumento de la cadena hidrocarbonada entre la amina terciaria y el tioéter en la serie B confiere mayor flexibilidad a los complejos, permitiendo la coordinación del nitrógeno de la amina tripodal (N^T). Por el contrario, la coordinación de la amina terciaria al Cu en los complejos de la serie A está desfavorecida por la formación de anillos de 4 miembros. La Tabla 12 resume las geometrías de los complejos de Cu(I) con cada uno de los ligantes estudiados.

Tabla 12. Geometrías de complejos de Cu(I), determinadas con el programa SHAPE⁴⁰.

Ligantes	Geometría de complejos de Cu(I)
L^{1ArMe}	T_d
L^{3NMe}	T_d
L^{4NMe}	T
L^{5NMe}	T_d
L^{1NETS}	BPT
L^{3NETS}	T_d
L^{4NETS}	T_d
L^{5NH}	T_d

Una vez que fueron optimizadas las geometrías de los complejos en disolución, se analizaron los orbitales moleculares de frontera de los complejos bajo estudio (Figura 38), en particular aquellos donde los orbitales d del átomo de cobre contribuyen mayoritariamente. Se encontró que en la mayoría de los complejos de Cu(I) el orbital HOMO corresponde a un orbital representativo del cobre. Sin embargo, los complejos con los ligantes L^{1ArMe} y L^{3NMe} constituyen una excepción a este hecho: las principales contribuciones al HOMO en estos complejos provienen de un átomo de azufre en el ligante. Este resultado es congruente con lo observado experimentalmente, en donde la oxidación del ligante en presencia del Cu(II) ocurre mediante la formación de una especie radical catión sobre el azufre del tioéter con la simultánea reducción a Cu(I).

a)



b)

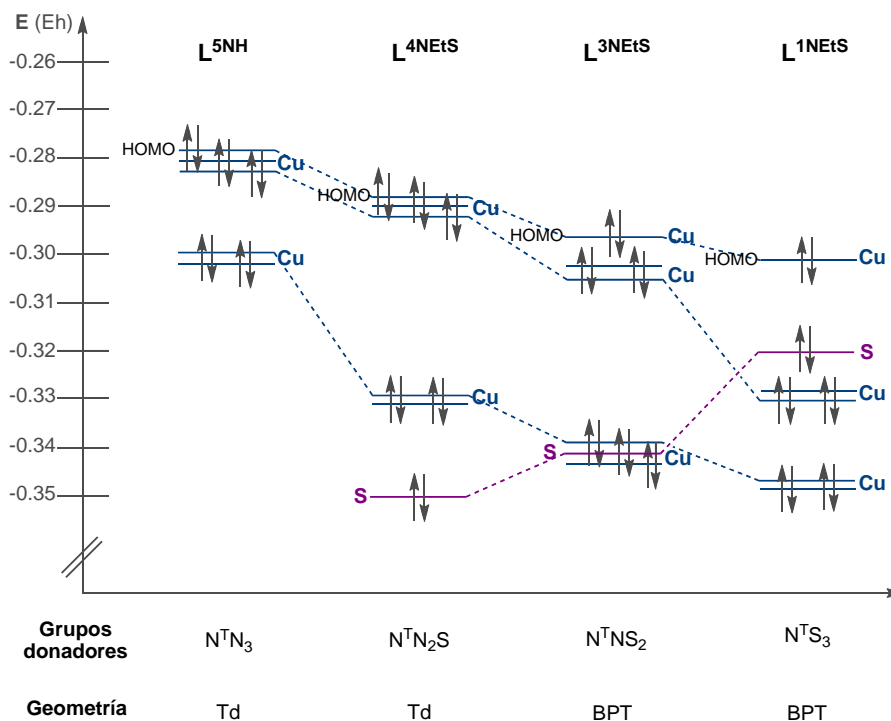


Figura 38. Diagrama de orbitales moleculares de los conformeros más estables de los complejos de Cu(I) con ligantes de la serie A (a) y serie B (b). Los orbitales con mayor contribución tanto de Cu como de S se muestran en azul y violeta respectivamente.

El análisis de los orbitales moleculares HOMO de los complejos de cobre (I) con los ligantes L^{1ArMe} y L^{3NMe} pone al descubierto que, a pesar de que tienen una componente sobre los iones cobre, dichos orbitales se localizan principalmente sobre los grupos tioéter. A su vez, los orbitales con mayor carácter d asignados al cobre, se encuentran en energías relativamente bajas, en algunos casos ligeramente estabilizados debido a un cierto grado de retrodonación π con los grupos tioéter, como se muestra en la Figura 39a.

En el resto de los complejos, los orbitales HOMO está centrados primordialmente sobre el ión metálico, ya que al no contar con la estabilización por retrodonación se encuentran en energías ligeramente más altas que los orbitales no enlazantes con carácter predominante de pares libres sobre el azufre. Las diferencias entre los orbitales HOMO se aprecian claramente entre los complejos de Cu(I) con los ligantes de brazo corto y brazo largo L^{3NMe} y L^{3NEtS} , respectivamente (Figura 39).

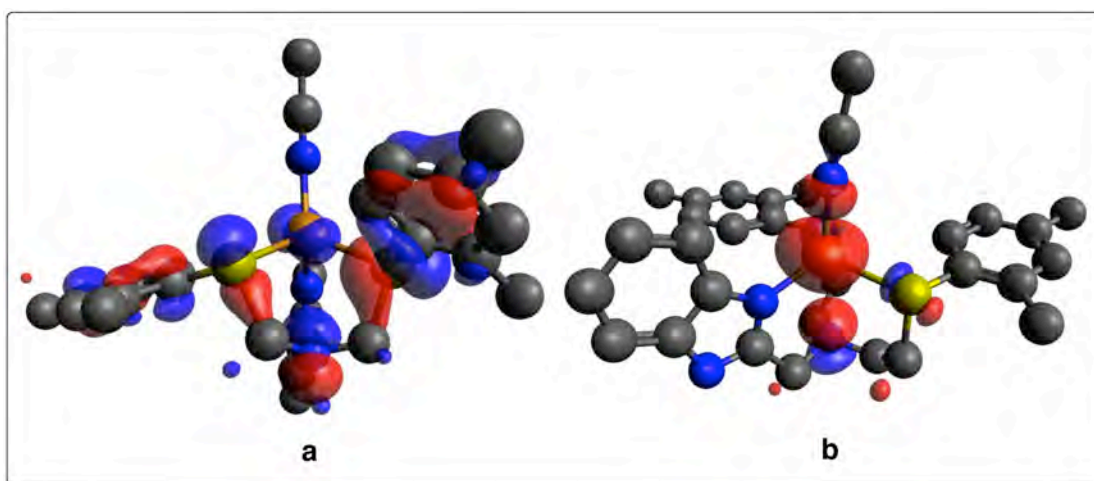
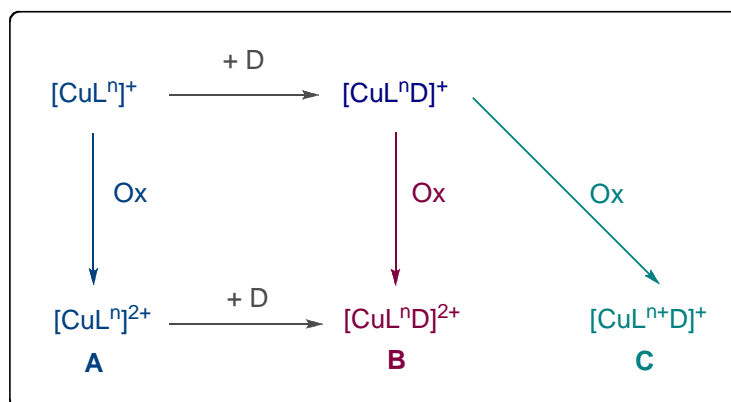


Figura 39. Orbitales HOMO de: a) $[CuL^{3NMe}(NCCH_3)]^+$ con contribución de grupos tioéter; b) $[CuL^{3NEtS}(NCCH_3)]^+$ con carácter de orbital d .

Modelado de complejos de Cu(II)

Debido a la complejidad del proceso redox de los sistemas, se planteó abordar la oxidación en tres tipos de compuestos de Cu, los cuales se esquematizan en el Esquema 15. Las especies A y B, en el Esquema 15 denotan los productos de oxidación de los complejos de Cu(I) en ausencia y presencia de una molécula de acetonitrilo (D) en la esfera de coordinación, respectivamente. Finalmente, la especie C es el producto de la oxidación sobre el ligante, en vez de ocurrir sobre el ión Cu(I).



Esquema 15. Diagrama de posibles rutas de oxidación.

La geometría de las especies A, B y C fue optimizada para cada uno de los ligantes con excepción de las especies C con los ligantes $\text{L}^{5\text{NMe}}$ y $\text{L}^{5\text{NH}}$ en donde se sabe que para estas especies la oxidación siempre recae sobre el cobre. De manera similar que en el análisis de los complejos de Cu(I), los cálculos predicen que la inclusión de una molécula de disolvente (acetonitrilo) es un proceso favorable en términos energéticos con energías de asociación que abarcan desde -23.8 kcal/mol para el complejo con $\text{L}^{4\text{NEtS}}$ hasta -32.6 kcal/mol para el complejo con $\text{L}^{3\text{NMe}}$.

Al igual que con los complejos de Cu(I), se seleccionaron los conformeros más estables y se obtuvieron las distancias y ángulos de enlace que se muestran en la Tabla 13. Los complejos de Cu(II) con los ligantes $\text{L}^{1\text{ArMe}}$, $\text{L}^{3\text{NMe}}$ y $\text{L}^{4\text{NMe}}$ se caracterizan porque uno de los átomos de S está fuera de la esfera de coordinación del Cu, esto por el impedimento estérico por la cercanía del anillo aromático del grupo tioéter, además de la preferencia del Cu(II) por donadores nitrogenados como el acetonitrilo. Además, el nitrógeno de la amina terciaria tampoco está coordinado al ión cúprico en los complejos con los ligantes $\text{L}^{1\text{ArMe}}$ y $\text{L}^{3\text{NMe}}$.

Tabla 13. Distancias y ángulos de complejos de Cu(II) con acetonitrilo coordinado.

Ligante	Cu-N _T	Cu-S	Cu-N _{Bz}	Cu-N _{N_{CM}Me}	ΣS
L ^{1ArMe}	3.59	2.40 4.57	-----	1.97	319.4 104.4
L ^{3NMe}	3.51	2.41 3.85	1.99	1.97	324.4 107.7
L ^{4NMe}	2.13	2.88	2.02	2.03	291.2
L ^{5NMe}	2.13	-----	2.10	2.03	-----
L ^{1NETS}	2.09	2.53	-----	2.01	312.6
L ^{3NETS}	2.12	2.53 2.52	2.10	2.02	309.0 313.5
L ^{4NETS}	2.38	2.59	1.99	2.15	315.8
L ^{5H}	2.15	-----	2.11	2.03	-----

Los valores Cu-N^T, Cu-N_{Bz} y Cu-N_{N_{CM}Me} se refieren a la distancia del ión cobre a los nitrógenos de la amina terciaria, del bencimidazol y del acetonitrilo. Cu-S denota la distancia cobre azufre, mientras que ΣS es la suma de ángulos en torno al azufre. Todas las distancias están expresadas en Å y los ángulos en grados.

El análisis de las cargas atómicas de los complejos de Cu(II) muestra la formación de especies tipo B y C representadas en la Figura 52. Los complejos con los ligantes L^{4NMe}, L^{5NMe} y la serie B, presentan la formación de complejos tipo B (especies donde la oxidación recae sobre el átomo de cobre). Por otro lado, se observa la formación de especies tipo C (especies donde la oxidación recae sobre el ligante) para los ligantes L^{1ArMe} y L^{3NMe}. Esto se ve reflejado en el valor de la carga sobre el S como se muestra en la Tabla 14, en donde, se presenta un Δq(S) de -0.40 en el azufre en que ocurre la oxidación y un ΔqCu de -0.06. Este resultado es congruente con lo observado experimentalmente, en donde los ligantes L^{1ArMe} y L^{3NMe} al reaccionar con Cu(II) generan la oxidación del ligante sobre un átomo de azufre y la reducción del ión metálico a Cu(I).

Tabla 14. Tabla de cargas atómicas en complejos de Cu(II) con acetonitrilo coordinado.

Ligante	q(Cu)	Δq(Cu)	q(S)	Δq(S)	q(N ^T)	q(N _{Bz})	q(N _{N_{CM}Me})
L ^{1ArMe}	0.77	-0.06	0.16 0.50	-0.05 -0.40	-0.40	----	-0.53
L ^{3NMe}	0.81	-0.06	0.15 0.40	-0.04 -0.30	-0.42	-0.65	-0.55
L ^{4NMe}	1.28	-0.56	0.27	-0.01	-0.53	-0.65 -0.65	-0.53
L ^{5NMe}	1.41	-0.68	----	----	-0.52	-0.64	-0.53
L ^{1NETS}	1.09	-0.42	0.22(12) 0.23(13) 0.24(14)	-0.08(12) -0.08(13) -0.09(14)	-0.56	----	-0.53
L ^{3NETS}	1.16	-0.47	0.26(12) 0.23(13)	-0.10(12) -0.08(13)	-0.54	-0.65	-0.52
L ^{4NETS}	1.16	-0.44	0.37	-0.18	-0.55	-0.63 -0.64	-0.52
L ^{5NH}	1.41	-0.68	----	----	-0.52	-0.63	-0.53

N^T, N_{Bz} y N_{N_{CM}Me} denotan los nitrógenos de la amina terciaria, bencimidazol y acetonitrilo.

La Tabla 15 muestra las geometrías de los complejos de Cu(II) calculadas con el programa SHAPE. La geometría que exhiben la mayoría de los complejos es de bipirámide de base triangular, lo que es congruente con lo reportado para complejos cúpricos y ligantes tripodales. Sin embargo, en el caso de L^{1ArMe} y L^{3NMe} se observa la formación de complejos con geometría triangular. Este resultado permite suponer que la geometría es determinante en el proceso redox de los complejos, debido a que la especie resultante de Cu(I) se espera que sea más estable en dicha geometría que el análogo de Cu(II), Tabla 15.

Tabla 15. Geometrías de complejos de Cu(II), calculadas con el programa SHAPE³⁸.

Cu(II)	Geometría
L^{1ArMe}	T
L^{3NMe}	T
L^{4NMe}	BPT
L^{5NMe}	BPT
L^{1NETS}	BPT
L^{3NETS}	BPT
L^{4NETS}	PC
L^{5NH}	BPT

Debido a que la oxidación de los complejos da lugar a una sola especie ya sea B o C, se modificaron las geometrías de los complejos en su modelado computacional para generar ambos tipos de especies y de esta manera calcular los potenciales redox de todas las especies. El valor del potencial (E) se calcula mediante la ecuación $\Delta G = -nFE$, usando la energía libre de Gibbs de cada especie, tomando en cuenta el número de electrones intercambiados (n) en el proceso y la constante de Faraday (F). La Tabla 16 muestra los potenciales redox calculados. Sin embargo en el caso de L^{1ArMe} y L^{3NMe} fue imposible generar especies de tipo B, así como en el caso de L^{4NMe} , L^{5NMe} y L^{5NH} para las especies de tipo C. El margen de error entre el potencial redox de los complejos calculados y los valores experimentales referenciados al par Fc^+/Fc ³⁸, es de 10 a 120 mV. Este resultado sustenta la calidad del método utilizado para el cálculo del potencial redox.

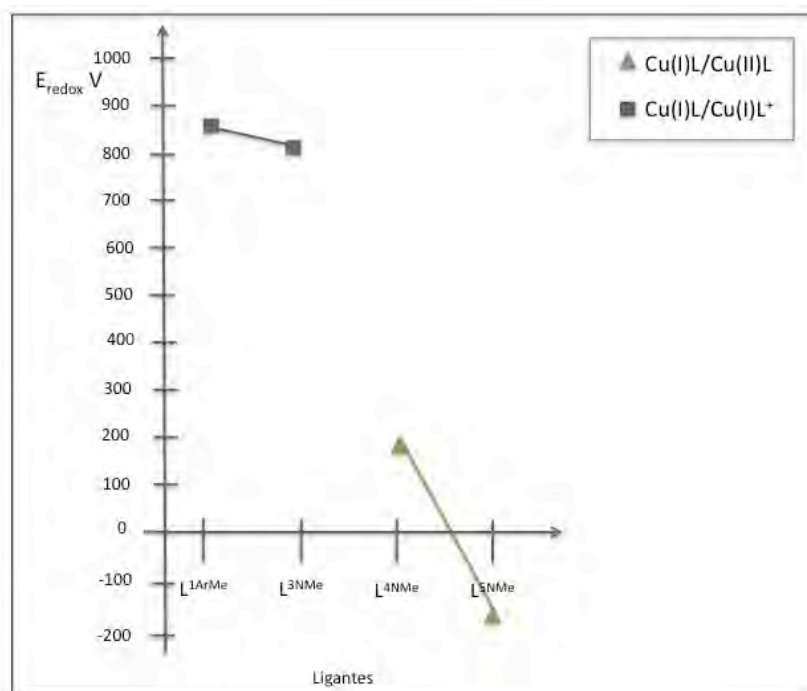
Tabla 16. Potencial redox y de pico anódico, experimentales y calculados de los complejos de tipo B, tipo C vs Fc^+/Fc .

L	Tipo B $E_{\text{redox}}^{\text{Cu(I)L/Cu(II)L}}$	Tipo C $E_{\text{redox}}^{\text{Cu(I)L/Cu(I)(L+)}}$	Experimental $E_{\text{pa}}^{\text{(CuL)+/(CuL)2+}}$
L^{1ArMe}	---	880	924
L^{3NMe}	---	820	761
L^{4NMe}	200	---	---
L^{5NMe}	-170	---	---
L^{1NETS}	390	900	---
L^{3NETS}	270	720	180
L^{4NETS}	-50	540	-60
L^{5NH}	-200	---	-213

Con la finalidad de entender cuál puede ser el efecto sobre el potencial redox de los ligantes coordinados al Cu, se graficaron los potenciales redox con respecto al tipo de donadores (nitrogenado y/o azufrados) en los complejos, Figura 40a. Se observa que el valor del potencial redox aumenta al aumentar el número de donadores de azufre, mientras que los donadores nitrogenados tiene el efecto contrario. Este resultado es congruente con los datos experimentales, mismos que pueden ser racionalizados en términos de la blandura de S y Cu(I), así como la relativa dureza de N y Cu(II).

En el caso de la Serie B se observa que el potencial de oxidación en especies de tipo C es mayor que en las de tipo B, y que para casi todo los casos los compuestos de tipo B presentan un menor potencial de oxidación que sus ligantes. Una excepción importante es L^{1NETS} , para el cual el potencial de oxidación del ligante es menor que el del complejo, y sin embargo se observa en el análisis de orbitales moleculares que la oxidación del complejo de Cu(I) con dicho ligante recaería sobre un orbital d que presenta mayoritariamente contribución del átomo de cobre. Esto pone al descubierto el efecto estabilizador del nitrógeno de la amina tripodal (N_T) y del aumento de la cadena hidrocarbonada que une al tioéter y a la amina terciaria sobre el átomo de Cu (II), Figura 40b.

A) Serie A



B) Serie B

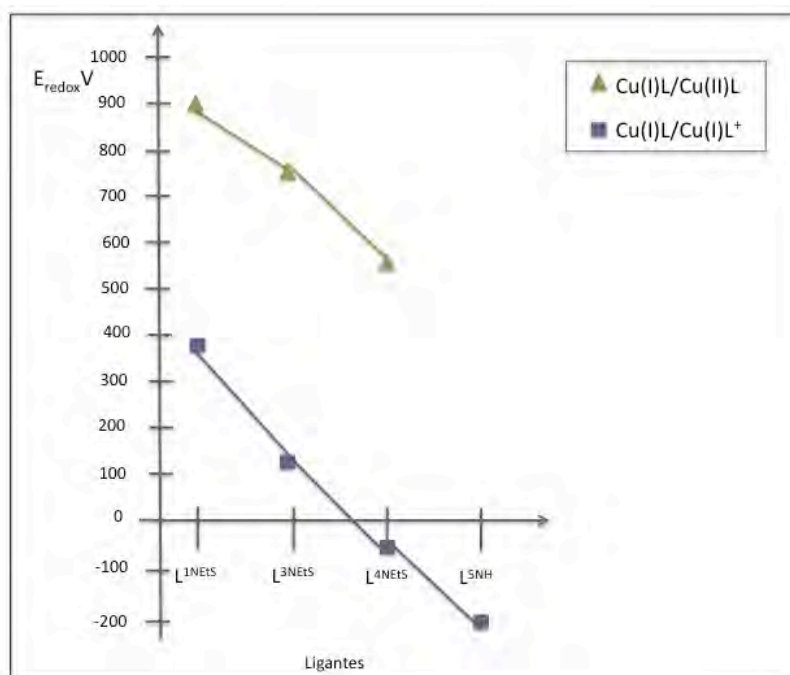


Figura 40. Gráficas de $E_{1/2}$ de ligantes y complejos. (A) Serie A, (B) Serie B.

Tomando en cuenta los potenciales de media onda ($E_{1/2}$) de los complejos de cobre con los ligante que presentan grupos piridina y/o tioéter alifático reportados por Rorabacher^{26h} (Figura 11) con respecto a los potenciales de pico anódico (E_{pa}) obtenidos. Los complejos aquí reportados pone de manifiesto que para ambas familias de compuestos existe una disminución en el potencial al intercambiar los grupos donadores azufrados por nitrogenados. Además, todos los compuestos que presentan grupos bencimidazoles y/o tioéteres aromáticos, tienen la misma tendencia con respecto a su análogo con grupos piridinas y/o tioéteres alifáticos, posiblemente debido al buen carácter donador del bencimidazol y la piridina (Figura 41).

Estudios preliminares de los complejos de cobre con ligantes L^{3NEtS} y L^{4NEtS} con oxígeno, muestran que los complejos son capaces de reaccionar con oxígeno sin la descomposición del ligante. Estos complejos son capaces de estabilizar tanto especies de Cu(I) como especies de Cu(II), lo que pone al descubierto la ventana de electroactividad que permite la coordinación de oxígeno y su posible activación de forma controlada.

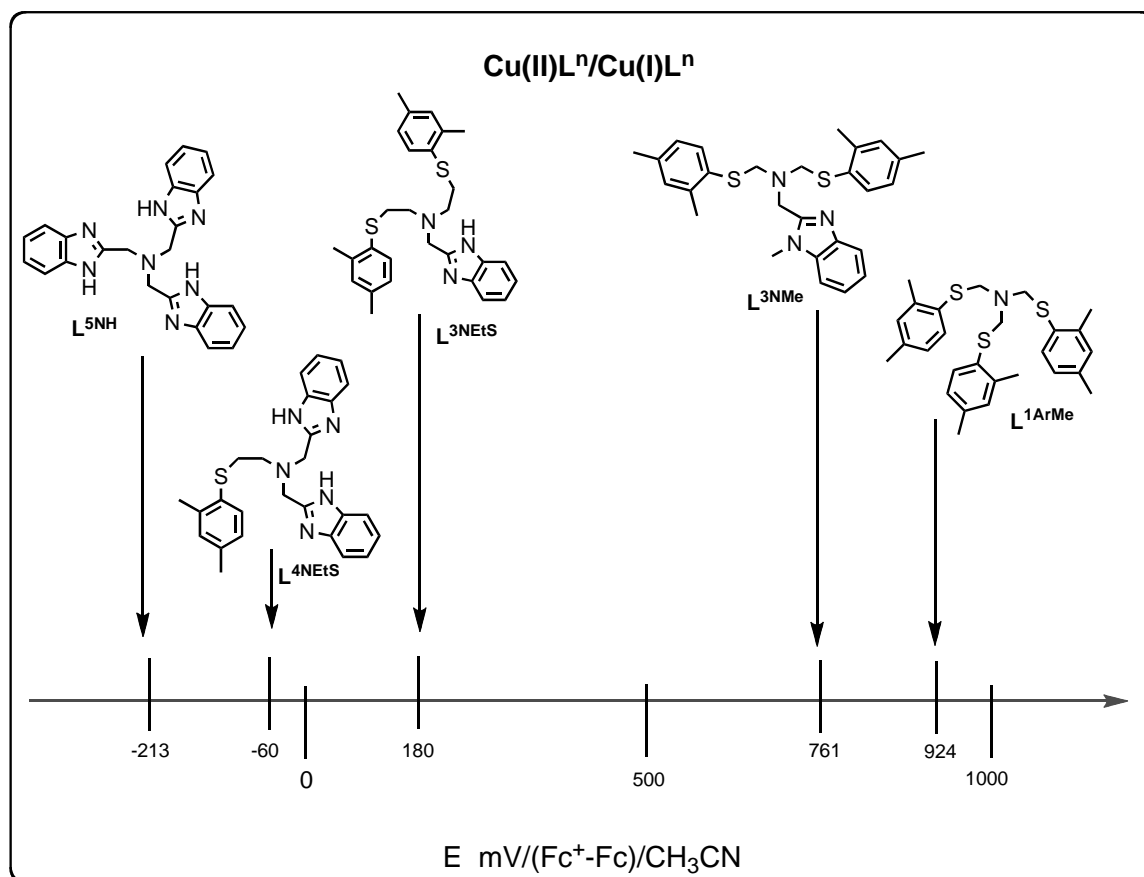


Figura 41. Tabla de E_{pa} de complejos de cobre con respecto al par Fc^+/Fc .

VII Conclusiones

i) Se sintetizaron ligantes aminotripodales con distintas proporciones de grupos tioéter y bencimidazol, cuyos complejos de cobre pueden fungir como potenciales modelos de monooxigenasas. Las propiedades redox de estos ligantes y de sus complejos de cobre fueron determinados mediante técnicas experimentales y computacionales, lo cual aportó información sobre efecto de donadores de nitrógeno y azufre sobre la reactividad del ión cobre. Específicamente, se corroboró que en la serie de ligantes bencimidazol/tioéter los potenciales redox son mayores si hay un mayor número de donadores azufrados; por el contrario, el potencial redox disminuye conforme aumenta el número de donadores nitrogenados unidos al ión Cu.

ii) Los ligantes en los que existe un solo grupo metileno que separa al nitrógeno de la amina terciaria y al azufre del tioéter aromático son incapaces de estabilizar el estado de oxidación Cu(II) y son oxidados en presencia de este catión. Estudios electroquímicos, así como el análisis de los productos por espectrometría de masas y espectroscopía de RMN ^1H permitieron establecer el mecanismo de dicha oxidación, la cual ocurre a través de la formación de una especie radical catión sobre los átomos de azufre en la molécula. El mecanismo está además sustentado en la caracterización de uno de los productos de oxidación por difracción de rayos X, así como en trabajo previo del grupo de investigación.

iii) Se determinó la inestabilidad del enlace N-CH₂-S debido a la oxidación promovida por Cu(II), de manera que se obtienen especies radicales de azufre, así como cationes iminio. Para evitar este tipo de reacción, se diseñó una nueva estrategia estructural para estabilizar el enlace CH₂-S que derivó en la síntesis del complejo de Cu(II) estable con el ligante L^{3NEtS}, que cuenta con un puente etileno entre nitrógeno y azufre.

iv) Los cálculos computacionales revelaron que el orbital HOMO de los complejos de Cu(I) cuyos ligantes tienen un grupo puente N-CH₂-S presentan una alta contribución del átomo de S. Esto puede deberse en parte a interacción tipo π entre el cobre y el tioéter aromático, que mediante retrodonación estabiliza ligeramente los orbitales centrados sobre el cobre, colocándolos en energías ligeramente más bajas que los orbitales no enlazantes de los grupos tioéter, localizados principalmente sobre el azufre. Por el contrario, los complejos de Cu(I) con los ligantes

que contienen el grupo puente N-CH₂CH₂-S presentan un orbital HOMO que es esencialmente un orbital *d* de la capa de valencia del cobre, sin interacciones evidentes de tipo π con los grupos tioéter. Estos resultados computacionales permiten racionalizar el comportamiento redox de los complejos de cobre estudiados en este proyecto.

v) Los complejos con los ligantes L^{3NEtS} y L^{4NEtS} ponen al descubierto el intervalo de oxidación de 120 a -60 mV en el cual pueden reaccionar con oxígeno sin la descomposición del complejo o la oxidación del ligante, dando así la pauta para estudios completos de reactividad LCu(I) + O₂. El intervalo de potenciales redox para estos complejos permite también plantear una primera aproximación al valor del potencial redox del ión cobre en los sitios activos de enzimas monooxigenasas, tales como D β M y PHM.

VI Perspectivas

Los complejos contenidos en este trabajo presentan la misma tendencia con respecto a los potenciales redox que se han observado con sistemas tripodales relacionados. Sin embargo, queda pendiente en realizar un estudio de reactividad frente a O_2 para determinar si las propiedades electrónicas que le confieren los donadores bencimidazol y tioéter son los requeridos para que los complejos de cobre muestren actividad monooxigenasa. Esto comprendería inicialmente las reacciones con sustratos con enlaces C-H relativamente débiles, y por lo mismo fáciles de activar.

Los estudios de reactividad de los complejos como extensión natural de este trabajo requerirán de técnicas espectroscópicas como UV-visible, RPE y Raman para identificar las especies intermediarias, en algunos casos quizá con la necesidad de hacerlo a baja temperatura. La posible activación de enlaces C-H se podrá realizar en reacciones tanto estequiométricas como catalíticas, mediante procedimientos de identificación de sustratos y/o productos por técnicas como cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas.

Por último, una posibilidad intrigante consiste en evaluar la generalidad del carácter no inocente del átomo de azufre como donador tioéter, es decir su participación en las propiedades redox de los complejos de cobre con ligantes mixtos bencimidazol/tioéter. La participación del tioéter en reacciones redox podría tener implicaciones en sistemas bioinorgánicos. Para verificar esto, se podrían sintetizar ligantes con tioéteres alifáticos análogos a la metionina, que descarten la participación del azufre en la reactividad redox por la proximidad del sustituyente aromático de los ligantes reportados en esta tesis.

VIII

Parte experimental y detalles computacionales

Reactivos, disolventes y equipos

Todos los reactivos utilizados fueron grado analítico de Aldrich Chemical Co. o Fluka y se utilizaron sin tratamiento previo. El 2-clorometilbencimidazol se sintetizó en el laboratorio, y posteriormente se escaló por el Dr. José Ignacio Regla Contreras en la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Los ligantes $L^{2Ar}Bu$ y $L^{1Ar}Me$ se sintetizaron previamente en el grupo de investigación³¹. Los disolventes usados bajo la técnica de línea de vacío/gas inerte fueron previamente secados por diferentes técnicas y almacenados en matraces especiales bajo atmósfera de N_2 ⁴¹. Los compuestos sensibles al aire se manejaron mediante técnicas de Schlenk en línea de vacío/gas inerte, así como en una caja de guantes MBraun. En ambos casos se usó N_2 como gas inerte. El análisis elemental y los puntos de fusión se determinaron solamente para los productos finales de la ruta de síntesis de los ligantes, así como en los complejos. Los estudios electroquímicos, detalles computacionales y las técnicas espectroscópicas realizadas para la identificación y caracterización de compuestos fueron realizados bajo los siguientes protocolos:

Espectroscopia infrarroja (IR)

Los espectros se registraron con un espectrofotómetro FT-IR Nicolet Magna 750, en la región de $4000-400\text{ cm}^{-1}$. La preparación de la muestra se hizo en función de los requerimientos de la misma ya sea en pastilla con KBr mediante reflectancia difusa o en disolución en $CHCl_3$ grado espectroscópico por transmitancia.

Espectrometría de masas(EM)

Las muestras con pesos moleculares menores a 500 g/mol se caracterizaron mediante la técnica de impacto electrónico (IE) con un espectrómetro Jeol JMS-AX505HA. Los compuestos con un peso molecular mayor a 500 g/mol fueron analizados bajo la técnica de bombardeo con átomos rápidos (FAB) haciendo uso de un espectrómetro Jeol JMS-SX-102A operado a un voltaje acelerador de 10 kV con átomos de Xe a 6 keV. Finalmente, los complejos metálicos con contraiones débilmente coordinantes se sometieron a la técnica de electrospray (ESI) en un espectrómetro Bruker Daltonics Esquire 6000 con trampa de iones.

Punto de fusión (p.f.)

Los puntos de fusión se determinaron con un aparato Mel-Temp marca Electrothermal y no fueron corregidos.

Espectroscopia de resonancia paramagnética electrónica (RPE)

Los espectros de RPE fueron medidos en tubos de cuarzo con un espectrómetro que opera en banda X (9.4 GHz) y una modulación de campo de 100 kHz con una cavidad cilíndrica (modo TE₀₁₁). La medición externa del campo magnético se realizó con un gaussómetro de precisión Jeol ES-FC5. En las determinaciones a baja temperatura se acopló una unidad controladora de temperatura variable ITC503 (Oxford). La adquisición y manipulación de los espectros se hizo mediante el programa computacional ESPIRIT-382, v1.916.

Espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN)

Los espectros de RMN ¹H y ¹³C se obtuvieron en un espectrómetro Jeol Eclipse que opera a 300 y 75 MHz respectivamente. Las muestras fueron disueltas en cloroformo deuterado (CDCl₃, 99.8% D) o bien en acetonitrilo deuterado anhidro (CD₃CN, 99.8% D) en tubos de resonancia con adaptador J-Young en los casos de complejos sensibles al aire. La referencia interna fue tetrametilsilano o los protones residuales del disolvente; los espectros fueron registrados a 20°C.

Difracción de rayos X

Los monocristales 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 los programas SHELXS-97 y SHELXL-97 respectivamente. Todos los indicadores se basaron en F². Los átomos distintos de hidrógeno fueron refinados anisotrópicamente en el último ciclo de refinamiento, mientras que los átomos de hidrógeno 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 los programas ORTEP3 y Mercury versión 1.4.1 para Windows.

Estudios voltamperométricos

Los estudios de voltamperometría cíclica de barrido se realizaron bajo atmósfera de nitrógeno en acetonitrilo anhidro con un potencióstato-galvanostato EG&G PAR modelo 263A, con un electrodo de trabajo de carbón vítreo y un electrodo auxiliar de plata. Los potenciales fueron obtenidos con respecto a un electrodo de pseudoreferencia de AgBr(s)/Ag⁰(alambre) inmerso en una solución 0.1 M de (C₄H₉)₄NBr. Las muestras analizadas fueron los percloratos de los complejos de Cu(I) y Cu(II) debido a que el ión perclorato no interviene en la ventana de electroactividad que presentan ligantes y complejos.

Detalles computacionales

Los cálculos de optimización de geometría y análisis de poblaciones se hicieron con el funcional B3LYP⁴³ como está implementado en el programa GAUSSIAN03⁴². Las bases utilizadas fueron 6-31G*⁴⁴ (para los átomos de C, S, N y H) y LANL2DZ⁴⁵ (para el átomo de Cu). La descripción del disolvente CH₃CN se hizo mediante un modelo polarizable continuo por sus siglas en inglés PCM³⁹.

Síntesis de L^{2ArtBu}**Síntesis de tris(2-terbutil-4-metilfeniltiometil)amina (40)**

En un matraz Schlenk de 100 mL se colocó **4** (0.6 g, 3.33 mmol), hexametilentetraamina (0.09 g, 0.63 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico (0.02 g) en atmósfera de N₂. La reacción se mantuvo de 115 a 120°C por 2 días. Después de llevar la mezcla a temperatura ambiente, se mantuvo al vacío hasta sequedad y se agregó otra porción de **4** (0.20 g, 1.11 mmol). La mezcla se calentó entre 115 y 120 °C por 18 días. Se obtuvo un aceite que se lavó con CH₃OH, se disolvió en hexanos y filtró. El compuesto se purificó por columna cromatográfica en silica gel, usando como fase móvil una mezcla 9:1 de hexanos/CH₂Cl₂. Se obtuvo un aceite incoloro. Rendimiento 33.4% (0.25 g, 0.42mmol).

RMN ¹H: δ 7.27 (d, 3 H, Ar), 7.16 (d, 3 H, Ar), 6.86 (dd, 3 H, Ar), 4.49 (s, 6 H, CH₂), 2.29 (s, 9 H, CH₃), 1.48 (s, 27 H, CH₃) ppm.

RMN ¹³C: δ 150.71 (Ar), 136.60 (Ar), 135.17 (Ar), 131.28 (Ar), 127.68 (Ar), 127.39 (Ar), 62.18 (CH₂), 36.66 (CH₃), 30.90 (CH₃), 21.54 (CH₃) ppm.

IR (KBr) ν: 2961, 2920, 2869, 1726, 1690, 1597, 1453, 1395, 1261, 1213, 1100, 1043, 919, 878, 810, 688, 636, 475 cm⁻¹.

Masas (FAB⁺): m/z = 592 [1]⁺, 536 [1-terbutilo]⁺, 414 ([ArSCH₂]₂NCH₂)⁺.

Análisis elemental: C₃₆H₅₁NS₃ (593.99). Calculado: C 72.79, H 8.65. Encontrado: C 72.59, H 8.90.

Síntesis de L^{3NMe}**Síntesis de cloruro de 2-(hexametilentriamino)amoniometil-1-metilbencimidazol (13)**

En un matraz Schlenk de 100 mL se colocó **6** (180 mg, 1.00 mmol), se disolvió en cloroformo y posteriormente se agregó hexametilentetramina (140 mg, 1.00 mmol). El contenido del matraz se dejó en agitación y calentamiento a 60°C. Se aisló el precipitado blanco obtenido a las 2, 7, 14 y 24 horas de calentamiento. Rendimiento 74.3 % (238 mg, 0.74 mmol).

RMN ¹H (ppm): δ 7.67 (m, 1H, Ar), 7.50 (m, 1H, Ar), 7.41 (m, 2H, Ar), 4.78 (s, 10H, CH₂), 4.38 (s, 2H, CH₂), 3.82 (s, 3H, CH₃).

IR (KBr) ν: 3114, 3045, 2811, 2172, 2015, 1757, 1543, 1403, 1074, 689 cm⁻¹.

Masas (IE): m/z = 324 [13+H]⁺, 145 [13-(1-metilbencimidazolilo)+H]⁺.

Síntesis de 1-metil-2-aminometilbenicimidazol (14)

El compuesto **13** (320 mg, 1.00 mmol) se colocó en un matraz Erlenmeyer de 25 mL, se disolvió en etanol (7 mL) y se agregó HCl 3M (0.3 mL). La reacción se agitó por 48 horas. Posteriormente, se agregó H₂O destilada (4 mL) y la solución se llevó a un pH de 11 con una solución acuosa de K₂CO₃. La mezcla se agitó por 2 horas y se extrajo la fase orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró a sequedad y se obtuvo un polvo blanco. Rendimiento 88.4% (142 mg, 0.88 mmol).

RMN ¹H (ppm): δ 7.23 (m, 1H, Ar), 7.11 (d, J = 13.1 Hz, 3H, Ar), 6.68 (d, J = 13.1 Hz, 2H, Ar), 4.39 (s, 3H, CH₃), 3.95 (s, 2H, CH₂).

Masas (IE): $m/z = 161$ [**14**]⁺, 146 [**14-CH₃**]⁺.

IR (KBr) ν : 3457, 3387, 3093, 3032, 2977, 2899, 2839, 2677, 2591, 2103, 1634, 1610, 1533, 1512, 1466, 1324, 1168, 11141, 1032, 788, 765, 562, 515, 490 cm^{-1} .

Síntesis de (2-metil-1-metilbencimidazolil)-bis(2,4-dimetilfeniltiometil)amina (15)

En un matraz bola de 150 mL se colocaron **14** (668 mg, 4.10 mmol), **3** (1.14 g, 8.28 mmol) y paraformaldehído (248 mg, 8.28 mmol) en una solución de tolueno con malla molecular. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación y se calentó a 90 °C por 7 horas. El crudo obtenido se filtró al vacío, y se lavó con tres porciones de CH_2Cl_2 (20 mL). Se concentraron las aguas madres hasta observar turbidez. La solución obtenida se enfrió a -20°C. Se obtuvo un sólido blanco que se filtró y lavó con hexanos (10 mL). El sólido obtenido se recrystalizó de CH_3CN . Rendimiento 35.0% (650 mg, 1.40 mmol).

P.f. (°C): 83 - 84

RMN ¹H (ppm): δ 7.23 (m, 1H, Ar), 7.25 (m, 2H, Ar), 7.11 (d, J = 13.1 Hz, 3H, Ar), 6.86 (s, 2H, Ar), 6.68 (d, J = 13.1 Hz, 2H, Ar), 4.39 (s, 3H, CH₃), 3.95 (s, 2H, CH₂), 3.19 (s, 2H, CH₂), 2.29 (s, 3H, CH₃), 2.23 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (ppm): δ 150.21 (Ar), 142.16 (Ar), 139.55 (Ar), 137.11 (Ar), 136.23 (Ar), 132.39 (Ar), 131.24 (Ar), 131.00 (Ar), 127.25 (Ar), 122.61 (Ar), 121.98 (Ar), 119.75 (Ar), 109.12 (Ar), 59.05 (CH₂), 49.82 (CH₂), 29.42 (CH₃), 21.04 (CH₃), 20.71 (CH₃).

Masas (IE): $m/z = 324$ [**15-SC₆H₃(CH₃)₂**]⁺.

IR (KBr) ν : 3428, 3053, 3009, 2971, 2939, 2914, 2874, 2838, 1885, 1607, 1510, 1476, 1440, 1404, 1354, 1330, 1268, 1238, 1163, 1125, 1090, 1052, 1010, 961, 927, 886, 833, 806, 743, 641 cm^{-1} .

Síntesis de L^{3NEtS}

Síntesis del bis(2,4-dimetilfeniltioetil)amina (26)

En un matraz de dos bocas con refrigerante y bajo atmosfera de N₂ se colocó clorhidrato de bis(cloroetil)amina (2.00 g, 11.2 mmol), K₂CO₃ (12.0 g, 86.9 mmol) y CH_3CN (100 mL). La mezcla se mantuvo en agitación a temperatura ambiente y se agregó **3** (4.00 g, 22.2 mmol). La reacción se dejó a reflujo por siete horas, y se purificó mediante columna cromatográfica de silica-gel con CH_2Cl_2 como fase móvil. Se obtuvo un líquido viscoso de color café. Rendimiento 64% (2.47 g, 7.20 mmol).

RMN ¹H (ppm): δ 8.55 (s, 2H, NH), 7.25 (m, 2H, Ar), 7.00 (s, 2H, Ar), 6.92 (d, J = 13.3 Hz, 2H, Ar), 2.96 (m, 4H, CH₂), 2.79 (d, 4H, CH₂), 2.36 (s, 6H, CH₃), 2.27 (s, 6H, CH₃).

Masas (IE): $m/z = 208$ [**26-SC₆H₃(CH₃)₂**]⁺.

IR (KBr) ν : 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 cm^{-1} .

Síntesis de (1-carboxilato-2-metilbencimidazolil)-bis(2,4-dimetilfeniltioetil)amina (27)

En un matraz bola con condensador adaptado se colocaron **26** (345 mg, 1.00 mmol), **5** (266 mg, 1.00 mmol), KI (14 mg, 0.08 mmol), K₂CO₃ (414 mg, 3.00 mmol) y CH₃CN (30 mL). La mezcla se agitó por tres días a temperatura ambiente. El producto de reacción se lavó con tres porciones de CH₂Cl₂ (10 mL). Las aguas madres se concentraron y cristalizaron a -20°C. Se aisló un sólido blanco, el cual fue purificado mediante una columna cromatográfica de silica-gel. La fase móvil fue una mezcla 1:1 hexanos/CH₂Cl₂. Se obtuvo un sólido blanco. Rendimiento 36% (210 mg, 0.36 mmol).

RMN ¹H (ppm): δ 7.84 (m, 1H, Ar), 7.71 (m, 1H, Ar), 7.38 (m, 2H, Ar), 7.06 (d, J = 12.9 Hz, 2H, Ar), 6.93 (s, 2H, Ar), 6.87 (d, J = 12.8 Hz, 2H, Ar), 4.28 (s, 2H, CH₂), 2.93 (s, 8H, CH₂), 2.41 (s, 6H, CH₃), 2.22 (s, 6H, CH₃), 1.69 (s, 9H, CH₃).

Masas (IE): m/z = 575 [**27**+H]⁺, 475 [**27**-terbutoxicarbonilo+H]⁺.

IR (película) ν: 3397, 3059, 2923, 2834, 2733, 1618, 1534, 1476, 1452, 1422, 1377, 1345, 1270, 1223, 1118, 1097, 1054, 1027, 870, 811, 746, 618, 543, 437 cm⁻¹.

Síntesis de bis(2-metilbencimidazolil)-bis(2,4-dimetilfeniltioetil)amina (28)

En un matraz Erlenmeyer se colocaron **27** (617 mg, 1.15 mmol), acetona (10 mL), y HCl 3M (0.42 mL, 1.20 mmol) gota a gota con agitación constante. La mezcla se agitó por 17 horas. Se agregó agua destilada (20 mL) y se evaporó la acetona. A la solución se le agregó K₂CO₃ hasta llegar a pH 11. Posteriormente se agregó acetato de etilo y se separó la fase acuosa. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se concentró y se recrystalizó a -20°C con acetato de etilo. Rendimiento 66% (361 mg, 0.75 mmol).

P.f. (°C): 92 - 93

RMN ¹H (ppm): δ 7.69 (s, 1H, NH), 7.56 (m, 2H, Ar), 7.27 (m, 2H, Ar), 7.10 (d, J = 12.9 Hz, 2H, Ar), 6.96 (s, H, Ar), 6.82 (d, J = 12.8 Hz, 2H, Ar), 4.15 (s, 2H, CH₂), 2.94 (m, 8H, CH₂), 2.32 (s, 6H, CH₃), 2.23 (s, 6H, CH₃).

RMN ¹³C (ppm): δ 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), 31.6 (CH₂), 20.81 (CH₃), 20.39 (CH₃).

Masas (IE): m/z = 476 [**28**+H]⁺, 338 [**28**-SC₆H₃(CH₃)₂]⁺, 324 [**28**-CH₂SC₆H₃(CH₃)₂]⁺.

IR (KBr) ν: 3339, 3059, 2923, 2834, 2733, 1476, 1452, 1422, 1377, 1345, 1270, 1223, 1118, 1097, 1054, 1027, 870, 811, 746, 618, 543 cm⁻¹.

Bis(2,4-dimetilfeniltio)metano (35)

En un matraz bola con condensador se colocaron **4** (2.00 g, 14.47 mmol), *p*-formaldehído (0.22 g, 7.23 mmol), ácido *p*-toluensulfónico (0.05 g) y tolueno (20 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 14 horas. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente. La solución se lavó con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ (20 mL). La fase orgánica se seca con Na₂SO₄, se

concentró a presión reducida y cristalizó con hexanos. Se obtuvo un sólido incoloro. Rendimiento 82.2% (1.71 g, 5.9 mmol).

P.f.(°C): 29-30.

RMN ¹H (ppm): δ 7.31 (d, 2 H, Ar), 7.06 (s, 2 H, Ar), 7.01 (d, 2 H, Ar), 4.29 (s, 2 H, CH₂), 2.28 (s, 12 H, CH₃).

RMN ¹³C (ppm): δ 140.20 (Ar), 138.65 (Ar), 132.47 (Ar), 132.32 (Ar), 131.82 (Ar), 128.59 (Ar), 40.33 (CH₂), 21.35 (CH₃), 20.94 (CH₃).

IR (KBr) ν: 2971, 2922, 2863, 1602, 1479, 1448, 1403, 1380, 1225, 1202, 1055, 1036, 878 cm⁻¹.

Análisis elemental: C₁₇H₂₀S₂ (288.47): calculada C 70.78, H 6.99; encontrada C 70.52, H 6.91.

Bis(2-terbutil-4-metilfeniltio)metano (36)

En un matraz bola con condensador se colocaron **5** (0.52 g, 2.88 mmol), *p*-formaldehído (43 mg, 1.44 mmol), ácido *p*-toluensulfónico (10 mg) y tolueno (10 mL). La mezcla se calentó a reflujo por 14 horas. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente la solución se lavó con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ (10 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, y se concentra a presión reducida. El producto obtenido se purifica por columna cromatográfica con silica gel, usando como fase móvil hexanos. Se obtuvo un aceite incoloro. Rendimiento 63.5% (0.34 g, 0.91 mmol).

RMN ¹H (ppm): δ 7.44 (d, 2 H, Ar), 7.24 (d, 2 H, Ar), 7.01 (m, 2 H, Ar), 4.39 (s, 2 H, CH₂), 2.29 (s, 6 H, CH₃), 1.42 (s, 18 H, CH₃).

RMN ¹³C (ppm): δ 151.20 (Ar), 138.26 (Ar), 134.71 (Ar), 132.19 (Ar), 129.02 (Ar), 128.64 (Ar), 44.04 (CH₂), 37.42 (CH₃), 31.36 (CH₃), 21.67 (CH₃).

IR (KBr) ν: 2972, 2924, 2874, 1592, 1454, 1395, 1364, 1248, 1242, 1193, 1046, 904, 879 cm⁻¹.

Análisis elemental: C₂₃H₃₂S₂ (372.63): calculado C 74.14, H 8.66; encontrado C 74.28, H 8.72.

Síntesis de [CuI^{2ArtBu}]₂.

En un matraz Schlenk de 100 ml se colocaron **1** (285 mg, 0.48 mmol) previamente disuelto en CH₃CN (10 mL) y CuI (91 mg, 0.48 mmol) previamente disuelto en CH₃CN (10 mL). La mezcla de reacción se mantiene en atmósfera de N₂ por 12 horas. La reacción se concentra hasta un volumen de 4 mL y se enfría a -25°C. Se obtiene cristales incoloros. Rendimiento 83.6% (243 mg, 0.15 mmol). P.f. (°C): 196-199.

RMN ¹H (ppm): 7.27 (d, 3 H, Ar), 7.22 (d, 3 H, Ar), 6.89 (m, 3 H, Ar), 4.50 (s, 6 H, CH₂), 2.27 (s, 9 H, CH₃), 1.45 (s, 27 H, CH₃).

RMN ¹³C (ppm): 151.43 (Ar), 137.81 (Ar), 135.93 (Ar), 131.96 (Ar), 128.70 (Ar), 128.33 (Ar), 62.85 (CH₂), 37.26 (CH₃), 31.20 (CH₃), 21.41 (CH₃).

IR (KBr) ν: 3039, 2960, 2918, 2867, 1597, 1562, 1468, 1447, 1394, 1359, 1332, 1257, 1210, 1125, 1090, 1041, 924, 876, 810, 705, 665, 631, 471 cm⁻¹.

Análisis elemental: C₇₂H₁₀₂Cu₂I₂N₂S₆ (1568.87): calculado C 55.12, H 6.55, N, 1.79; encontrado C 54.83, H 6.32, N 1.93.

Síntesis de $[\text{CuL}^{3\text{NMe}}]\text{ClO}_4$

En un matraz Schlenk de 100 mL en la caja de guantes se colocó **15** (100 mg, 0.21 mmol) previamente disuelto en CH_3CN (10 mL) y se agregó $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{ClO}_4$ (31 mg, 0.21 mmol) disuelto en CH_3CN (10 mL). La mezcla de reacción se dejó en agitación por 24 horas, después se filtró con cánula en la línea de vacío y las aguas madres se concentraron y cristalizaron a -20°C . Se obtuvo un polvo blanco. Rendimiento 24% (31 mg, 0.05 mmol)

RMN ^1H (ppm): δ 7.23 (m, 1H, Ar), 7.25 (m, 2H, Ar), 7.11 (d, $J = 12.1$ Hz, 3H, Ar), 6.86 (s, 2H, Ar), 6.68 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H, Ar), 4.39 (s, 3H, CH_3), 4.05 (s, 4H, CH_2), 3.31 (s, 2H, CH_2), 2.29 (s, 3H, CH_3), 2.23 (s, 3H, CH_3).

Masas (IE): $m/z = 523$ $[\text{CuL}^{3\text{NMe}}]^+$, 385 $[\text{CuL}^{3\text{NMe}}-\text{SC}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2]^+$.

IR (KBr) ν : 3465, 3435, 3002, 2965, 2917, 2862, 1475, 1439, 1092, 1049, 797, 621, 588, 434 cm^{-1} .

Síntesis de $[\text{CuL}^{3\text{NEtS}}]\text{ClO}_4$

En un matraz Schlenk de 100 mL localizado en la caja de guantes se colocó **28** (100 mg, 0.23 mmol) disuelto en CH_3CN (10 mL), y se agregó $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{ClO}_4$ (75 mg, 0.23 mmol) disuelto en CH_3CN (10 mL). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación por tres días y se filtró con cánula en la línea de vacío. Las aguas madres se concentraron y cristalizaron a -20°C para obtener un polvo blanco. Rendimiento: 33% (48 mg, 0.07 mmol)

RMN ^1H (ppm): δ 7.39 (m, 2H, Ar), 7.18 (m, 2H, Ar), 7.02 (m, 4H, Ar), 6.71 (m, 2H, Ar), 2.46 (s, 2H, CH_2), 2.27 (m, 4H, CH_2), 2.21 (s, 3H, CH_3), 2.09 (s, 4H, CH_2), 1.68 (s, 12H, CH_3).

Masas (ES): $m/z = 538$ $[\text{CuL}^{3\text{NEtS}}]^+$.

IR (KBr) ν : 3305, 2978, 2921, 1601, 1476, 1449, 1382, 1280, 1233, 1087, 1047, 923, 873, 808, 750, 619, 541, 433 cm^{-1} .

Síntesis de $[\text{CuL}^{3\text{NEtS}}](\text{ClO}_4)_2$

En un matraz Erlenmeyer de 50 mL se colocó **28** (100 mg, 0.21 mmol) disuelto en CH_3CN (10 mL), posteriormente se agregó $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{ClO}_4)_2$ (39 mg, 0.21 mmol) disuelto en CH_3CN (10 mL). La mezcla de reacción se dejó en agitación por 2 horas. La reacción se filtró y las aguas madres se concentraron al vacío y cristalizaron a -20°C para obtener un precipitado verde. Rendimiento: 28% (43 mg, 0.05 mmol).

Masas (ES): $m/z = 638$ $[\text{28}+\text{Cu}(\text{ClO}_4)]^+$.

IR (KBr) ν : 3182, 3149, 3115, 3057, 3033, 2973, 2920, 2860, 1475, 1452, 1379, 1277, 1231, 1142, 1088, 750, 629 cm^{-1} .

RPE : $A = 314$ G, $g = 2.070$, $T = 77\text{K}$ en CH_3CN .

$A = 324$ G, $g = 2.085$, a temperatura ambiente en CH_3CN .

Apéndice

Tabla de parámetros de Rayos-X

Compuesto	(2-metilbencimidazolil)-(1-terbutoxicarbonil-2-metilbencimidazolil)terbutoxicarbonilamina (19)
Fórmula empírica	C ₂₆ H ₃₁ N ₅ O ₄
Peso fórmula	477.56
Temperatura	173(2)K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	<i>P</i> -1
Dimensión de celda unitaria	a = 10.417(2) Å α = 68.741(2)° b = 11.707(2) Å β = 79.986(2)° c = 11.706(2) Å γ = 72.682(2)°
Volumen	1266.6(3) Å ³
Z	2
Densidad (calculada)	1.252 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	0.086 mm ⁻¹
F(000)	508
Tamaño/color/forma del cristal	0.436x0.372x0.308 mm/incoloro/bloque
Rango de teta para la colección de datos	1.87 a 25.42°
Rangos de índices	-12 ≤ h ≤ 12, -14 ≤ k ≤ 14, -14 ≤ l ≤ 14
Reflexiones colectadas	12744
Reflexiones independientes	4644 [R(int) = 0.0287]
Complejidad de θ = 25.42°	99.4%
Dispositivos de medición	Difractómetro Bruker Smart Apex CCD
Corrección de absorción	Semiempírica de los equivalentes
Transmisión máxima y mínima	0.9741 y 0.8743
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa F ²
Dato/restricciones/parámetros	4644 / 0 / 325
Calidad del ajuste sobre F ²	1.039
Índice R final [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	R1 = 0.0398, wR2 = 0.0943
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0483, wR2 = 0.0992
Diferencias de picos y hoyos	0.156 y -0.192 e.Å ⁻³

Compuesto	[CuL ^{2AnBu} I] ₂
Fórmula empírica	C ₇₂ H ₁₀₂ Cu ₂ I ₂ N ₂ S ₆
Peso fórmula	1568.80
Temperatura	100(2) K
Longitud de onda	0.710Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P 21/c
Dimensión de celda unitaria	a = 16.630(2) Å α = 90.00(2) ^o b = 14.794(2) Å β = 95.394(2) ^o c = 15.185(2) Å γ = 90.00(2) ^o
Volumen	3719.3(3) Å ³
Z	2
Densidad (calculada)	1.401 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	1.610 mm ⁻¹
F(000)	1616
Tamaño/color/forma del cristal	0.132x0.258x0.348 mm/inoloro/prisma
Rango de teta para la colección de datos	1.85 a 25,42 ^o
Rangos de índices	-20 ≤ h ≤ 19, -17 ≤ k ≤ 17, -18 ≤ l ≤ 18
Reflexiones colectadas	6832
Reflexiones independientes	6130 [R(int) = 0.0357]
Compleitud de θ = 25.42 ^o	99.6%
Dispositivos de medición	Difractómetro Bruker Smart Apex CCD
Corrección de absorción	Semiempírica de los equivalentes
Transmisión máxima y mínima	0.815 y 0.604
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa F ²
Dato/restricciones/parámetros	6832/0/391
Calidad del ajuste sobre F ²	1.063
Índice R final [I > 2σ(I)]	R1=0.0286 wR2=0.0680
Índices R (todos los datos)	R1=0.0326 wR2=0.0700
Diferencias de picos y hoyos	0.828 y -0.322 e.Å ⁻³

Compuesto	Diperclorato de tetraminobis(1,4,4)undecano-bis(2,3-(1-metil-bencimidazolil))diamonio (31)
Fórmula empírica	$C_{21}H_{23}N_6Cl_2O_4$
Peso fórmula	599.4
Temperatura	100(2) K
Longitud de onda	0.710 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	I 2/a
Dimensión de celda unitaria	a = 9.819(3) Å $\alpha = 90.00^\circ$ b = 18.253(5) Å $\beta = 90.169(2)^\circ$ c = 14.131(5) Å $\gamma = 90.00^\circ$
Volumen	2532.6(13) Å ³
Z	4
Densidad (calculada)	1.572 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	0.321 mm ⁻¹
F(000)	1244
Tamaño/color/forma del cristal	0.116x0.178x0.416 mm/incoloro/prisma
Rango de teta para la colección de datos	2.23 a 25.21°
Rangos de índices	-11 ≤ h ≤ 11, -21 ≤ k ≤ 21, -16 ≤ l ≤ 17
Reflexiones colectadas	2296
Reflexiones independientes	4644 [R(int) = 0.0287]
Completitud de $\theta = 25.42^\circ$	99.0%
Dispositivos de medición	Difractómetro Bruker Smart Apex CCD
Corrección de absorción	Semiempírica de los equivalentes
Transmisión máxima y mínima	0.9654 y 0.9101
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa F ²
Dato/restricciones/parámetros	2296/148/262
Calidad del ajuste sobre F ²	1.053
Índice R final [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0753, wR2 = 0.1926
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.1100, wR2 = 0.1765
Diferencias de picos y hoyos	0.519 y -0.434 e.Å ⁻³

Referencias

- 1) Solomon, E. I.; Randall, D. W. Glaser, T. **Electronic structures of active sites in electron transfer metalloproteins: contributions to reactivity.** *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *200*, 595.
- 2) a) Gray, H. B., Winkler, J. R. **Electron transfer in proteins.** *Annu. Rev. Biochem.* **1996**, *65*, 537.
 b) Adman, E. T.; Anfinsen, C. B.; Richards, F. M.; Edsall, J. T.; Eisenberg, D. S. (Eds.) **Advances in protein chemistry.** Academic Press, 1991.
- 3) Chowdhury, A.; Peteanu, L. A.; Holland, P. L.; Tolman, W. B. **The electronic properties of a model active site for blue copper proteins as probed by stark spectroscopy.** *J. Phys. Chem. B* **2002**, *106*, 3007.
- 4) a) Holland, P. L.; Tolman, W. B. **Three-coordinate Cu(II) complexes: structural models of trigonal-planar type 1 copper protein active sites.** *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7270.
- 5) a) Ochrymowycz, L. A.; Mak, C-P.; Michna, J. D. **Synthesis of macrocyclic polythiaethers.** *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2079.
 b) Corfield, P. W. R.; Ceccarelli, C.; Glick, M. D.; Moy, I. W-Y.; Ochrymowycz, L. A.; Rorabacher, D. B. **Structure of a labile copper redox couple: sterically constrained copper(II) and copper(I) complexes formed with a simple cyclic pentathia ether, 1,4,7,10,13-pentathiacyclopentadecane.** *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2399.
 c) Diaddario, L. L.; Ochrymowycz, L. A.; Rorabacher, D. B. **Effect of “noncomplexing” anions on copper(II)-macrocyclic tetrathiaether complexes. Evaluation of dissociation kinetics in aqueous solution using mercury(II) ion as scavenger.** *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 2347.
 d) Chaka, G.; Sonnemberg, J. L.; Schlegel, H. B.; Heeg, J. M.; Jaeger, G.; Nelson, T. J.; Ochrymowycz, L. A.; Rorabacher, D. B. **A definitive example of a geometric “entatic state” effect: electron-transfer kinetics for a copper(II/I) complex involving a quinque dentate macrocyclic trithiaether–bipyridine ligand.** *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5217.
 e) Ambundo, E. A.; Ochrymowycz, L. A.; Rorabacher, D. B. **Electron-transfer kinetics of tris(2-(methylthioethyl)aminocopper(II/I)). A tripodal ligand complex exhibiting virtual C_{3v} symmetry.** *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 5133.
 f) Ambundo, E. A.; Yu, Q.; Ochrymowycz, L. A.; Rorabacher, D. B. **Electron-transfer kinetics of copper(II/I) tripodal ligand complexes.** *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 5267.
- 6) a) Woertink J. S.; Tian, L., Maiti, D.; Lucas, H. R.; Himes, R. A.; Karlin, K. D.; Neese, F., Würtele, C.; Holthausen, M. C.; Bill, E.; Sundermeyer, J.; Schindler, S.; Solomon. E. I. **Spectroscopic and computational studies of an end-on bound superoxo-Cu(II)**

- complex: geometric and electronic factors that determine the ground state.** *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 9450.
- b) Ambundo, E. A.; Yu, Q.; Ochrymowycz, L. A.; Rorabacher, D. B. **Electron-transfer kinetics of copper(II) tripodal ligand complexes.** *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 5267.
- 7) Klinman, P. **The copper-enzyme family of dopamine β -monooxygenase and peptidylglycine α -hydroxylating monooxygenase: resolving the chemical pathway for substrate hydroxylation.** *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 3013.
- 8) a) Addison, A.W.; Rao, T. N.; Reedijk, J.; Van Rijn, J.; Verschoor, G. C. **Copper complexes of the 'tripod' ligand tris(2-benzimidazolmethyl)amine: five- and six-coordinate copper(II) derivatives and some copper(I) derivatives.** *Inorg. Chem.* **1981**, *20*, 103.
- b) Addison, A.W.; Rao, T. N.; Reedijk, J.; Van Rijn, J.; Verschoor, G. C. **Synthesis, structure and spectroscopic properties of copper(II) compounds containing nitrogen-sulphur donor ligands; the crystal and molecular structure of aqua[1,7-bis(*N*-methylbenzimidazol-2-yl)-2,6-dithiaheptane]-copper(II) perchlorate.** *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1984**, 1349.
- 9) Nishida, Y.; Takahashi, K. **Anomalous solution ESR spectra observed for halogenocopper(II) complexes with tripodlike ligands.** *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 1406.
- 10) Manzur, J., Rojas, D., Alvarez, S., Venegas-Yazigi, D., Spodine, E., Cañon-Mancisidor, W. **Electrochemical behavior of copper complexes with substituted polypyridinic ligands: an experimental and theoretical study.** *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 3687.
- 11) Lippard S. J.; Berg, J. M. **Principles of bioinorganic chemistry.** University Science Books, 1994.
- 12) Shikama, K. **The molecular mechanism of autoxidation for myoglobin and hemoglobin: a venerable puzzle.** *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1357.
- 13) a) Segraves, E. N.; Chruszcz, M.; Neidig, M. L. Ruddat, V.; Zhou, J., Wecksler, A. T.; Minor, W., Solomon, E. I.; Holman, T. R. **Kinetic, spectroscopic and structural investigations of the soybean lipoxygenase-1 first- coordination sphere mutant, asn694Gly.** *Biochemistry* **2006**, *45*, 10233.
- b) Lu, Y.; Berry, S. M.; Pfister, T. D. **Engineering novel metalloproteins: design of metal-binding sites into native protein scaffolds.** *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3047.
- 14) a) Binolfi, A.; Rodriguez, E. U.; Valensin, D.; D'Ámello, N.; Ippoliti, E.; Obal, G.; Duran, R.; Magistrato, A.; Pritsch, O.; Zweckstetter, M.; Valensin, G.; Carloni, P.; Quintanar, L.; Grisinger, C.; Fernandez, C. O. **Bioinorganic chemistry of parkinson's disease: structural determinants for the copper-mediated amyloid formation of alpha-synuclein.** *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 10668.
- b) Dickerson, M. B.; Sandhage, K. H.; Naik, R. R. **Protein- and peptide-directed syntheses of inorganic materials.** *Chem Rev.* **2008**, *108*, 4935.
- 15) a) Eagle A. A.; Harben, S. M.; Tiekink, E. R. T.; Young, C. G. **Tungsten bioinorganic chemistry: synthesis, structure, and reactivity of cis-oxithiotungsten(VI), cis-bis(thio)tungsteno(VI), and (ene-1,2-dithiolato)tungsteno(IV) complexes.** *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9749.

- b) Kitajima, N.; Moro-ka, Y. **Copper-dioxygen complexes. Inorganic and bioinorganic perspectives.** *Chem Rev.* **1994**, *94*, 7347.
- 16) Collman, J. P.; Boulatov, R.; Sunderland, C. J.; Fu, L. **Functional analogues of cytochrome c oxidase, myoglobin, and hemoglobin.** *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 561.
- 17) a) Fridovich, I. **Superoxide radical and superoxide dismutase.** *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5*, 321.
b) Barondeau D. P.; Kassmann, C. J.; Bruns, C. K.; Tainer, J. A.; Getzoff, E. D. **Nickel superoxide dismutase structures and mechanism.** *Biochemistry* **2004**, *43*, 8038.
- 18) Mears, W. H.; Sobotka, H. **Heavy oxygen exchange reactions of proteins and amino acids.** *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 880.
- 19) a) Toll, L.; Howard, B. D. **Role of Mg²⁺ - ATPase and a pH gradient in the storage of catecholamines in synaptic vesicles.** *Biochemistry* **1978**, *17*, 2517.
b) Li. G.; Zhang, H.; Sader, F.; Vadhavkar, N.; Njus, D. **Oxidation of 4-methylcatechol: Implications for the oxidation of catecholamines.** *Biochemistry* **2007**, *46*, 6978.
- 20) Peisach, J.; Blumberg, W. E. **Structural implications derived from the analysis of electron paramagnetic resonant spectra of natural and artificial copper proteins.** *Arch. Biochem. Biophys.* **1974**, *165*, 691.
- 21) a) Solomon, E. I.; Sundaram, U. M.; Machonkin, T. E. **Multicopper oxidases and oxygenases.** *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2563.
b) Solomon, E. I. **Preface: biomimetic inorganic chemistry.** *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 347.
- 22) a) Prigge, S. T.; Eipper, B. A.; Mains, R. E.; Amzel, L. M. **Dioxygen binds end-on to mononuclear copper in a precatalytic enzyme complex.** *Science* **2004**, *304*, 864.
b) Scott, R. A.; Sullivan, R. J.; DeWolf, W. E. Jr.; Dolle, R. E.; Kruse, L. I. **The copper sites of dopamine b-hydroxylase: an X-ray absorption spectroscopic study.** *Biochemistry.* **1988**, *27*, 5411.
c) Prigge, S. T.; Kolhekar, A. S.; Eipper, B. A.; Mains R. E.; Amzel, L. M. **Amidation of bioactive peptidylglycine α -hydroxylating monooxygenase.** *Science* **1997**, *278*, 1300.
d) Klinman, J. P. **Mechanisms whereby mononuclear copper proteins functionalize organic substrates.** *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2541.
- 23) a) Rolff, M.; Tucek, F. **How do copper enzymes hydroxylate aliphatic substrates? recent insights from the chemistry of model systems.** *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2344.
b) Tolman W. B.; Spencer, D. JE. **New advances in ligand design for synthetic modeling of metalloprotein active sites.** *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2001**, *5*, 188-195.

- c) Himes, R. A.; Karlin, K. D. **Copper-dioxygen complex mediated C-H bond oxygenation: relevance for particulate methane monooxygenase (pMMO).** *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2009**, *13*, 119.
- 24) a) Aboeella N. W.; Gherman, B.F.; Hill, L. M. R.; York, J. T.; Holm, N.; Young, V. G.; Cramer, C. J.; Tolman, W. B. **Effects of thioether substituents on the O₂ reactivity of β -diketiminato-Cu(I) complexes: Probing the role of the methionine ligands in copper monooxygenases.** *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3445.
- b) Aboeella, N. W.; Kryatov, S. V.; Gherman, B. F.; Brennessel, W. W.; Young, V. G.; Sarangi, R.; Rybak-Akimova, E. V.; Hodgson, K. O.; Hedman, B.; Solomon, E. I.; Cramer, C. J.; Tolman, W. B. **Dioxigen Activation at a single copper site: structure, bonding, and mechanism of formation 1:1 Cu-O₂ adducts.** *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16896.
- c) Spencer, D. J.; Aboeella, N. W.; Reynolds, A. M.; Holland, P. L.; Tolman, W. B. **β -Diketiminato ligand backbone structural effects on Cu(I)/O₂ reactivity: unique copper-superoxo and bis(μ -oxo) complexes.** *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2108.
- d) Aboeella, N. W.; Lewis, E. A.; Reynolds, A. M.; Brennessel, W. W.; Cramer, C. J.; Tolman, W. B. **Snapshots of dioxygen activation by copper: the structure of a 1:1 Cu/O₂ adducts and its use in syntheses of asymmetric bis(μ -oxo) complexes.** *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10660.
- 25) a) Marti, D.; Sarjeant, N.; Karlin, K. D. **Copper-hydroperoxo-mediated N-debenzylation chemistry mimicking aspects of copper monooxygenases.** *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 8736.
- b) Reynolds, A. M.; Gherman, B. F.; Cramer, C. J.; Tolman, W. B. **Characterization of a 1:1 Cu-O₂ adduct supported by an anilido imine ligand.** *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 6989.
- c) Kanters, R. P.F.; Yu, R.; Addison, A. W. **Some high-potential trithioether chelates of copper.** *Inorg. Chim. Acta.* **1992**, *196*, 92.
- d) Addison, A. W.; Rao, T. N.; Reedijk, J.; Rijn, J.; Verschoor, G. C. **Synthesis, structure, and spectroscopic properties of copper (II) compounds containing nitrogen-sulphur donor ligands, the crystal and molecular structure of aqua [1,7-bis(N-methylbenzimidazol-2'-yl)-2,6-dithiaheptane] copper(II) perchlorate.** *Dalton Trans.* **1984**, 1349.
- e) Alzuet, G.; Casella, L.; Villa, M. L.; Carugo, O.; Gullotti, M. **Copper monooxygenase models. Aromatic hydroxylation by a dinuclear copper (I) complex containing methionine sulfur ligands.** *Dalton Trans.* **1997**, 4789.
- f) Santra, B. K.; Reddy, P. A. N.; Nethaji, M.; Chakravarty, A. R. **Structural model for the CuB site of dopamine β -hydroxylase. Crystal structure of copper(II) complex showing N₃OS coordination with an axial sulfur ligation.** *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 1328.
- g) Lee, Y.; Lee, D-H.; Sarjeant, N.; Zakharov, L. N.; Rheingold, A. L.; Karlin, K. D. **Thioether sulfur oxygenation from O₂ of H₂O₂ reactivity of copper complexes with tridentate N₂S_{thioether} Ligands.** *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 10098.
- h) Ohta, T.; Tachiyama, T.; Yoshizawa, K.; Yamabe, T.; Uchida, T.; Kitagawa, T. **Synthesis, structure and H₂O₂-dependent catalytic functions of disulfide-bridged dicopper(I) and related thioether-copper(I) and thioether-copper(II) complexes.** *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 4358.

- 26) a) Lee, D-H.; Hatcher, L. Q.; Vance, M. A.; Sarangi, R.; Milligan, A. E.; Sarjeant, A. A. N.; Incarvito, C. D.; Rheingold, A. L.; Hodgson, K. O.; Hedman, B.; Solomon, E. I.; Karlin, K. D. **Copper (I) complex O₂-reactivity with a N₃S thioether ligand: a copper-dioxygen adduct including sulfur ligation, ligand oxygenation, and comparisons with all nitrogeno ligands analogues.** *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 6056.
- b) Rammal, W.; Jamet, H.; Philouze, C.; Pierre, J-L.; Saint-Aman, E.; Belle, C. **Structural and redox properties in thioether-based (N/S) copper (II/I) complexes: Experimental and theoretical investigations.** *Inorg. Chim. Acta.* **2009**, *362*, 2321.
- c) Lucas, H. R.; Meyer, G. J.; Karlin, K. D. **CO and O₂ binding to pseudo-tetradentate ligand-copper(I) complexes with a variable N-donor moiety: kinetic/thermodynamic investigation reveals ligand-induced changes in reaction mechanism.** *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12927.
- d) Lee, Y.; Lee, D-H.; Park, G. Y.; Lucas, H. R.; Sarjeant A. A. N.; Kieber-Emmons, M. T.; Vance, M. A.; Milligan, A. E.; Solomon, E. I.; Karlin, K. D. **Sulfur donor atom effects on copper (I)/O₂ chemistry with thioanisole containing tetradentate N₃S ligand leading to μ -1,2-peroxo-dicopper(II) species.** *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 8873.
- e) Nagao, H.; Komeda, N.; Mukaidas, M.; Suzuki, M.; Tanaka, K. **Structural and electrochemical comparison of copper(II) complexes with tripodal ligands.** *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 6809.
- f) Kodera M.; Kit, T.; Miura, I.; Nakayama, N.; Kawata, T.; Kano, K.; Hirota, S. **Hydroperoxo copper(II) complex stabilized by N₃S-type ligand having a phenyl thioether.** *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7715.
- g) Ohta, T.; Tachiyama, T.; Yoshizawa, K.; Yamabe, T.; Uchida, T.; Kitagawa, T. **Synthesis, structure, and H₂O₂-dependent catalytic functions of disulfide-bridged dicopper(I) and related thioether-copper(I) and thioether-copper(II) complexes.** *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 4358.
- h) 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. **Influence of coordination geometry upon copper(II/I) redox potentials. Physical parameters for twelve copper tripodal ligand complexes.** *Inorg. Chem.* **1990**, *38*, 4233.
- i) Rorabacher, D. B. **Electron transfer by copper centres.** *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 651.
- j) Champloy I.; Benali-Chérif, N.; Bruno, P.; Blain, I.; Pierrot, M.; Réglie, M. **Studies of copper complexes displaying N₃S coordination as models for Cu_B center of dopamina β -hidroxylase and peptidylglycine α -hidroxylating monooxygenase.** *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 3910.
- k) Zhou, L.; Nicholas, K. M. **Imidazole substituent effects on oxidative reactivity of tripodal (imid)₂(thioether)Cu^I complexes.** *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 4356.
- l) Zhou, L.; Powell, D.; Nicholas, K. M. **Tripodal bis(imidazole) thioether copper (I) complexes: mimics of the Cu(B) site of hydroxylase enzymes.** *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 3840.
- m) Galijasevic, S.; Krylova, K.; Koenigbauer, M. J.; Jaeger, G. S.; Bushendorf, J. D.; Heeg, M. J.; Ochrymowycs, L. A.; Taschner, M. J.; Rorabacher, D. B. **Chelate ring sequence effects on thermodynamic, kinetic, and electron-transfer properties of**

- copper(II) Systems involving macrocyclic ligands with S₄ and NS₃ donor sets.** *Dalton Trans.* **2003**, 2577.
- 27) a) Holm, R. H.; Kennepohl, P.; Solomon, E. I. **Structural and functional aspects of metal sites in biology.** *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2239.
- b) Bruice, C. T.; Schmir, G. L. **Imidazole catalysis. II. The reaction of substituted imidazoles with phenyl acetates in aqueous solution.** *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 148.
- c) Shearer, J.; Soh, P.; Lentz, S. **Both Met(109) and Met(112) are utilized for Cu(II) coordination by the amyloidogenic fragment of the human prion protein at physiological pH.** *J. Inorg. Biochem.* **2008**, *102*, 2103.
- d) Musgrave, T. R.; Humburg, E. R., Jr. **Advances in heterocyclic chemistry.** Elsevier, 1987, 41.
- e) Linnell, R. H. **Notes- dissociation constants of 2-substituted pyridines.** *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 290.
- f) Li, N. C.; Doody, B. E.; White, J. M. **Some metal complexes of glycine peptides, histidine and related substances.** *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 5859.
- g) Sun, M. S.; Brewer, D. G. **Comparative formation constants for complexes of copper, nickel, and silver with some substituted pyridines.** *Can. J. Chem.* **1967**, *45*, 2729.
- h) Edsall, J. T.; Felsenfeld, G.; Goodman, D. S.; Gurd, F. R. N. **The association of imidazole with the ions of zinc and cupric copper.** *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 3054.
- 28) a) Scott, R. A.; Lukehart, C. M. **Applications of physical methods to inorganic and Bioinorganic chemistry.** Wiley, 2007.
- b) Hamann, C. H.; Hamnett, A.; Vielstich, W. **Electrochemistry, second, completely revised and updated edition.** Wiley-VCH, 2007.
- 29) a) Aronne, L.; Dunn, B. C.; Vyvyan J. R.; Souvignier, C. W.; Mayer, M. J.; Howard, T. A.; Salhi, C. A.; Goldie, S. N.; Ochrymowycz, L. A.; Rorabacher, D. B. **Effect of ligand constraints upon the stabilities and potentials of macrocyclic polythiaether complexes. Copper(II) and Copper(I) complexes with cyclohexyl and phenyl derivatives of [14]aneS₄ in water, 80% methanol, and acetonitrile.** *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 357.
- 30) a) Ghosh, A. **Computacional bioinorgánica chemistry. Part III. The tools of the trade: from high-level *ab initio* calculations to structural bioinformatics.** *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2003**, *7*, 110.
- b) Lande, A.; Gerad, H.; Moliner, V.; Izzet, G.; Reinaud, O.; Parisel, O. **Theoretical modelling of tripodaql CuN₃ and CuN₄ cuprous complexes interacting with O₂, CO or CH₃CN.** *J. Biol. Inorg. Chem.* **2006**, *11*, 593.
- c) Koch, W.; Holthausen, M. C. **A chemist's guide to density functional theory.** Wiley-VCH, 2001.
- d) Chen, P.; Root, D. E.; Campochiaro, C.; Fujisawa, K.; Solomon, E. I. **Spectroscopic and electronic structure studies of the diamagnetic side-On Cu^{II}-superoxo complex**

Cu(O₂)[HB(3-R-5-ⁱPrpz)₃]: Antiferromagnetic coupling versus covalent delocalization. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 125, 466.

e) Goj, L. A.; Blue, E. D.; Delp, S. A.; Gunnoe, T. B.; Cundari, T. R.; Petersen, J. L. **Single-electron oxidation of monomeric copper(I) alkyl complexes: Evidence for reductive elimination through bimolecular formation of alkanes.** *Organometallics* **2006**, 25, 4097.

- 31) Huerta, R.; Flores-Figueroa, A.; Ugalde-Saldivar, V. M.; Castillo, I. **Electrochemical behavior of an aminotrithioether ligand: copper(II)-mediated oxidative C-C bond formation.** *Inorg. Chem.* **2007**, 46, 9510.
- 32) Martínez-Alanis, P. R.; Ortiz, M. L.; Regla, I.; Castillo, I. **Synthesis of N-Boc-protected bis(2-benzimidazolylmethyl)amines.** *Synlett* **2010**, 3, 423.
- 33) Blazejic, N.; Kolbah, D.; Belin, B.; Sunjic, V.; Kajfez, F. **Hexamethylenetetramine, a versatile reagent in organic synthesis.** *Synthesis* **1979**, 161.
- 34) Grillot, G. F.; Felton, H. R.; Garret, B. R.; Greenberg, H.; Green, R.; Clementi R.; Moskowitz, M. **The condensation of thiophenols with secondary amines and formaldehyde.** *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 3969.
- 35) Rodríguez, S. L. A.; Arguiñiga, I.; López, O. M.; Tiburcio, R.; Luviano, A.; Regla, I.; Santiago-Osorio, E.; Ugalde-Saldivar, V. M.; Toscano, R. A.; Castillo, I. **Bis(2-methylbenzimidazolyl)amine-derived copper complexes and their antineoplastic activity.** *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, 3454.
- 36) Martínez-Alanis, P. R.; Ugalde-Saldivar, V. M.; Castillo, I. **Electrochemical and structural characterization of tri and dithioether copper complexes.** *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, 3, 212.
- 37) Hunter, C. A.; Sanders, J. K. M. **The nature of π - π interactions.** *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5525.
- 38) a) Trasatti, S. **The absolute electrode potential: an explanatory note.** *Pure Appl. Chem.* **1986**, 58, 955.
- 39) Persson I. **Solvation and complex formation in strongly solvating solvents.** *Pure Appl. Chem.* **1986**, 58, 1153.
- 40) Llunell, M.; Casanova, D.; Cirera, J.; Bofill, J. M.; Alemany, P.; Alvarez, S.; Pinsky, M.; Avnir, D. **SHAPE**, version 2.0, Barcelona, Spain, **2010**.
- 41) Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. **Purification of laboratory chemicals.** Elsevier 2003.
- 42) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Zakrzewski, V. G.; Montgomery, J. A.; Stratmann, J. R. E.; Burant, J. C.; Dapprich, S.; Millan, J. M.; Daniels, A. D.; Kudin, K. N.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Tomasi, J.; Barone, V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomeli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; Petersson, G.; Ayala, A. P. Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Ortiz, J. V.; Baboul, A. G.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Gonzales, C.; Head-Gordon, M.; Pople, J. A. **GAUSSIAN 03.** *Gaussian Inc.* Pittsburg, PA, **2003**.

- 43) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. **“Development of the colle-salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density”**. *Phys. Rev. B.* **1988**, *37*, 785.
- 44) a) Petersson, G. A.; Bennett, A.; Tensfeldt, T. G.; Al-Laham, M. A.; Shirley, W. A.; Mantzaris, J. **A complete basis set model chemistry I. The total energies of closed-shell atoms and hydrides of the first-row atoms**. *J. Chem. Phys.* **1988**, *89*, 2193.
- b) G. A. Petersson and M. A. Al-Laham. **A complete basis set model chemistry. II. Open-shell systems and the total energies of the first-row atoms**. *J. Chem. Phys.* **1991**, *94*, 6081.
- 45) a) Hay, P. J. and Wadt, W. R. **Ab initio effective core potentials for molecular calculations - potentials for the transition-metal atoms Sc to Hg**. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 270.
- b) Hay, P. J., and Wadt, W. R. **Ab initio effective core potentials for molecular calculations - potentials for K to Au including the outermost core orbitals**. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 299.
- c) Hay, P. J., and Wadt, W. R. **Ab initio effective core potentials for molecular calculations - potentials for main group elements Na to Bi**. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 284.