



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

***SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE DERIVADOS DE
BIS(BENCIMIDAZOL)METANO Y COMPLEJOS DE COBRE***

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:

ESAU MARTÍNEZ OLMEDO

DIRECTOR DE TESIS:

DR. IVÁN CASTILLO PÉREZ



Ciudad Universitaria, CD. MX 2016



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: Juventino José García Alejandre

VOCAL: Profesor: Carlos Cosió Castañeda

SECRETARIO: Profesor: Iván Castillo Pérez

1er. SUPLENTE: Profesor: Paulino Guillermo Zeron Espinosa

2° SUPLENTE: Profesor: Victor Barrera Guzman

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

**Instituto de Química, Laboratorio de Química Bioinorgánica y
Supramolecular Ciudad Universitaria UNAM.**

ASESOR DEL TEMA: Dr. Iván Castillo Pérez

SUPERVISOR TÉCNICO: M. en C. Brenda Nataly Sánchez Eguía

SUSTENTANTE: Esau Martínez Olmedo

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	5
RESUMEN.....	6
CAPÍTULO 1	
ANTECEDENTES.....	8
Generalidades sobre Química Bioinorgánica.....	9
Cobre en sistemas biológicos.....	10
Activación del oxígeno molecular en los sistemas biológicos.....	12
Proteínas de Cobre en activación de Dioxígeno.....	14
Afinidad al Oxígeno molecular: Capacidad de oxidación.....	16
Transferencia de electrones por esfera externa.....	16
Transferencia de electrones por esfera interna.....	17
Resonancia Paramagnética Electrónica.....	18
Anisotropía valor de g y acoplamiento hiperfino.....	19
Voltamperometría Cíclica.....	21
Generalidades.....	21
Espectroscopia visible y ultravioleta.....	23
CAPÍTULO 2	
OBJETIVOS.....	25
Objetivos generales.....	26
Objetivos particulares.....	26
HIPÓTESIS.....	27
CAPÍTULO 3	
PARTE EXPERIMENTAL.....	28
General.....	29
Instrumentación.....	29
Síntesis de Ligante BzIm.....	30
<i>Síntesis del complejo ClBzImCu(II)</i>	31

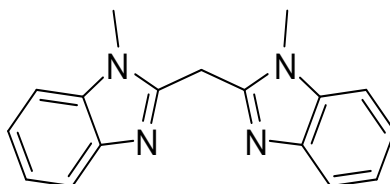
Funcionalización de ligante BzIm.....	31
Procedimiento experimental.....	32
Obtención del complejo OTfBzImCu(II).....	32
CAPÍTULO 4	
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	33
Síntesis de Ligante BzIm.....	34
Síntesis del complejo de Cobre(II) con el ligante BzIm.....	37
Funcionalización de ligante BzIm.....	40
Voltamperometría Cíclica de complejos	47
Espectroscopía ultravioleta visible de complejos.....	49
CAPÍTULO 5	
CONCLUSIONES.....	52
ANEXOS.....	54
REFERENCIAS.....	74

ABREVIATURAS

BzIm	bis(N-metilbencimidazol-2-il)metano
ClBzImCu(II)	Cloruro de bis(N-metilbencimidazol-2-il)metano Cobre (II)
OTfBzImCu(II)	Triflato de bis(N-metilbencimidazol-2-il)metano Cobre (II)
MeSBzIm	bis(N-metilbencimidazol-2-il)etilmetilsulfuro.
dBzIm	tetraquis(N-metilbencimidazol-2-il)propano
CldBzImCu(II)	Cloruro de tetraquis(N-metilbencimidazol-2-il)propano Cobre (II)
oBzIm	bis(N-metilbencimidazol-2-il)cetona
ClOBzImCu(II)	Cloruro de bis(N-metilbencimidazol-2-il)cetona Cobre (II)
S	Espín electrónico
I	Espín Nuclear
g	Constante giromagnética del electrón
g_e	Constante giromagnética del electrón libre
Δg	Desplazamiento de la constante giromagnética
A	Constante de acoplamiento hiperfino
B	Campo magnético aplicado
IR	Infrarojo
Cu(II)(OTf) ₂	Trifluorometilsulfonato de Cobre
Cu(II)Cl ₂ ·2H ₂ O	Cloruro de Cobre dihidratado
MeOH	Metanol
THF	Tetrahidrofurano
EtOH	Etanol
E ⁰	Potencial redox estándar
E _{1/2}	Potencial de media onda
VC	Voltamperometría Cíclica
TCLM	Transferencia de carga Ligante-Metal
ESI	Ionización por Electrospray
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RPE	Resonancia Paramagnética Electrónica
Fc	Ferroceno
Fc ⁺	Ferricinio

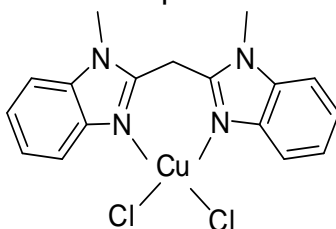
RESUMEN

Se sintetizó el ligante Bis(N-metilbencimidazol-2-il)metano a partir de la condensación de N-metil-1,2-fenilendiamina con malonato de dimetilo, en atmósfera inerte utilizando una línea de Schlenk, calentando a reflujo durante 20 horas. La identificación y caracterización se realizó por Resonancia Magnética Nuclear (RMN), así como espectrometría de masas e infrarrojo (IR).



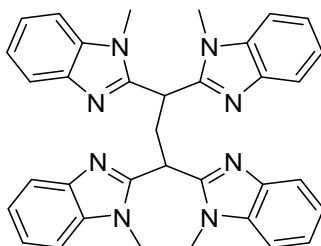
Ligante BzIm

El complejo cloruro de bis(N-metilbencimidazol-2-il)metano de cobre(II) fue preparado con cloruro de cobre(II) dihidratado utilizando metanol como disolvente. Se obtuvieron los espectros de Resonancia Paramagnética Electrónica (RPE), IR y espectrometría de masas. El complejo se purificó cristalizando por difusión lenta de diclorometano en una disolución del complejo en acetonitrilo. Adicionalmente se sintetizó el análogo con trifluorometilsulfonato (triflato) de cobre(II), el cual presentó problemas para su purificación por recristalización.



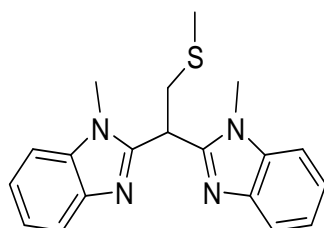
Complejo ClBzImCu(II)

Se intentó la funcionalización del ligante bis(N-metilbencimidazol-2-il)metano para obtener bis(N-metilbencimidazol-2-il)etilmetilsulfuro, mediante la reacción con *n*-butil litio y clorometilmetil sulfuro ($\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{Cl}$) en atmósfera inerte a -78°C , dejando calentar hasta temperatura ambiente. Se emplearon diferentes técnicas analíticas para establecer el producto formado a partir de la materia prima bis(N-metilbencimidazol-2-il)metano como referencia. La elucidación estructural se hizo por RMN de protón (^1H), carbono (^{13}C), IR y masas. El estudio por difracción de rayos X muestra que se unieron dos unidades dibencimidazólicas, formándose el siguiente ligante:



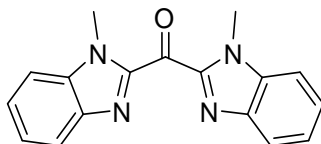
Ligante dBzIm

El análisis por espectrometría de masas indica que el producto esperado pudo haberse formado en pequeñas cantidades, MeSBzIm.



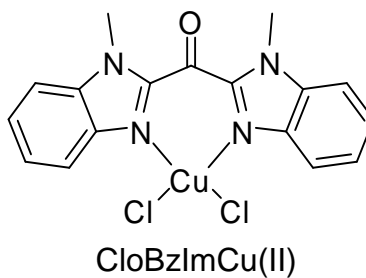
Ligante MeSBzIm

Finalmente, se obtuvo como subproducto adicional la bis(N-metilbencimidazol-2-il)cetona, oBzIm, por oxidación, probablemente con oxígeno adventicio.



Ligante oBzIm

El complejo de cobre de este último compuesto fue obtenido a partir de la reacción con cloruro de cobre (II) dihidratado.



CAPÍTULO 1

ANTECEDENTES

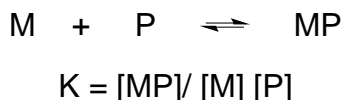
Generalidades sobre Química Bioinorgánica¹

Los aminoácidos y las proteínas por si solos no puedan llevar a cabo todas las reacciones necesarias para la vida, para ello los seres vivos emplean numerosos metales. En los casos específicos de reacciones de oxidación, los pares redox $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$ y $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$ juegan papeles fundamentales como cofactores para la transferencia de electrones. Por ejemplo, el ion Fe^{2+} puede unirse reversiblemente al O_2 si un sitio de coordinación está disponible².

Para mostrar la importancia que tienen los metales en los sistemas biológicos, algunos procesos en donde participan:

- Balance de carga y conductividad eléctrica; Na y K
- Estructura; Ca y Zn
- Señalización; Ca
- Catálisis ácido-base; Zn, Fe, Ni y Mn
- Transferencia de electrones; Fe, Cu y Mo
- Transferencia de grupos funcionales (por ejemplo, CH_3 , O, S); V, Fe, Co, Ni, Cu, Mo, W
- Catálisis redox: V, Mn, Fe, Co, Ni y W
- Almacenamiento de energía; Na y Fe
- Biom mineralización; Ca, Mg, Fe, Sr y Cu

En general la afinidad entre el ion metálico y la proteína puede ser expresada como:



Donde K es la constante de equilibrio entre el ion metálico y la cadena del polipéptido para forma la metaloproteína. La estabilidad termodinámica es frecuentemente muy alta y K puede tener valores de 10^8 M^{-1} o más. Los metales que no son de transición como Na^+ , K^+ , Mg^{2+} y Ca^{2+} forman complejos con proteínas que tienen una constante de afinidad significativamente pequeña. Manganeso(II) algunas veces se comporta como magnesio y otras está asociado como ion metálico formando verdaderas metaloproteínas (K muy alta).

La formación del enlace metal-ligante afecta las propiedades de ambos, del metal y de los ligantes (aminoácidos), por eso es importante hacer una descripción de las propiedades de los aminoácidos que actúan como ligantes, además de los posibles modos de unión con el metal.

Cobre en sistemas biológicos

El cobre es un metal de suma importancia en sistemas biológicos debido a las propiedades óxido-reductoras del par redox asociado a los estados de oxidación más comunes del cobre: $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$. Dicho metal se encuentra ampliamente representado en sistemas biológicos aun cuando su abundancia es tan sólo alrededor de 0.12% en la corteza terrestre¹. Su importancia biológica se debe también a que el cobre es un metal de transición (se encuentra en el bloque *d* de la tabla periódica), por lo cual tiene una fuerte tendencia a coordinarse con ligantes orgánicos y, como consecuencia, el potencial de oxidación puede ser modulado. Particularmente se encuentra un intervalo de potencial E° respecto al electrodo normal de hidrógeno (ENH) para enzimas de cobre, comprendido entre 200 mV y 1000 mV.³ Esta flexibilidad, que es muy importante para que los procesos metabólicos se lleven a cabo, está influenciada principalmente por dos factores: (i) el número y (ii) el tipo de ligantes coordinados. Por una parte, el Cu^+ forma complejos con números de coordinación 2, 3 y 4, siendo la geometría tetraédrica la más común. Los números de coordinación para Cu^{2+} son 4 (geometría cuadrada distorsionada), 5 (pirámide de base cuadrada o bipirámide trigonal) y 6 (octaédrica distorsionada).

En los sistemas biológicos el cobre forma parte de numerosas proteínas y sus funciones están relacionadas fundamentalmente con la transferencia electrónica y con el transporte y activación de dióxígeno (O_2). La metaloproteínas de cobre son transferasas electrónicas que participan en la fotosíntesis en plantas y bacterias. Otras metaloproteínas realizan funciones enzimáticas como oxidasas y oxigenasas⁴, por lo cual son denominadas metaloenzimas de cobre.

Las metaloproteínas de cobre se estudian con diversas técnicas espectroscópicas las cuales incluyen la Resonancia Paramagnética Electrónica (RPE), Resonancia Magnética Nuclear (RMN), absorción de rayos X, Raman y dicroísmo circular. Una de las características de las proteínas de cobre es su intenso color azul, el cual se debe a una absorción óptica de alrededor de 600 nm con un coeficiente de absorción molar entre $1000\text{-}10000/\text{M}^{-1}\text{ cm}^{-1}$, 100 veces más que el encontrado en complejos con péptidos. Una segunda característica de las proteínas de cobre, y usualmente asociada con el intenso color azul, es la aparición de señales en los espectros de RPE debido al electrón desapareado de la configuración electrónica d^9 del ion Cu^{2+} .⁵

Por tal motivo las proteínas de cobre se suelen clasificar según el tipo de centro activo que poseen, definido por el ambiente de coordinación alrededor del cobre, y las características espectroscópicas de los mismos determinadas RPE y ultravioleta-visible (UV-vis). De acuerdo a esto, se clasifican en tres tipos.

Cobre tipo 1:

-La señal típica en RPE consiste de un acoplamiento del espín electrónico al espín nuclear del cobre, con un valor pequeño comparado con el acoplamiento observado en complejos inorgánicos de Cu^{2+} . Esto significa que el electrón desapareado del metal está deslocalizado sobre los ligantes del centro activo. Este acoplamiento llamado hiperfino tiene típicamente valores $< 90 \times 10^4 \text{ cm}^{-1}$.

-Una banda de absorción muy intensa en el espectro de UV-vis, $\epsilon = 3000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ en $\lambda = 600\text{-}620 \text{ nm}$.

-En la estructura en estado sólido determinada por difracción de rayos X presentan un entorno altamente distorsionado para la geometría usual del Cu^{2+} .

Cobre tipo 2:

-No hay modificación de los parámetros de RPE con respecto a complejos inorgánicos de cobre análogos.

-Presentan una absorción normal en el espectro UV-vis, típica de los complejos de Cu^{2+} . Por ejemplo, la enzima superóxido dismutasa bovina dependiente de Cu y Zn tiene su máximo de absorción situado en 680 nm, lo que le da a la forma oxidada de la enzima su color verde, con coeficientes de absorción comprendido entre 100 y $150 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

-Las estructuras determinadas por difracción de rayos X presentan un entorno que adoptan geometrías trigonal, cuadrado-plana u octaédrica con distorsión tetraédrica.

Cobre tipo 3:

-Presentan sitios activos binucleares, lo cual los hace silenciosos en RPE debido al acoplamiento antiferromagnético entre los dos iones Cu^{2+} y/o una rápida relajación de espín entre los dos centros metálicos.

-Banda de absorción muy intensa alrededor de los 330 nm. La coordinación de los dos iones de cobre con el dioxígeno proporciona un electrón de cada uno reduciendo el O_2 a peroxo.

-Las proteínas tipo 3 suelen activar dioxígeno, mismo que adopta una conformación de ligante peroxo puente coordinado. Al mismo tiempo, cada uno de los iones de cobre se oxida a Cu^{2+} y adquiere una pentacoordinación con geometría bipiramidal trigonal distorsionada o de pirámide cuadrada.³

Lo anterior es una clasificación general, pero se puede ampliar haciendo diversas combinaciones entre ellos, por ejemplo, Cu tipo (2+3), el cual consiste de un centro trinuclear, constituido formalmente por un sitio tipo 2 y uno de tipo 3 interactuando entre sí.

Activación del oxígeno molecular en los sistemas biológicos.

La activación del oxígeno molecular o dioxígeno para su aprovechamiento en la respiración y el metabolismo en los seres vivos requiere de metales de transición. El ejemplo más emblemático es la hemoglobina, cuyos grupos donadores hacia el metal juegan un papel central en su función.⁶ En dicha metaloenzima dependiente de hierro, la interacción de un residuo de imidazol es parte de la globina, y retira del plano de la porfirina al ion Fe^{2+} , mientras que cuando el oxígeno molecular se coordina dicho ion es colocado dentro del plano de la porfirina, como se muestra en la Ilustración 1.

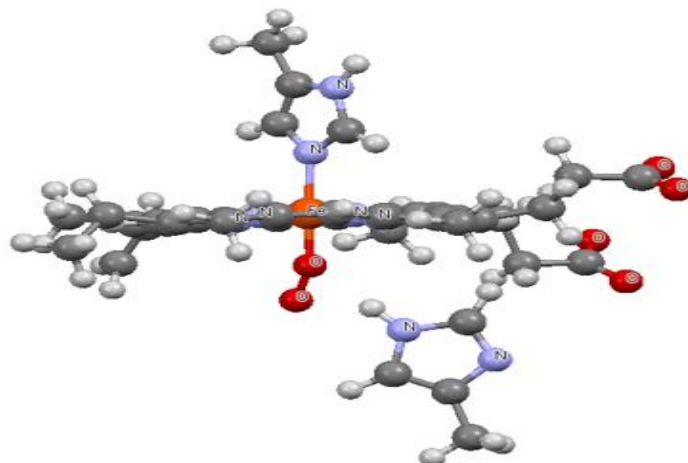


Ilustración 1. Protoporfirina IX en la metahemoglobina de Humano, tomada de PDB⁷.

Los cambios conformacionales que ocurren en la globina modulan la interacción del ion metálico con el dioxígeno, pudiendo así debilitarse y favoreciendo la liberación del oxígeno molecular donde es requerido.⁸

Es importante mencionar que como el oxígeno molecular atmosférico no manifiesta una reactividad elevada, es evidente que en los sistemas biológicos debe sufrir algún tipo de activación. Para comprender como es activado el oxígeno molecular en los sistemas biológicos, conviene recordar su estructura electrónica con base en el modelo de orbitales moleculares mostrado en la Ilustración 2.⁹

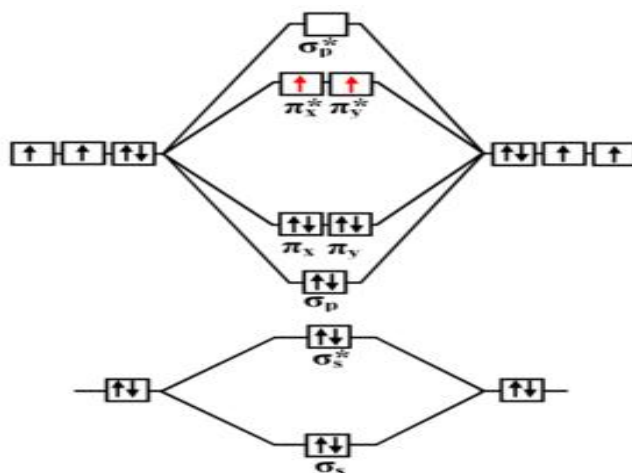


Ilustración 2. Diagrama de orbitales moleculares de O_2 en estado triplete

Como se puede notar el estado fundamental corresponde a un estado triplete, es decir hay dos electrones desapareados, en el nivel π^* doblemente degenerado. El oxígeno molecular al actuar como oxidante se puede reducir a H_2O_2 o H_2O , ambas moléculas así como también la mayoría de los sustratos orgánicos y los productos de oxidación son moléculas singuletes y, por la regla de conservación de espín, una reacción del tipo [Triplete + Singulete \Leftrightarrow Singulete + Singulete] está prohibida, esto muestra que como paso previo a la reacción la molécula de O_2 debe ser llevada al estado singulete con los dos electrones apareados en uno de los orbitales π^* , dejando el otro orbital desocupado (Ilustración 3). Este estado singulete está 23 kcal por encima del estado fundamental y por lo tanto la energía de activación necesaria es relativamente elevada.⁹

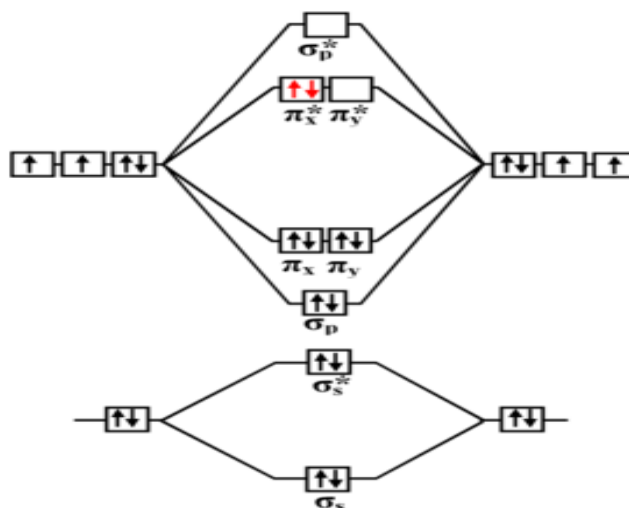


Ilustración 3. Diagrama de orbitales moleculares de O_2 en estado singulete.

La activación del oxígeno molecular es efectuada por el metal de transición, como en el caso de la hemoglobina ocurre con el Fe. Los enlaces del metal con oxígeno

molecular pueden ser de acuerdo con el modelo de Griffith, principalmente de dos maneras, terminal y lateral. Las formas que adoptan los complejos son como se muestra en la ilustración 4.¹⁰

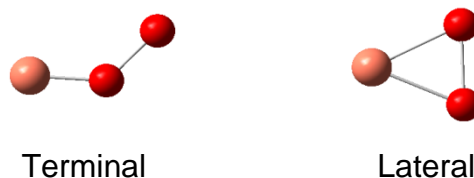


Ilustración 4. Modelo de Griffith uniones del metal con dióxigeno.⁸

La configuración terminal es adoptada por los complejos que favorecen la formación de la especie reducida en un electrón llamada superoxo, mientras que la configuración lateral se encuentra en los complejos que favorecen la reducción por dos electrones a la especie peroxo.¹¹ Si se considera la interacción de los orbitales π^* del O_2 con los orbitales d del complejo metálico se puede notar que, si la molécula de dióxigeno se ubica formando un ligero ángulo con el eje principal del complejo, la pareja de orbitales π^* interactuarán de manera diferente con los orbitales del metal. De esta manera se rompe la degeneración energética y como consecuencia los dos últimos electrones del O_2 deben ubicarse apareados en el nivel más bajo energéticamente, lo que implica que la molécula queda en estado sigulete.⁸

Proteínas de Cobre en activación de Dióxigeno

Las enzimas que activan oxígeno se clasifican en dioxigenasas, monooxigenasas y oxidasas. Es importante señalar que la actividad de las enzimas no depende del número de átomos de cobre presentes: las enzimas mononucleares de cobre son capaces de efectuar las tres funciones, tales como la dopamina- β -monooxigenasa (D β M) y monooxigenasa α -hidroxilante de peptidilglicina (PHM),¹² ver Ilustración 5.

La PHM participa en la amidación de péptidos bioactivos, concretamente, hidroxila el carbono en posición α de la glicina. La hidroxilación es dependiente de cobre y de O_2 además de requerir de un reductor exógeno. El mecanismo propuesto es que O_2 es reducido por dos electrones, cada uno provenientes de uno de los dos sitios no equivalentes al sitio de cobre en la PHM. Rudzka y colaboradores¹³ determinaron la estructura en estado sólido de la enzima PHM oxidada y obtuvieron que la distancia interatómica O-O es de 1.5 Å, característico de las especies peroxo/hidropoxo. Además las distancias de enlace Cu-O fueron de 2.0

Å y 2.1 Å, demostrando así que el enlace Cu-O₂ es de tipo lateral, según el modelo de enlaces de Griffith mostrado anteriormente.

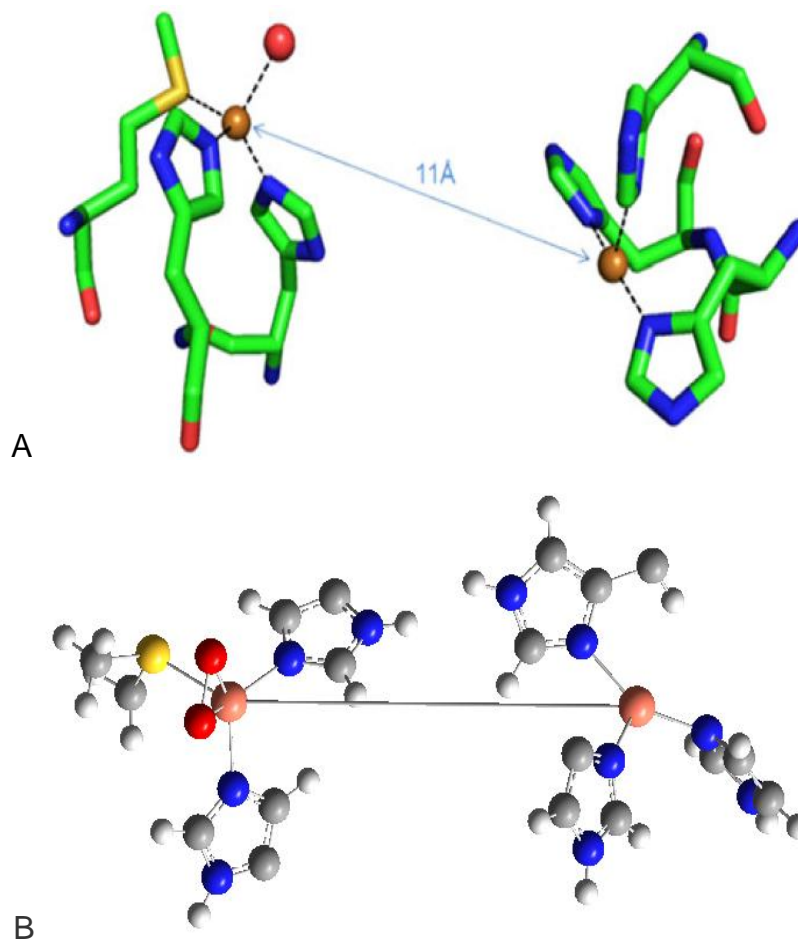


Ilustración 5. A, Optimización por DFT del centro binuclear de Cu en PHM, distancia teórica Cu...Cu 11. B, Difracción de rayos x del sitio activo en la enzima PHM con O₂ coordinado;¹⁴ distancia Cu...Cu 11.46 Å.

Se puede observar en la Ilustración 5 que PHM tiene dos centros metálicos de cobre, los cuales se consideran no acoplados debido a que la distancia es de 11.46 Å. El sitio activo que presenta el residuo de metionina en PHM, activa el oxígeno y una vez formada la especie activa ésta realiza la abstracción de un átomo de hidrógeno del sustrato para llevar a cabo la reacción de hidroxilación (Ilustración 6).

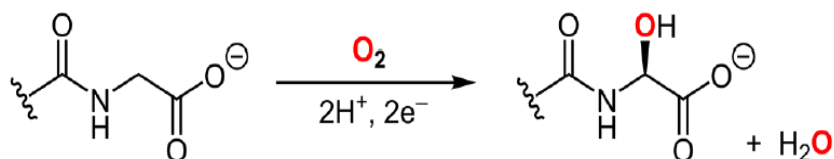


Ilustración 6. Activación por O₂ para abstracción de un átomo de H.¹⁵

Existen también proteínas de cobre binucleares tales como la hemocianina (HC), la tirosinasa y la catecol oxidasa que pueden unirse a dioxígeno de manera reversible¹⁶. Finalmente, las enzimas azules multinucleares de cobre, ascorbato oxidasa, ceruloplasmina, pueden reducir dioxígeno a agua, con la consecuente oxidación de sustratos orgánicos.

Afinidad al Oxígeno molecular: Capacidad de oxidación

La afinidad de los complejos de coordinación a dioxígeno está influenciada en gran medida por la naturaleza de los ligantes coordinados, que pueden generar especies mono-, bi- o multimetálicas¹⁷. Entre la gran variedad de complejos metálicos, al activar la molécula de oxígeno puede darse la formación de puentes μ -peroxo dimetal que aportan mayor polaridad a los enlaces de coordinación e incrementan la separación de carga entre el ion metálico y el dioxígeno, por tanto el agua, que tiene alta constante dieléctrica, es el mejor disolvente para la estabilización de separación de cargas. Esta es probablemente la razón por la cual algunos complejos de coordinación binucleares μ -peroxo son más estables en disoluciones acuosas, mientras que otros complejos, de coordinación mononucleares, son favorecidos en disolventes con baja constante dieléctrica. Cuando la esfera de coordinación está incompleta, un segundo ligante, usualmente una molécula de disolvente, puede unirse al ion metálico. Esto es particularmente usual en disoluciones acuosas donde el ion OH^- puede actuar como un segundo ligante puente.¹⁸

Debido a esta reactividad que presentan los complejos de los metales de transición ligada a su gran capacidad de cambio en el estado de oxidación, Taube en 1953 clasificó a las reacciones redox como de transferencia por esfera interna y de transferencia por esfera externa.¹⁹

Transferencia de electrones por esfera externa

Una reacción de transferencia de electrones tiene lugar entre dos entidades por esfera externa si estas dos entidades poseen potenciales redox adecuados para esta transferencia y no se forma un enlace químico durante el transcurso de la reacción, es decir si el electrón se transfiere a distancia a través de las moléculas de disolvente. Esta distancia puede variar desde algunos Ångström hasta algunas decenas, dependiendo del impedimento estérico y de la naturaleza del medio de reacción.

Transferencia de electrones por esfera interna

Este mecanismo permite una transferencia de electrones mucho más rápida que por esfera externa gracias a la formación de un enlace químico a través de un ligante que actúa como puente entre el donador y el aceptor durante el curso de la reacción.

La presencia de algunos ligantes que poseen grupos atractores, como $-\text{NO}_2$ por ejemplo, inducen un decremento en la densidad de carga eléctrica sobre el ion central lo cual resulta en una mayor dificultad para oxidarse. En contraste, la presencia de algunos grupos voluminosos correlacionada con la presencia de sustituyentes electroatractores en el ligante protege al ion central, lo cual hace posible que el centro metálico pueda participar en un mayor número de ciclos de oxidoreducción, como se puede determinar por estudios por voltamperometría cíclica para algunos complejos capaces de unirse reversiblemente a dioxígeno.²⁰

El cobre tiene una configuración electrónica en el estado basal de: $[\text{Ar}]3d^{10}4s^1$, los estados de oxidación relevantes en medios biológicos son el Cu^+ (configuración d^{10}) y Cu^{2+} (d^9). La estabilidad relativa de ambos estados de oxidación está determinada por los valores de potencial redox.⁶

Semireacción	E° Respecto al ENH
$\text{Cu}^+_{(\text{aq})} + e^- \rightarrow \text{Cu}_{(\text{s})}$	0.52 V
$\text{Cu}^{2+}_{(\text{aq})} + e^- \rightarrow \text{Cu}^+_{(\text{aq})}$	0.15 V

Entonces el proceso de dismutación del Cu^+ en agua es:

$2\text{Cu}^+_{(\text{aq})} \rightarrow \text{Cu}_{(\text{s})} + \text{Cu}^{2+}_{(\text{aq})}$	0.37 V
--	--------

y la constante de equilibrio:

$$K = [\text{Cu}^{2+}_{(\text{aq})}] / [\text{Cu}^+_{(\text{aq})}]^2 = 10^6 \text{ aproximadamente}$$

Esto indica que en este medio sólo pueden existir pequeñas concentraciones ($< 10^{-2}$ M) de $\text{Cu}^+_{(\text{aq})}$. Esta situación puede ser modificada por la presencia de ligantes distintos al agua, que den lugar a complejos de Cu^+ más estables. Es el caso de las disoluciones en acetonitrilo, cuyas moléculas solvatan de forma muy efectiva al Cu^+ y como consecuencia Cu^{2+} se vuelve menos estable y más oxidante que en agua. En las proteínas sucede lo mismo, en general presentan un potencial redox más positivo que el valor estándar del par redox $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$ en agua, lo que indica que el ambiente proteico estabiliza preferentemente al Cu^+ con respecto a la situación en el medio acuoso. A través de esta modulación de la coordinación, el

par $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$ es capaz de adoptar en medios biológicos valores que van desde 200 a 1000 mV.³

El Cu^+ es un ácido de Lewis blando según la clasificación de Pearson que se enlaza preferentemente a bases blandas como el azufre²¹, y al ser un sistema d^{10} forma compuestos diamagnéticos. Aunque son posibles números de coordinación bajos (2 para una estereoquímica lineal y 3 para una estereoquímica plana trigonal), el número de coordinación más habitual es 4 con los ligantes en posición tetraédrica.

Por su parte el Cu^{2+} es considerado un ácido de Lewis frontera, es un sistema d^9 que forma numerosos complejos con una estereoquímica fuertemente influenciada por la distorsión Jahn-Teller. Los números de coordinación más comunes son 4, 5 y 6 pero las geometrías regulares son escasas y la distinción entre complejos octaédricos con distorsión tetragonal (aleja dos de los ligantes en vértices opuestos) y complejos planos cuadrados (en donde puede suponerse que la separación de los dos ligantes es tan grande que están fuera de la esfera de coordinación del metal) es muchas veces difícil.

Buena parte de los complejos de este ion presentan coloración azul o verde debido a la existencia de una banda ancha y asimétrica asignada a transiciones $d-d$ en el intervalo de 600-900 nm.³ En las proteínas el cobre está unido principalmente a N y S, que son parte de los aminoácidos histidina (nitrógeno de imidazol), cisteína (azufre tiol) y metionina (azufre tioéter), de diferentes formas que varían tanto en el número de iones cobre, en su entorno de coordinación.

Resonancia Paramagnética Electrónica

En el estudio de las espectroscopias de resonancia magnética existen tres tipos de sistemas magnéticos que pueden interactuar entre sí, los imanes propios del aparato de medición (B), el espín electrónico (S) y el espín nuclear (I) (tabla 1). La interacción del espín electrónico y el espín nuclear dependen del campo magnético externo aplicado y se conocen como interacciones Zeeman. $S \cdot B$ representa la interacción Zeeman del momento magnético de espín que da lugar a la espectroscopia de Resonancia Paramagnética Electrónica (RPE), mientras que $I \cdot B$ corresponde a la interacción Zeeman nuclear que da pie a la espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN). Debido a que el núcleo es magnéticamente más débil que el electrón, la señal que genera el momento magnético nuclear puede ser ignorada en los experimentos de RPE.²²

Tabla 1. Tipos de interacciones en resonancia magnética

Interacción	Fenómeno	Ejemplo
S*S	Sistemas de alto espín	S=5/2 (Fe ³⁺), S=2 (Fe ²⁺)
S*B	Zeeman electrónico Tensor <i>g</i>	Patrones básicos de RPE
S*I	Acoplamiento hiperfino de metales Acoplamiento hiperfino de ligantes	⁵⁷ Fe (I=1/2), Cu (I=3/2) ¹ H (I=1/2), ¹⁴ N (I=1)
I*B	Zeeman nuclear	Espectros de doble resonancia
I*I	Interacción cuadrupolar	Mn (I=5/2) y As (I=3/2)

*Anisotropía valor de *g* y acoplamiento hiperfino*

Para ilustrar el concepto de anisotropía consideremos la condición de resonancia para un electrón libre, interacción Zeeman²³ electrónico, en donde se cumple que:

$$h\nu = g_e\beta B$$

En la práctica, el valor g_e no corresponde con el valor de $g = 2$ de un electrón libre debido a que la molécula o ion induce un desplazamiento de dicho valor. Al tomar en cuenta esta corrección, la condición de resonancia se escribe como:

$$h\nu = (g_e + \Delta g)\beta B$$

La orientación del campo externo aplicado B genera una señal debida a la contribución magnética del eje que interactúa con dicho campo, así Δg depende de la orientación magnética. Las diagonales de la matriz del tensor g , arrojan información de la simetría del entorno molecular en el centro paramagnético (Tabla 2).

Tabla 2. Relación de la simetría adoptada y tensor g ²⁴

Simetría	Característica	No. de valores de <i>g</i>
Isotrópica	$g_{xx} = g_{yy} = g_{zz}$	1
Axial	$g_{xx} = g_{yy} \neq g_{zz}$	2
Rómbica	$g_{xx} \neq g_{yy} \neq g_{zz}$	3

De esta manera se puede asignar la simetría alrededor del centro paramagnético de acuerdo a la anisotropía de g , ver Tabla 3.

Tabla 3. Estereoquímica observada según el valor g y A ²⁵

Tensor g comunes	Tensor A	coincidencia de ejes	Grupos puntuales
$g_{xx} = g_{yy} = g_{zz}$	$A_{xx} = A_{yy} = A_{zz}$	Todos los ejes coinciden	O_h (octaédrico) T_d (tetraédrico)
$g_{zz} \neq g_{xx} = g_{yy}$	$A_{zz} \neq A_{xx} = A_{yy}$	Todos los ejes coinciden	C_{4v} (piramidal cuadrada) C_{3v} (piramidal trigonal)
$(g_{\parallel}, g_{\perp})$			D_{2d} (tetraedro comprimido o elongado) D_{4h} (plano-cuadrada)
$g_{xx} \neq g_{yy} \neq g_{zz}$	$A_{xx} \neq A_{yy} \neq A_{zz}$	Todos los ejes coinciden (Rómbica) Un eje de g y A coinciden (Monocíclico) No coincidencia de ejes (Tricíclica)	C_{2h} (planar distorsionada angularmente MA_2B_2) C_{2v} (piramide cuadrada XMA_2B_2) D_{2h} (MA_2B_2 cuadrado plana) C_2, C_s, C_i, C_1

Un estudio de la activación del oxígeno molecular por los metales de transición, requiere de un enfoque en su naturaleza electrónica, esta información la podemos obtener con la espectroscopia de RPE siempre y cuando los complejos y/o sus aductos con dióxígeno contengan al menos un electrón desapareado.²⁶

Esto implica que $\bar{s} > 0$, y así $\bar{\mu}_s \neq 0$, dado que:

$$\bar{\mu}_s = -g_e \mu_B \bar{S}$$

En la mayoría de los estudios de centros metálicos se emplea la técnica de espectroscopia RPE de onda continua, esta técnica es suficiente para obtener una gran cantidad de información en relación a la naturaleza electrónica del metal y de su entorno únicamente con los tensores g y A . El tensor g se refiere a la naturaleza de espín electrónico total, mientras que el tensor A es el acoplamiento hiperfino núcleo-electrón.

Así, del estudio por RPE se puede obtener:⁵

- 1-. El número de distintos centros magnéticos.
- 2-. La orientación de los ejes de simetría con respecto a los ejes del cristal en los centros magnéticos cuando son estudiados cristales simples.

- 3-. Las simetrías de los ambientes proteicos de los centros magnéticos y el estado fundamental de los iones del metal de transición.
- 4-. La deslocalización de los enlaces del ion metálico en la proteína.
- 5-. Identificación del enlace de los átomos de las proteínas con el ion metálico, esto si hay momento magnético nuclear de las proteínas.
- 6-. Una aproximación de la distancia entre iones metálicos paramagnéticos.
- 7-. Una aproximación de la proporción de iones cobre en cada tipo de centro magnético y del número de iones metálicos en el centro que no es detectable por RPE.
- 8.- Detalles de los cambios químicos cuando la proteína es modificada o cuando ocurre una reacción.

Voltamperometría Cíclica

Generalidades

La metodología de Voltamperometría Cíclica (VC) es empleada en química electroanalítica para determinar las propiedades redox de las moléculas en disolución. Las aplicaciones de esta técnica se han extendido desde el estudio de mecanismos de reacción por parte de los químicos orgánicos, al estudio de la formación de radicales libres. En el área de la química inorgánica la VC se emplea principalmente para evaluar los efectos de los ligantes coordinados a un determinado metal, sobre su potencial de oxidación/reducción. La información obtenida tiene aplicaciones potenciales en el estudio de modelos en catálisis enzimática.²⁶ Experimentalmente el potencial de un electrodo de trabajo es digitalizado con respecto a un electrodo de referencia, usualmente Ag/AgCl. Esta técnica es aplicada bajo las siguientes condiciones.²⁸

- 1.-Se requieren 3 electrodos que funcionan como potenciostato. La resistencia no compensada es pequeña y por tanto se ignora.
- 2-. Un electrolito soporte que presenta una concentración mucho mayor que el analito en cuestión, para que el fenómeno de migración de cargas sea ignorado. Estas dos características aseguran que la velocidad del transporte de cargas está controlada solo por difusión en el electrodo de trabajo.
- 3.-El electrodo de trabajo funciona como si fuese un macroelectrodo plano para que los efectos de punta sean despreciados. Esto permite que la difusión de especies se comporte de manera semi-infinita.

4.-Generalmente solo una especie se mide inicialmente. Si esta especie no es eléctricamente activa, se puede convertir en una especie electroactiva mediante reacciones químicas homogéneas.

5.-Al inicio del experimento, el potencial del electrodo de trabajo es elegido, siempre que sea posible, para tener un valor al cual la corriente sea despreciable o pequeña.

6.-El potencial del electrodo de trabajo es digitalizado linealmente a una velocidad constante de un potencial inicial a un potencial de inversión que se determina experimentalmente, y luego se regresa al valor inicial.

7.-El potencial formal del electrodo de la reacción redox sujeto de estudio generalmente cae dentro del intervalo de potencial observado. Ver Ilustración 7.

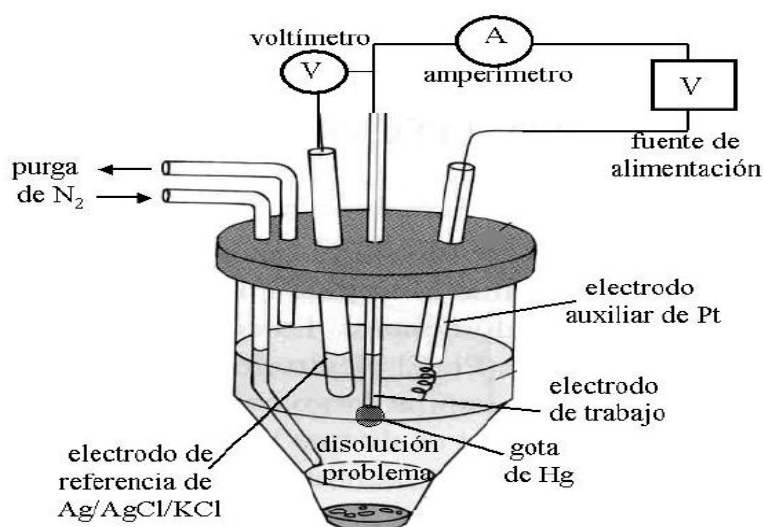


Ilustración 7. Esquema de electrodos en un experimento VC

Como se puede notar en la Ilustración 7, un experimento de VC consiste en un electrodo de trabajo, cuyo potencial es controlado con un electrodo de referencia, tal como un electrodo de Calomel o Ag/AgCl. El potencial controlado que es aplicado a través de estos dos electrodos, es la señal de excitación en VC, el cual es un potencial lineal de onda triangular.²⁹

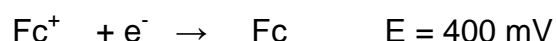
El electrodo de referencia de Ag/AgCl se utiliza en lugar del electrodo estándar de hidrógeno por conveniencia y consiste básicamente en un electrodo de plata sólida recubierto parcialmente por una capa de AgCl y sumergido en una disolución saturada de KCl. Cuando éste electrodo actúa como ánodo, se oxida Ag(s) para formar AgCl sólido sobre el electrodo. El potencial de reducción estándar de este electrodo respecto del ENH es de +0.197 V.

En la Tabla 4 se comparan valores con respecto al ENH y al electrodo Ag/AgCl, para algunos metales.

Tabla 4. Comparación de los valores de potencial, para los dos electrodos de referencia, de hidrógeno y Ag/AgCl

Semirreacción	E (V) respecto electrodo hidrógeno	E (V) respecto electrodo Ag/AgCl
$\text{Zn}^{2+} + 2e \rightarrow \text{Zn(s)}$	-0.763	-0.960
$\text{Cd}^{2+} + 2e \rightarrow \text{Cd(s)}$	-0.402	-0.599
$\text{Pb}^{2+} + 2e \rightarrow \text{Pb(s)}$	-0.126	-0.323
$\text{Cu}^{2+} + 2e \rightarrow \text{Cu(s)}$	+0.337	+0.140

En los experimentos de VC usualmente se emplea una pequeña cantidad de ferroceno como referencia y se analiza bajo las condiciones de trabajo para obtener los resultados referenciados al electrodo normal de hidrógeno ENH. Para ello se corrigen los valores restando 400 mV a los potenciales obtenidos, que corresponde al potencial estándar del par ferricinio/ferroceno.³⁰



Espectroscopia Ultravioleta-visible

Una condición necesaria para que una sustancia pueda ser estudiada por espectroscopia visible es que absorba y transmita radiación electromagnética con longitudes de onda correspondientes al espectro ultravioleta o visible. La siguiente Tabla 5 muestra los intervalos de longitud de onda de absorción, color absorbido y el color transmitido.

Tabla 5. Relación de intervalos de absorción y transmisión de radiación electromagnética en la región ultravioleta-visible.

Intervalo de longitudes de onda (nm)	Color absorbido	Color Transmitido (Observado)
100-190	Ultravioleta del vacío	Ninguno
190-380	Ultravioleta cercano	Ninguno
380-435	Violeta	Amarillo-Verde
435-480	Azul	Amarillo
480-500	Verde-Azul	Naranja-Rojo
500-560	Verde	Púrpura
560-580	Amarillo-Verde	Violeta
580-595	Amarillo	Azul
595-650	Naranja	Verde-Azul
650-780	Rojo	Azul-Verde

La espectroscopia UV-vis tiene amplia aplicación para el estudio de transiciones electrónicas entre los diferentes niveles energéticos en ciertos grupos o átomos de la molécula y no caracterizan a la molécula como entidad. Los grupos de átomos que dan origen a las transiciones electrónicas por absorción en el UV cercano se conocen como grupos cromóforos y la mayoría son insaturados y heteroatómicos que tienen pares de electrones no compartidos.³¹

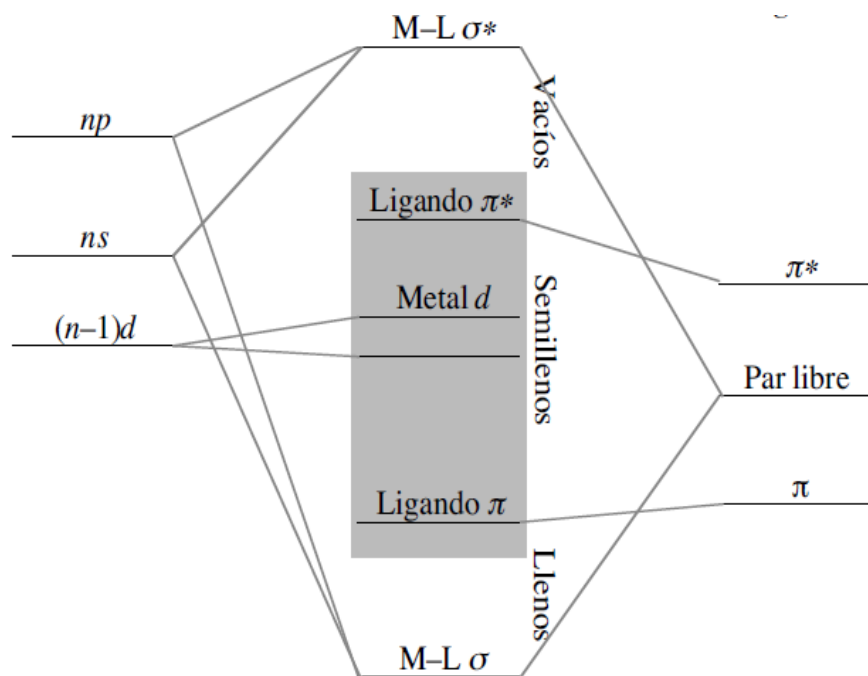


Ilustración 8. Diagrama de niveles energéticos para diferentes orbitales y sus posibles transiciones.

De acuerdo al diagrama en la Ilustración 8, el orden energético de las transiciones es: $\sigma \rightarrow \sigma^*$ el de mayor energía, $n \rightarrow \pi^*$ el de menor energía. Mientras mayor sea la energía requerida para una determinada transición, menor es la longitud de onda de la radiación que debe suministrarse para conseguir tal fin.³¹

Con base en los antecedentes descritos anteriormente en este trabajo se presenta un estudio de voltamperometría cíclica del ligante BzIm coordinado con dos sales diferentes de Cu(II), este estudio mostro la influencia que presenta el contraíón del Cu(II) sobre la capacidad oxidativa de este metal. Por otro lado, se presentan los estudios de espectroscopía UV-visible de los complejos derivados de BzIm, CldBzImC(II) y ClOBzIm, ilustrando las transiciones electrónicas, principalmente ligante-metal y ligante-ligante.

CAPÍTULO 2

OBJETIVOS e HIPÓTESIS

Objetivos generales:

- Sintetizar ligantes derivados de bis(N-metilbencimidazol-2-il)metano.
- Obtener los complejos de Cobre(II) con los ligantes sintetizados, a partir de las sales de cloruro y triflato, que difieren en cuanto al carácter como donadores (más fuertemente donador el cloruro, menos el triflato).
- Separar y purificar los productos obtenidos para obtener cristales adecuados que serán analizados con difracción de rayos X en monocristal.
- Mediante diferentes técnicas espectroscópicas caracterizar los ligantes y complejos obtenidos.
- A partir de la técnica de voltamperometría cíclica, obtener los potenciales de oxidación de media onda $E_{1/2}$ de los complejos ClBzImCu(II) y OTfBzImCu(II).

Objetivos particulares:

- Desarrollar varias técnicas tanto de síntesis como de elucidación estructural.
- Aprender el correcto manejo de las líneas de vacío, que implica la manipulación de reactivos en atmosfera inerte.
- Obtener cristales adecuados para caracterización en estado sólido por difusión lenta.
- Desarrollar la metodología de VC para obtener potenciales de oxidación $E_{1/2}$.
- Obtener y analizar datos de RPE como técnica espectroscópica para el estudio de sistemas con centros metálicos.

Hipótesis

Los ligantes sintetizados en este trabajo permitirán obtener complejos de Cu(II) estables, las diferencias estructurales presentes en los complejos se verán reflejadas en la caracterización mediante las diferentes técnicas espectroscópicas, así como en la caracterización electroquímica. Los resultados obtenidos permitirán concluir sobre una posible actividad de los complejos hacia la activación de O₂ de manera análoga a sitios activos ricos en donadores histidina.

CAPÍTULO 3

PARTE EXPERIMENTAL

General

Todos los reactivos y disolventes se obtuvieron de proveedores comerciales. En el caso del tetrahidrofurano (THF), fue secado de acuerdo a las técnicas convencionales,³² para su empleo en reacciones con *n*-BuLi. Antes se verificó la ausencia de peróxidos en 1 mL de THF con 1 mL de ácido acético glacial que con 0.10 g de NaI tomó un color amarillo indicativo de una concertación baja de peróxidos. Posteriormente se secó el THF con benzofenona-sodio a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno. El sodio redujo a la benzofenona al radical cetilo soluble que reacciona rápidamente con el agua y el oxígeno disueltos en el disolvente. La coloración azul intensa indica cualitativamente las condiciones anhidras y libres de oxígeno para destilar el THF previo a su uso.

Instrumentación

Los espectros de infrarrojo se obtuvieron con un espectrómetro Perkin Elmer 203-B en el intervalo de 4000-400cm⁻¹ en pastilla de KBr. Para los espectros de RMN, se empleó un espectrómetro JEOL Eclipse 300, la referencia empleada fue tetrametilsilano. Los espectros de masas FAB⁺ (Fast Atom Bombardment) se obtuvieron de un equipo JEOL JMS-SX-102A. Los espectros de masas electrospray se obtuvieron con un espectrómetro Bruker Daltonics Esquire 6000 con trampa de iones. Los espectros de RPE se determinaron en un espectrómetro Joel JES-TE300, las condiciones fueron a temperatura ambiente o a 77 K, con tubos de cuarzo en banda X (9.4 GHz) con intensidad de flujo magnético de 100 KHz. El equipo de difracción de rayos X empleado, fue un difractómetro Bruker SMART. El software empleado para el barrido omega fue Bruker SAINT. Para resolver las estructuras se usó el programa SHELXS-97.

La determinación del potencial de reducción de los complejos metálicos se llevó a cabo mediante la técnica de voltamperometría cíclica. Estos estudios se realizaron en la Facultad de Química bajo la asesoría del doctor Víctor Ugalde con atmósfera de nitrógeno en acetonitrilo grado biotecnológico con un potencióstato-galvanostato EG&G Princeton Applied Research modelo 263A, utilizando NBu₄PF₆ (hexafluorofosfato de tetrabutilamonio) como electrolito soporte a una concentración 0.1 M, empleando como electrodo de trabajo de carbón vítreo ($\phi = 7.1 \text{ mm}^2$), como electrodo de referencia de plata (Ag/solución AgBr), como electrodo auxiliar de platino (Pt/disolución de NBu₄PF₆). Todos los voltamperogramas se iniciaron desde el potencial de corriente nula ($E_i = 0$) y se hizo el barrido de potencial en ambas direcciones, positiva y negativa, y se obtuvieron a una velocidad de barrido de 0.100 V·s⁻¹. De acuerdo con la convención de la IUPAC, el voltamperograma del par ferricinio/ferroceno (Fc⁺/Fc) fue obtenido para establecer los valores de potencial de media onda ($E_{1/2}$) de la expresión $E_{1/2} = (E_{ap} + E_{cp})/2$. Para obtener la corriente normalizada para cada complejo, la corriente medida fue dividida por la concentración molar exacta de la especie electroactiva. La concentración de ligante BzIm y complejos ClBzImCu(II), OTfBzImCu(II) fue de 1 mM.

Síntesis de Ligante BzIm

La síntesis del ligante Bis-(N-metilbencimidazol-2-il)metano, BzIm, se realizó mediante dos procedimientos adaptados en el laboratorio.

Procedimiento A

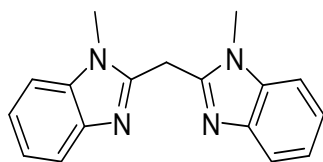
En un matraz bola que contiene un agitador magnético se agregó etilenglicol (5 mL). El matraz se adaptó con un condensador de reflujo y se conectó a una línea de vacío. Se agregó con una pipeta N-metilfenilendiamina (244 mg, 2 mmol) y malonato de dimetilo (132 mg, 1 mmol) bajo flujo de N₂. El sistema se agitó y calentó a reflujo por 20 horas también bajo atmósfera de nitrógeno. Después de dejar a reflujo por 20 horas, se retiró el calentamiento y el matraz se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente. Se vertió el contenido en un vaso de precipitados y se agregaron 5 mL de agua fría lentamente con agitación constante. El sólido se aisló mediante filtración y se lavó con metanol.

Procedimiento B

En un matraz bola con agitador magnético se agregaron 3 mL de etilenglicol. Posteriormente se agregó con una pipeta N-metilfenilendiamina (244 mg, 2 mmol), malonato de dimetilo (132 mg, 1 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (1 mL). Se calentó el sistema a reflujo por 20 horas en atmósfera de N₂.

La síntesis se ajustó para usar 1 g de N-metilfenilendiamina mediante el Procedimiento B:

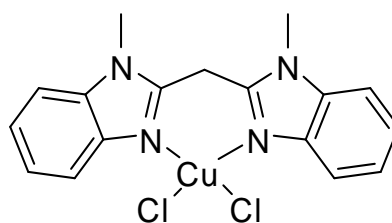
En un matraz bola adaptado a una línea de vacío, se colocó 1 g de N-metilfenilendiamina. Se agregaron 12 mL de etilenglicol, 0.54 g de malonato de dimetilo y 4 mL de HCl 12 M. El producto obtenido presentó una coloración azul intenso. Se agregaron 10 mL de H₂O destilada en hielo, pero no se formó el precipitado, por lo cual la mezcla se neutralizó agregando Na₂CO₃ hasta que se dejó de producir burbujeo (pH = 7-8). El sólido obtenido se lavó con H₂O, se filtró a vacío y se obtuvieron 0.24 g (21 % de rendimiento) de ligante BzIm. Este se cristalizó por el método de difusión lenta de diclorometano en una disolución de metanol. Se verificó de nuevo la pureza por cromatoplaça, evidenciando que era el único producto presente.



Ligante BzIm

Síntesis del complejo CIBzImCu(II)

La síntesis consistió en una reacción de complejación del ligante Bis-(N-metilbencimidazol-2-il)metano con $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Primero se colocaron 8 mg de $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en un vial, los cuales se disolvieron en 2 mL de MeOH; en otro vial se disolvieron 10 mg de ligante en 2 mL de MeOH y una vez disuelto se mezcló con la solución de sal de Cu(II). Se obtuvo una disolución amarilla con precipitado del mismo color, por lo cual se añadió 1 mL más de MeOH para disolver todo el sólido. Después de filtrar y evaporar el metanol, el complejo amarillo se purificó cristalizando por difusión lenta de diclorometano en una disolución del complejo en acetonitrilo. La masa obtenida del producto de la reacción [CIBzImCu(II)] fue de 14 mg, con un rendimiento de 78%. P.f. 243-246°C.



CIBzImCu(II)

Funcionalización de ligante BzIm

La funcionalización del ligante se intentó a partir de la adaptación del método reportado³³ para compuestos análogos, el cual se muestra en la Ilustración 9.

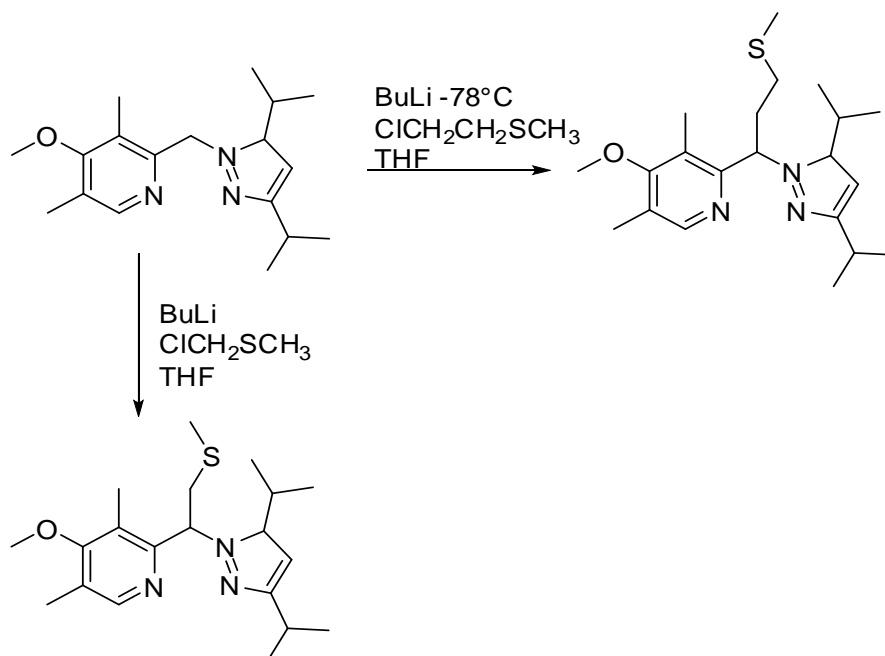


Ilustración 9. Método reportado³³ para la introducción de grupos tioéter.

Procedimiento experimental

En un tubo Schlenk previamente secado a 110°C y evacuado a presión reducida/purgado con N₂ por triplicado en línea de vacío/gas inerte, se colocaron 0.10 g de ligante y se añadieron 10 mL de THF anhidro mediante el uso de una cánula, lavando la superficie del matraz para disolver todo el ligante. La mezcla de reacción se enfrió a -78°C con un baño de hielo seco, y al mismo tiempo se purgó una jeringa de 1 mL para medir 0.3 mL de disolución 1.6 M de n-BuLi en hexano. La disolución se agregó al tubo Schlenk gota a gota teniendo cuidado de que el goteo fuese en el centro y no en la pared. Se observó cambio de coloración de morado a café intenso. Por último se agregó 0.05 mL de 2-cloroetil-metil sulfuro también gota a gota. La reacción se dejó por 20 horas, dejando que la temperatura subiera lentamente y terminándola al agregar agua para destruir el n-BuLi que pudiera haber como remanente. Tras extraer con diclorometano y secar la fase orgánica en rotavapor, se obtuvo 0.26 g de un sólido café. Se le hizo una cromatoplaaca y se corrió con el ligante como referencia y en una fase móvil de diclorometano y metano 9:1. Se observaron dos bandas una correspondiente al ligante con $R_f = 2/3 = 0.66$ y la otra correspondiente al producto de la reacción $R_f = 2.5/3 = 0.83$

Obtención del complejo OTfBzImCu(II).

Considerando que el triflato es mejor grupo saliente que el cloruro, se llevó a cabo la reacción de BzIm (50 mg, 18 mmol) con 65 mg de Cu(CF₃SO₃)₂ (24 mmol). Primero se disolvió BzIm en metanol, dando una disolución café y después al agregar el triflato de cobre el color cambió a azul. Tras evaporar el disolvente el sólido obtenido se redisolvió en acetonitrilo. Una parte se disolvió y la otra precipitó (diferentes complejos). El precipitado (azul pastoso) se redisolvió en MeOH. El complejo formado fue etiquetado como OTfBzImCu(II). La parte soluble se dejó evaporar pero la cantidad obtenida fue mínima y no se obtuvo ningún cristal adecuado para difracción de rayos X.

CAPÍTULO 4

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Síntesis y caracterización del ligante BzIm

El ligante BzIm fue obtenido con el procedimiento B, a partir de la reacción de condensación de malonato de dimetilo con N-metilfenilendiamina, bajo las condiciones en la Ilustración 10.

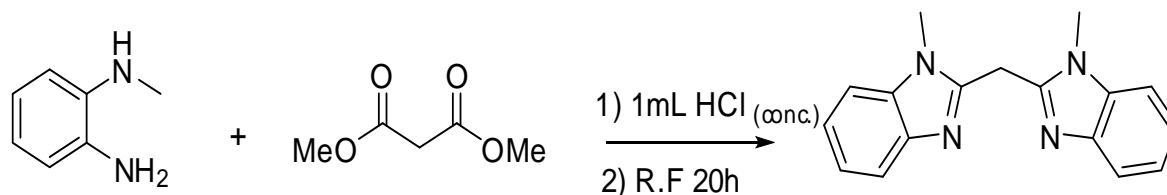


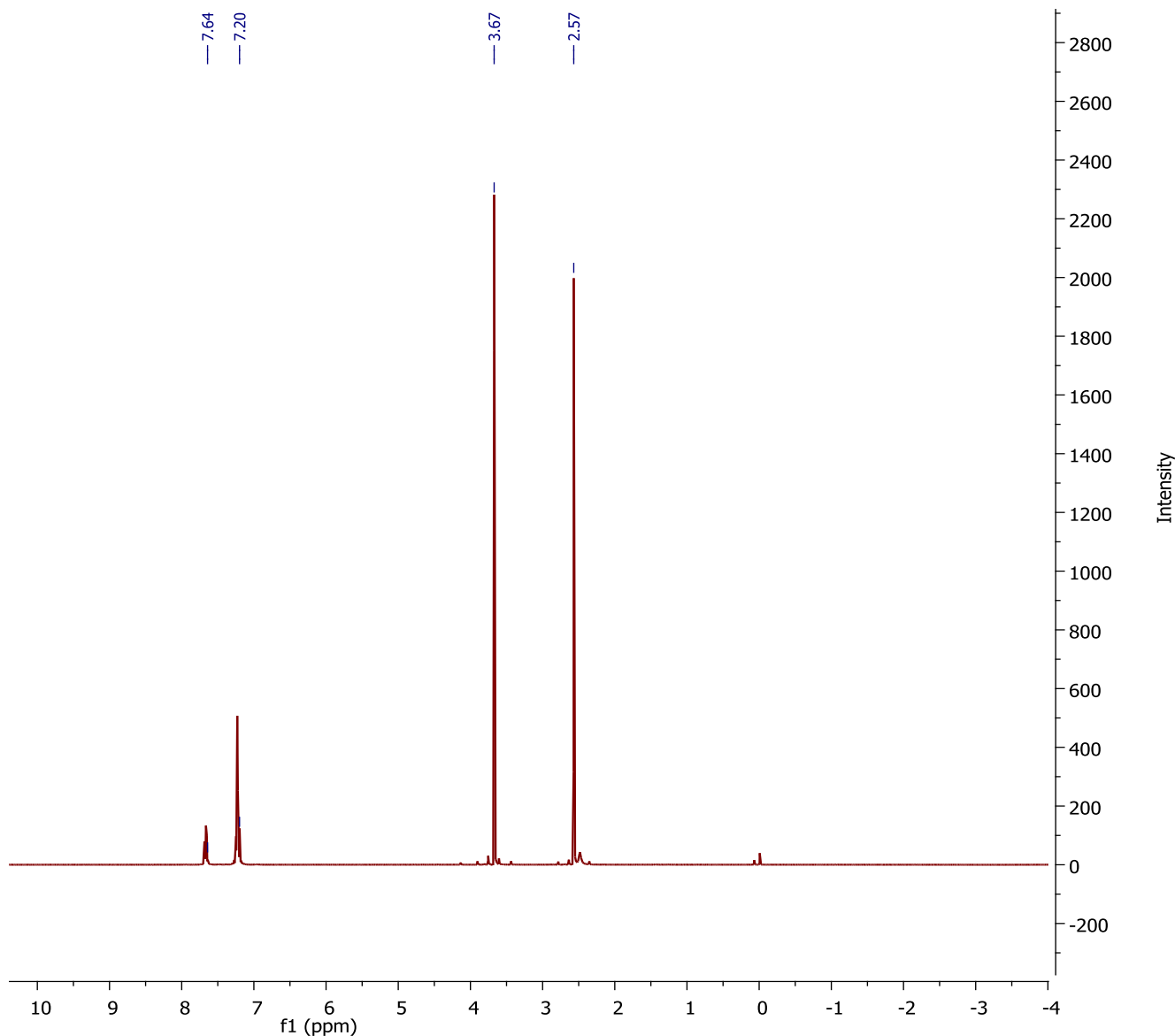
Ilustración 10. Síntesis del ligante BzIm

El disolvente empleado fue HOCH₂CH₂OH (etilenglicol) y el producto se obtuvo con un rendimiento del 21%. La caracterización inicial fue por espectroscopia IR (ver anexo espectro A1), los principales grupos funcionales se resumen en la siguiente Tabla 6:

Tabla 6. Principales señales IR del ligante BzIm.

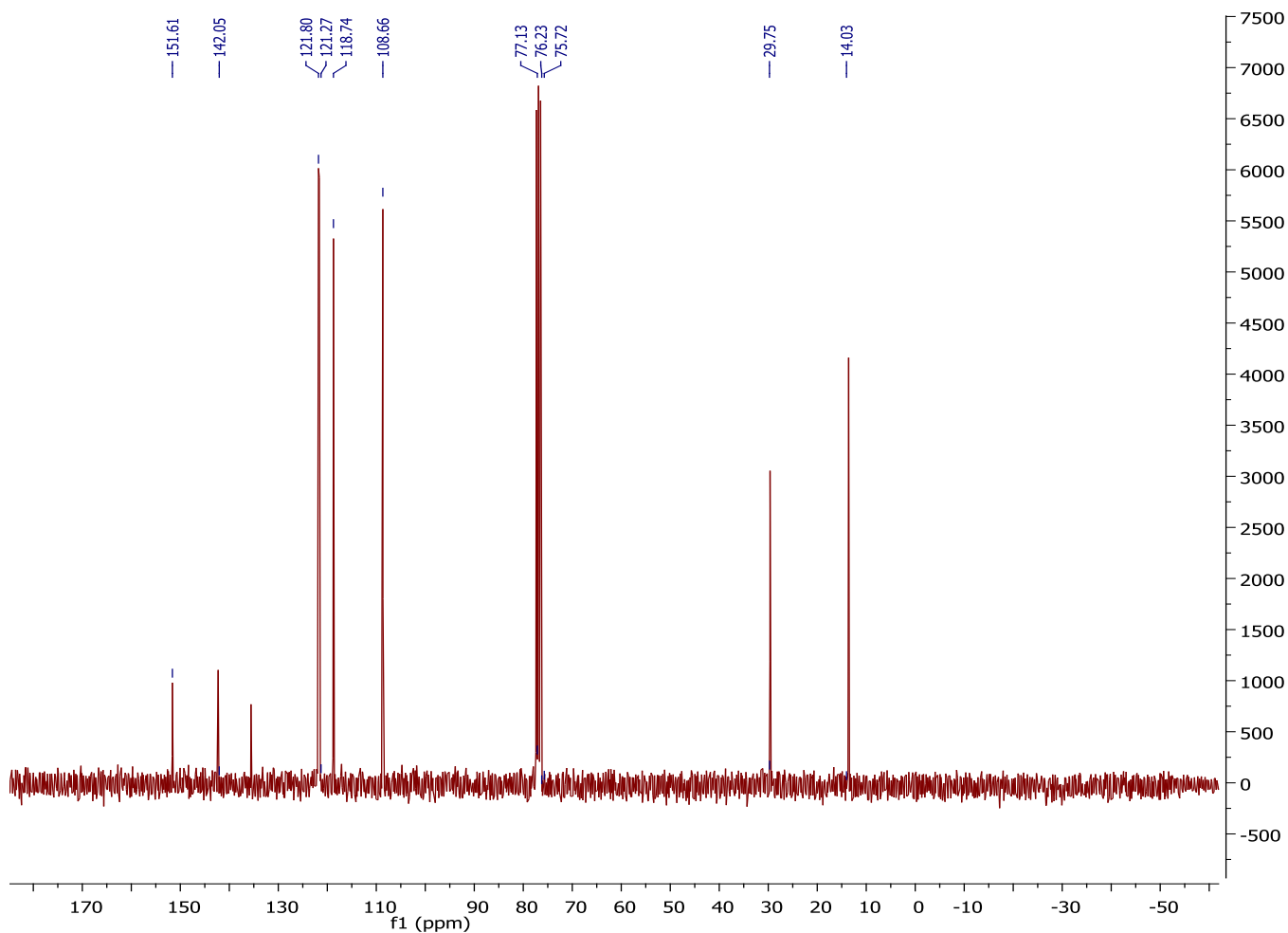
Grupo funcional	Vibración	Numero de Onda(cm ⁻¹)
N-H	Tensión	3141
C-H aromático	Tensión	2994 2967
C=N	Tensión	1717

Es muy importante identificar la señal del fragmento C=N, porque esta señal indica que la reacción de condensación se llevó a cabo, y claramente se puede seguir con las demás técnicas espectroscópicas y completar la elucidación estructural. Si la señal del grupo imino perteneciente a los bencimidazoles no apareciera, se concluiría que la reacción no se llevó a cabo, en cuyo caso se procedería a modificar las condiciones de reacción. En la caracterización por Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de ¹H, espectro 1, se observan 4 señales; la que aparece como multiplete en aproximadamente $\delta = 8$ ppm, se asocia a los átomos de hidrógeno pertenecientes al anillo aromático de benceno. La señal aproximadamente en $\delta = 7$ es debida a protones residuales en el disolvente CDCl₃. Las dos señales restantes que aparecen en forma de singuletes con valores de $\delta = 3$ y 2 ppm, corresponden a los átomos de hidrógeno del grupo N-metilo y al metileno puente, respectivamente.



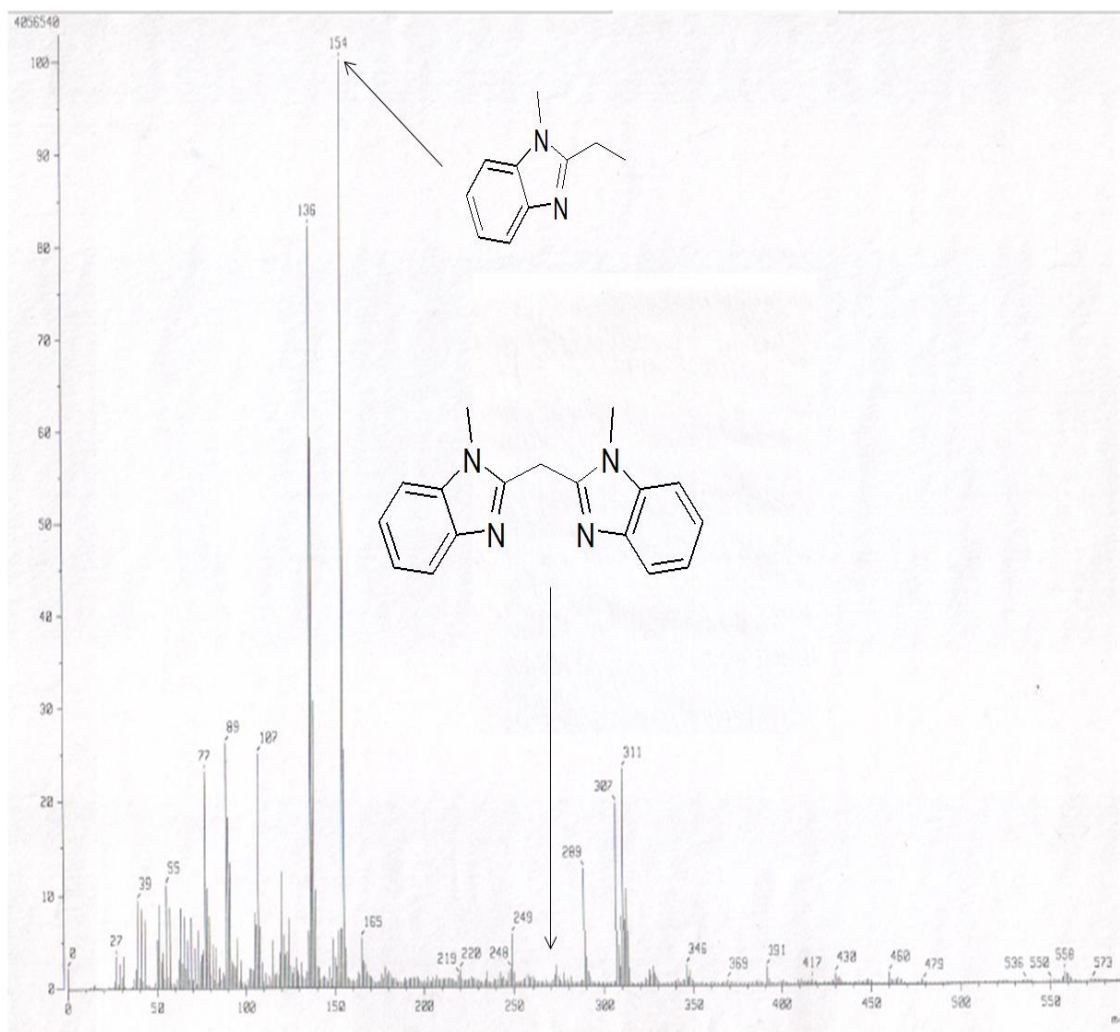
Espectro 1. RMN ¹H del ligante BzIm en CDCl₃ como disolvente

También se obtuvo el espectro de RMN ¹³C observándose desplazamientos de, $\delta = 151, 142, 135, 122, 121$ y 119 ppm, asociados a los carbonos del anillo aromático de benceno, mientras que $\delta = 109$ corresponde a la señal del carbono en el bencimidazol. El triplete con $\delta = 77, 76$ y 75 ppm es la señal debida al disolvente y CDCl₃. $\delta = 30$ ppm al carbono de los grupos N-metilo y $\delta = 14.03$ ppm al carbono del grupo metileno central. Como la abundancia isotópica relativa de ¹³C es de 1.1% aproximadamente.



Espectro 2. RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del ligante BzIm en CDCl_3 como disolvente.

El espectro de masas muestra la presencia del ligante BzIm, en el pico en $m/z = 273$, la masa del ligante completo es de 276.34 g/mol. Los picos que aparecen en 307 y 311 corresponden a especies oxidadas. Otra señal que se puede asociar al ligante, es la mostrada en el espectro de masas (Espectro 3), observándose el ion bencimidazoletano, que es el más estable.



Espectro 3. Espectro de masas FAB⁺ del ligante BzIm

Síntesis de complejos de Cobre (II) con el ligante BzIm

La síntesis del complejo de cobre(II) se realizó con cloruro de cobre dihidratado, empleando como disolvente metanol y en agitación constante, Ilustración 11.

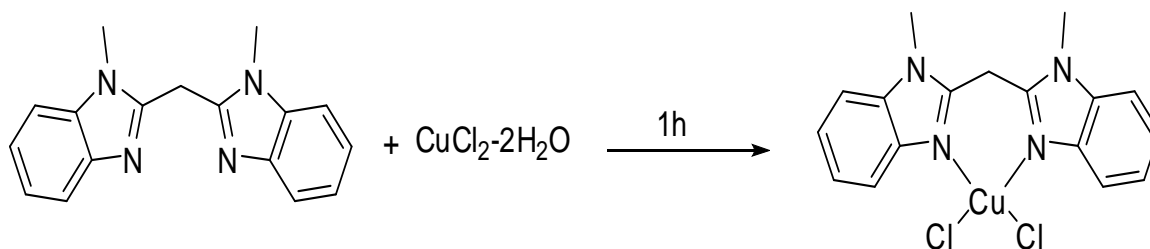


Ilustración 11. Síntesis del complejo CIBzImCu(II)

La mezcla de reacción se mantuvo en agitación por una hora. Para purificar el producto se empleó la técnica de difusión lenta de diclorometano en acetonitrilo. El rendimiento de esta reacción fue de 78%. Inicialmente se obtuvo el espectro IR (ver anexo, espectro A3). Las principales señales asociadas a los grupos funcionales presentes se resumen en la Tabla 7.

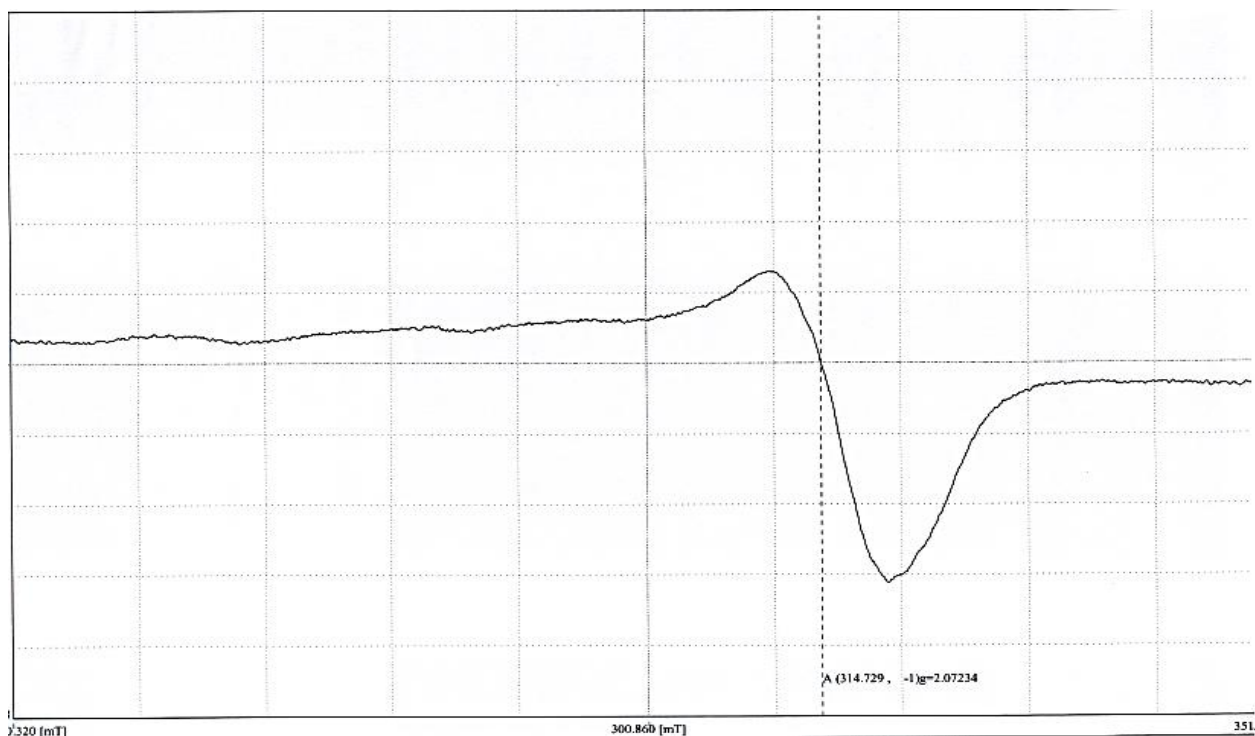
Tabla 7. Principales señales IR del complejo ClBzImCu(II)

Grupo funcional	Vibración	Numero de onda (cm ⁻¹)
O-H	Tensión	3198
C-H aromáticos	Tensión	2898
		2837
		2784
C=N	Tensión	1624

Una diferencia importante es que en el espectro del complejo de cobre(II) aparece la señal de OH del agua en $\nu = 3198 \text{ cm}^{-1}$, la cual no aparece en el espectro de IR del ligante BzIm.

De acuerdo con la configuración electrónica de Cu(II) [Ar]3d⁹, el complejo presenta un electrón desapareado lo que le da un carácter paramagnético y por tanto un análisis de su estructura por RMN no sería muy provechoso. Además, el espectro IR, como ya se mencionó, preserva las mismas características estructurales que el ligante BzIm.

La geometría de coordinación se elucidó a partir del espectro de RPE. Como se puede apreciar en el espectro 4 los acoplamientos hiperfinos del electrón desapareado y el Cu(II) no están bien definidos bajo las condiciones de medición del espectro, THF a 77 K. Adicionalmente el espectro no presenta acoplamientos superhiperfinos con los nitrógenos vecinos, sin embargo, este experimento revela la geometría axial del complejo.

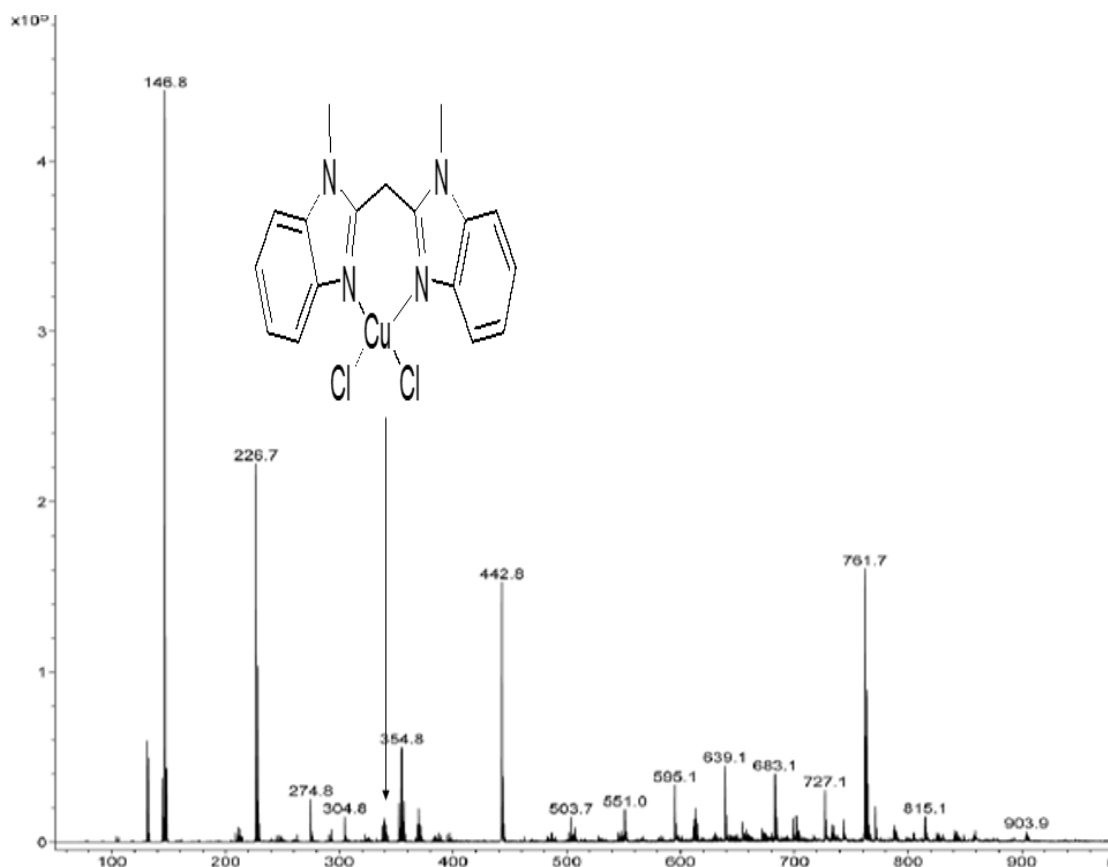


Espectro 4. RPE del complejo CIBzImCu(II) en THF a 77 K

La información directa que se puede extraer del espectro RPE es que el complejo presenta un solo centro paramagnético, con un valor de $g_{\perp} = 2.072$ que cae dentro del intervalo de las señales que presenta usualmente los complejos de cobre. La simetría que presenta es axial²³ dado que $g_{xx} = g_{yy} \neq g_{zz}$, y de acuerdo a esto se puede pensar en una geometría octaédrica distorsionada o de pirámide de base cuadrada. El valor de g_{\parallel} no se pudo determinar debido a que la A_{\parallel} asociada no da lugar a 4 señales bien definidas.

El espectro de RPE en metanol (espectro A4 en anexo), presenta una gran diferencia con respecto al espectro en THF a 77 K, debido a que en dicho espectro si se aprecian los acoplamiento superhiperfinos con los N del bencimidazol. Este espectro se adquirió a la misma temperatura, mientras que el espectro de RPE de la misma muestra adquirido a temperatura ambiente no mostró buena resolución, (espectro A5 en anexo).

En los espectros de RPE que se obtuvieron en estado sólido, se aprecia la anisotropía de los complejos, con $g_{xx} \neq g_{yy} \neq g_{zz}$, lo que indica una geometría rómbica²³. El efecto de la temperatura en la anisotropía del complejo, se esquematiza comparando los espectros A6 y A7 (anexo) los cuales fueron adquiridos a temperatura ambiente y a 77 K, respectivamente. Estos espectros muestran como la anisotropía del complejo disminuye a baja temperatura.



Espectro 5. Espectro de masas ESI del complejo ClBzImCu(II).

El pico que aparece en 340 m/z y que se muestra en el Espectro 5, corresponde al complejo de cobre formado, pero sin los iones cloruro, producto de la ionización, debido a que los enlaces Cu-Cl son más susceptibles a romperse. El pico base en 146 m/z corresponde al N-metilbencimidazolmetano, que es un grupo observado usualmente por fragmentación de estos sistemas.

Funcionalización de ligante BzIm

A partir de las reacciones reportadas³¹ y con condiciones análogas, se intentó sintetizar el ligante tripodal con un donador tioéter, como se muestra en la Ilustración 12.

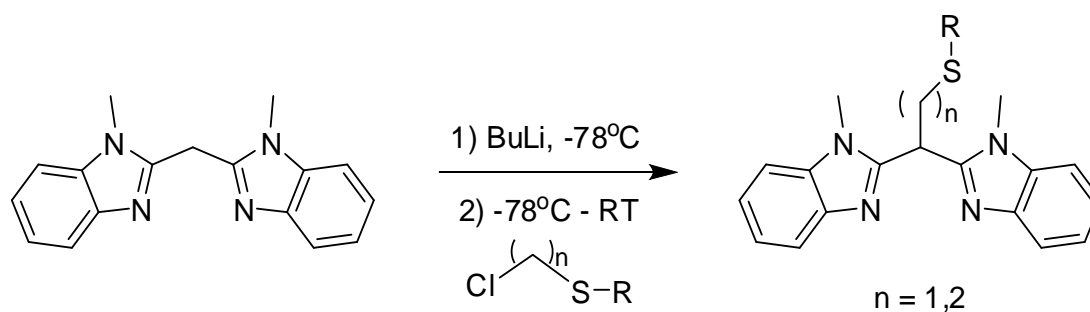


Ilustración 12. Posible producto en la reacción de funcionalización del ligante BzIm

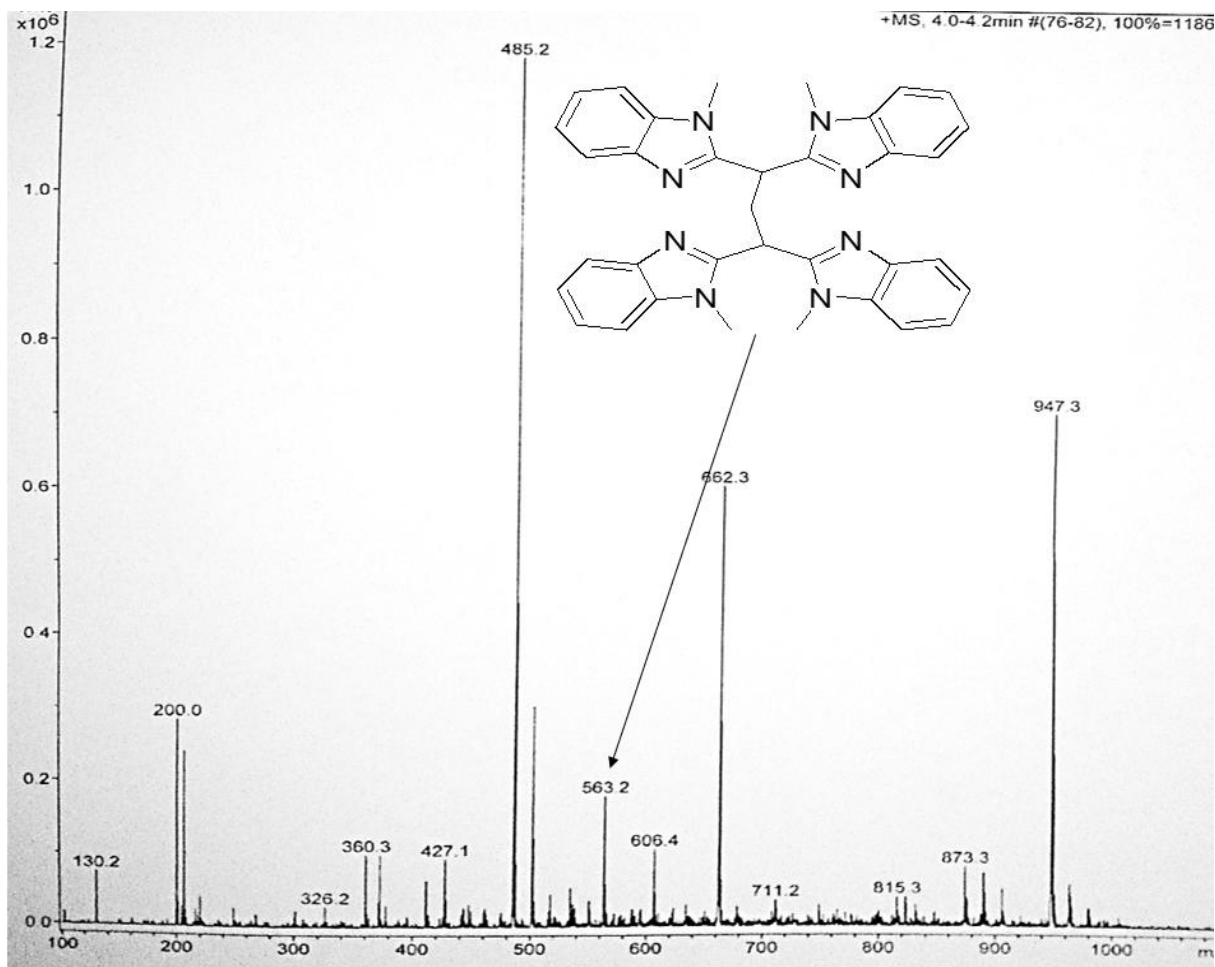
De la reacción anterior se obtuvieron dos productos. Al purificar con disolventes de distinta polaridad ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ y $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$), se obtuvieron de la primera cristalización el ligante dBzIm y de la segunda oBzIm.

Se obtuvo el espectro IR del dBzIm (producto mayoritario), el cual se muestra en el espectro A8 (Anexo).

Tabla 8. Principales señales IR del ligante dBzIm

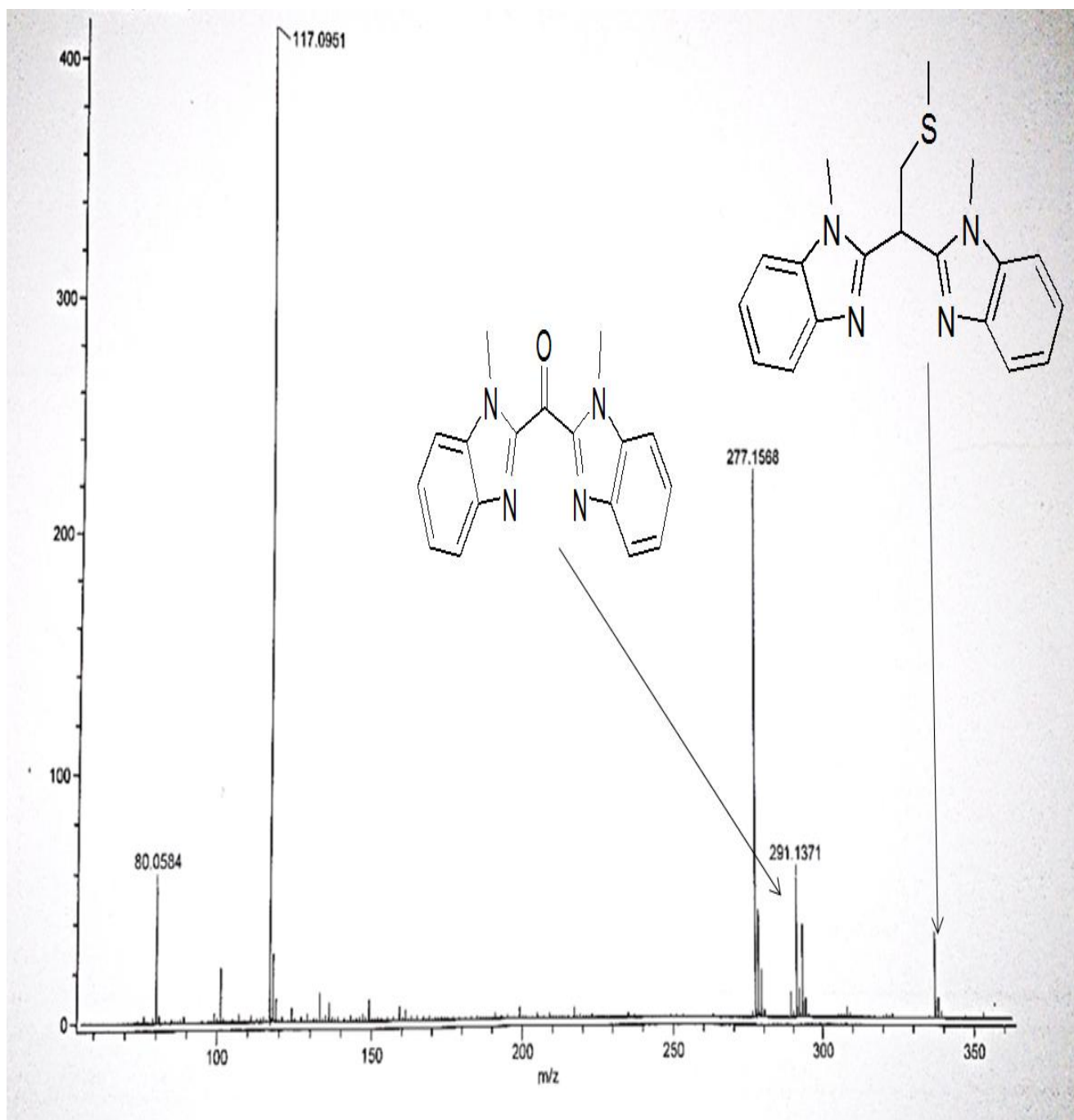
Grupo funcional	Vibración	Numero de onda (cm^{-1})
N-H	Tensión	3051
C-H aromáticos	Tensión	2934
		2055
C=N	Tensión	1614

El ligante dBzIm se analizó mediante espectrometría de masas, el espectro obtenido muestra un pico en 563.2 m/z que se asocia a la masa del ligante dimérico, como lo muestra el espectro 6.



Espectro 6. Espectro de masas ESI del producto principal dBzIm en la funcionalización de BzIm

El heteroligante se formó, en pequeñas cantidades, como se muestra en el espectro de masas ESI, espectro 7, con la aparición en el pico 337.2 m/z. También en el espectro 7, se puede apreciar el pico en 291.1 m/z el cual se puede asociar a la masa del ligante oBzIm.



Espectro 7. Espectro de masas ESI de la mezcla de reacción, en menor proporción, oBzIm y MeSBzIm en la funcionalización de BzIm

El producto principal fue el dímero del ligante BzIm, aunque como ya se mencionó también se formó otro subproducto de la reacción, el ligante oBzIm, junto con el ligante que se deseaba obtener, MeSBzIm. En la siguiente Ilustración 13, se muestra las rutas posibles que se siguieron durante la reacción.

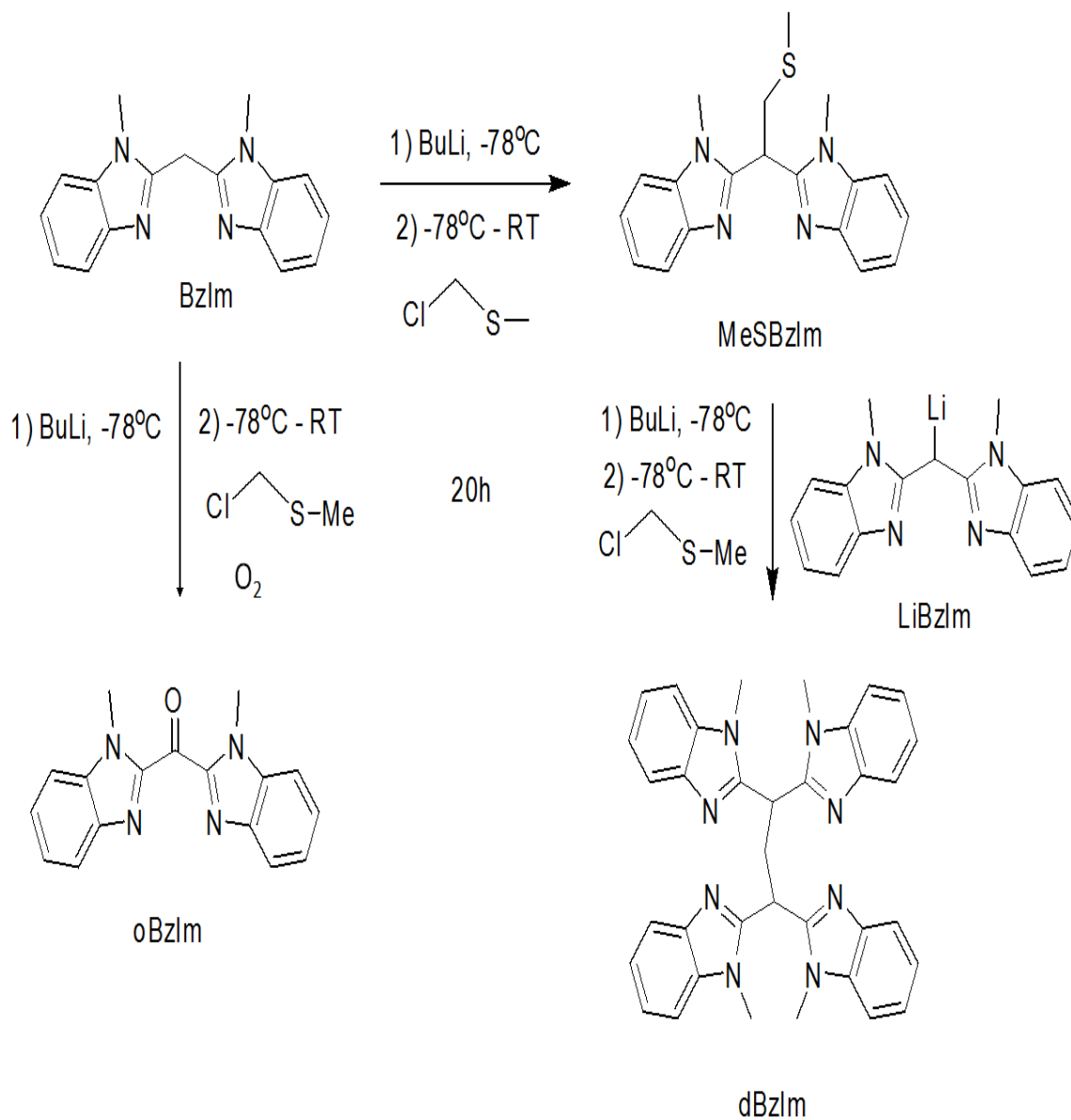


Ilustración 13. Derivados de BzIm obtenidos

Es una posibilidad que el ligante MeSBzIm se forme en la reacción, como lo muestra el espectro 7 de masas, pero sería en cantidades tan pequeñas que no fue posible obtener cristales adecuados para el análisis de difracción de rayos X. El ligante dBzIm se obtuvo en mayor cantidad, y fue posible obtener cristales adecuados mediante el método de difusión lenta.

Para el caso del ligante oBzIm fue más conveniente formar el complejo primero y después intentar la cristalización por difusión lenta, esto con la finalidad de obtener cristales de mayor calidad, Ilustración 14.

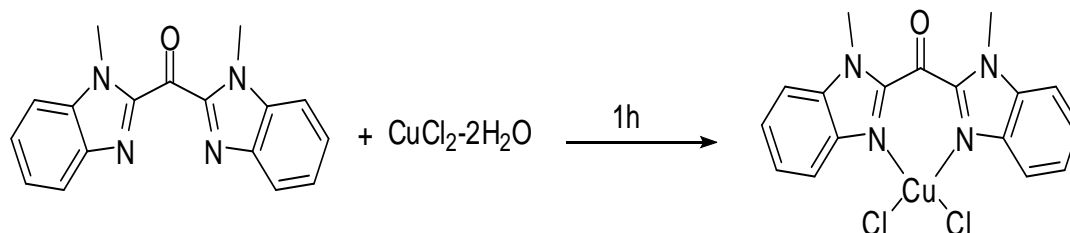


Ilustración 14. Síntesis del complejo CloBzImCu(II)

La estructura obtenida por difracción de rayos X muestra que el complejo presenta un centro mononuclear con geometría tetraédrica distorsionada, que es consistente con lo obtenido por RPE.

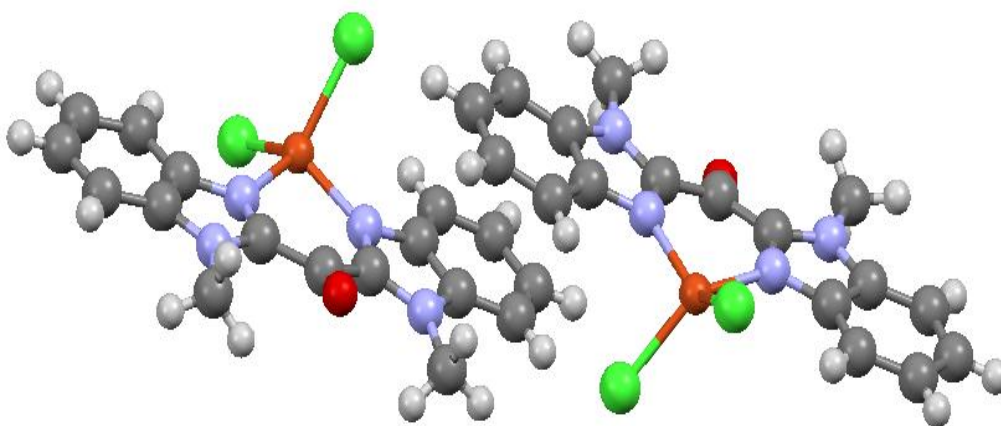


Ilustración 15. Diagrama Mercury al 50% de probabilidad del complejo CloBzImCu(II)

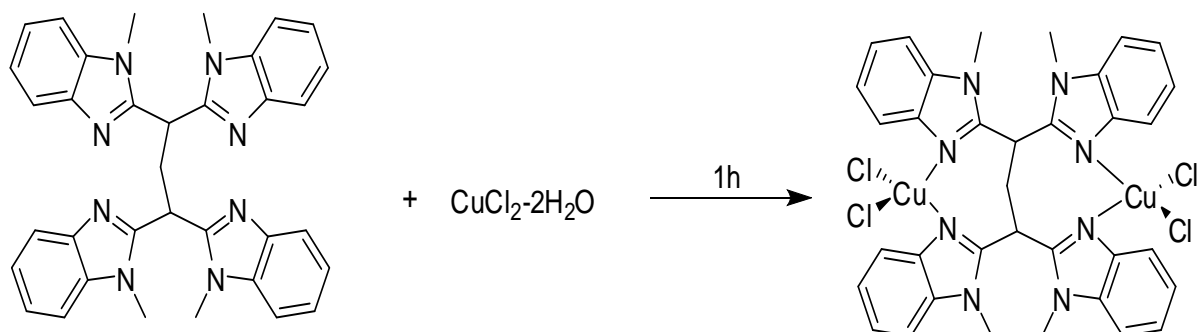
Por medio de la difracción de rayos X se puede corroborar que la geometría del centro metálico es tetraédrica distorsionada, que es justo el resultado que se obtuvo por RPE. Además de la difracción de rayos X se puede observar que el complejo puede formar interacciones tipo π - π con los anillos de benceno del grupo bencimidazol contenido en el ligante, esto puede modificar la densidad electrónica del centro paramagnético y en consecuencia su potencial de oxidación.

Las distancias y ángulos característicos de los enlaces del complejo CloBzImCu(II) se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9. Ángulos y distancias de *Cu(II)* en el complejo *CloBzImCu(II)*

	Distancia en Å		Ángulo interno
Cu-N	1.99213	N-Cu-N	91.31638
	1.95182		
Cu-Cl	2.23956	Cl-Cu-Cl	99.81363
	2.24018		
		N-Cu-Cl	96.16726
			102.84507
			137.02535
			137.32028

La formación del complejo *CldBzImCu(II)* fue análoga: el espectro de IR se muestra en el espectro A9 del anexo. El producto de la complejación, se esquematiza en la siguiente ilustración.

Ilustración 16. Síntesis del complejo *CldBzImCu(II)*

La difracción de rayos X mostró que en realidad se trata de un complejo con estructura más complicada que la mostrada en la ilustración 16. Este complejo se formó a partir de dos moléculas de ligante con dos átomos de cobre, como se muestra en la Ilustración 16. Las distancias y ángulos característicos de los enlaces se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10. Ángulos y distancias de *Cu(II)* en el complejo *CldBzImCu(II)*

	Distancia en Å		Ángulo interno
Cu-N	1.97375	N-Cu-N	91.03756
	1.98262		91.06856
	1.99893		99.19053
	2.00705		102.00447
			147.59665
			137.42334

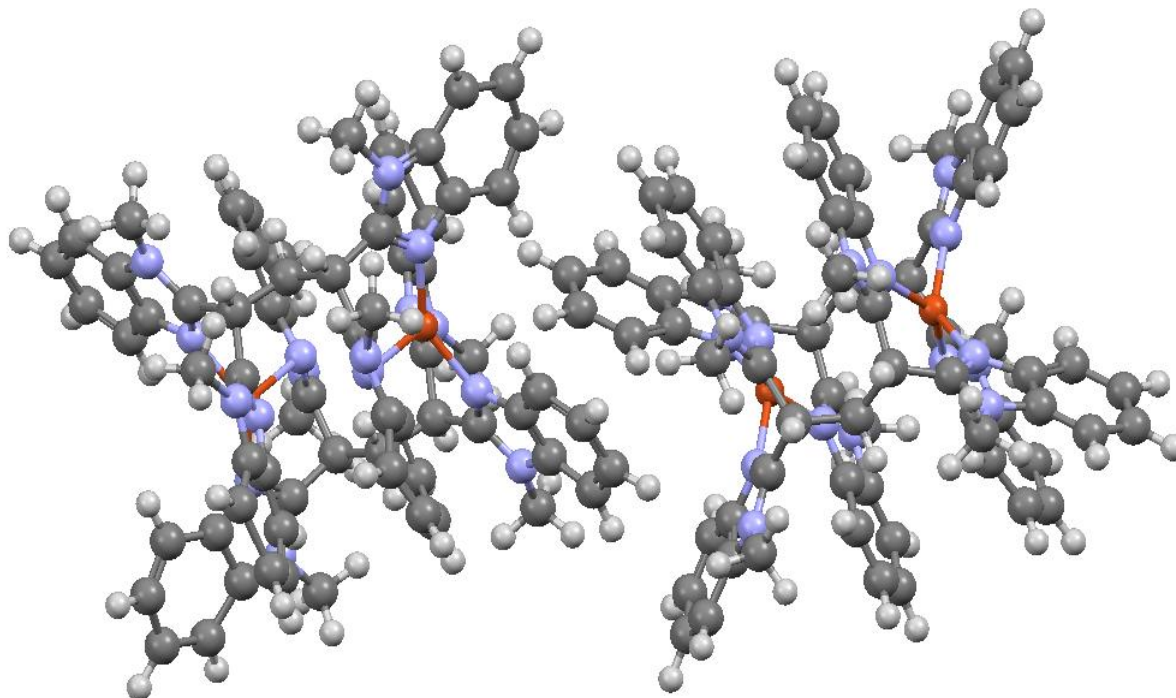


Ilustración 17. Diagrama Mercury al 50% de probabilidad del complejo CIBzImCu(II).

La geometría que adopta este complejo es tetraédrica altamente distorsionada. Se trata de un centro binuclear con distancia Cu...Cu de 4.35 Å.

Voltamperometría cíclica de los complejos

La determinación de los parámetros de potencial de oxidación en los complejos fue a partir de la técnica de voltamperometría cíclica, obteniendo a partir de estos experimentos los potenciales anódicos, catódico y de media onda, $E_{1/2}$, referenciados al par redox ferricinio/ferroceno (Fc^+/Fc).

Para el ligante BzIm (Ilustración 18) el voltamperograma presentó 3 señales de oxidación con valores 1.20, 1.57 y 2.11 V. Dichas señales se desplazan en presencia del Cu, cuando el complejo CIBzImCu(II) se forma *in situ*. Como se observa en el voltamperograma la señal de oxidación del centro metálico en el complejo parece irreversible, con valor de potencial de pico anódico de 0.47 V. El estudio de velocidades de barrido permite concluir de manera preliminar que el potencial de media onda para el par redox de interés Cu^{2+}/Cu^+ con el ligante BzIm es 0.37 V (Anexo A13). Se requiere de un estudio más detallado para determinar de manera inequívoca el valor de potencial mediado por el ligante BzIm. Sin embargo, este estudio da pauta a una aproximación del comportamiento redox del sistema de estudio.

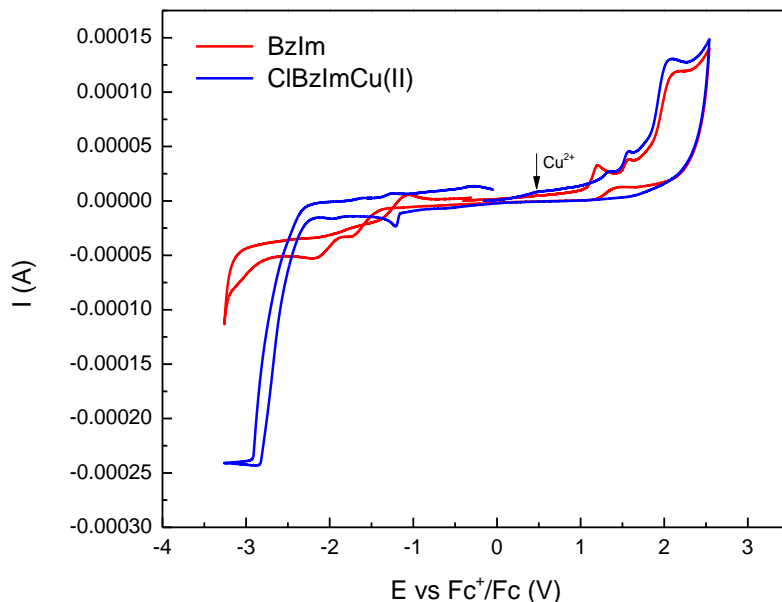


Ilustración 18. Voltamperograma del ligante BzIm (rojo) y del complejo ClBzImCu(II) (azul)

El voltamperograma, Ilustración 18 del ligante BzIm presentó 2 señales de oxidación con valores 1.19, 1.54 V, de manera análoga al comportamiento observado con el complejo ClBzImCu(II), en presencia del Cu estas señales se desplazan, cuando el complejo OTfBzImCu(II) se forma *in situ* a valores 1.33 y 1.54 V. En el voltamperograma (Ilustración 19) la señal de oxidación del centro metálico en el complejo presenta un comportamiento irreversible, el valor de potencial de pico anódico encontrado es 0.63 V.

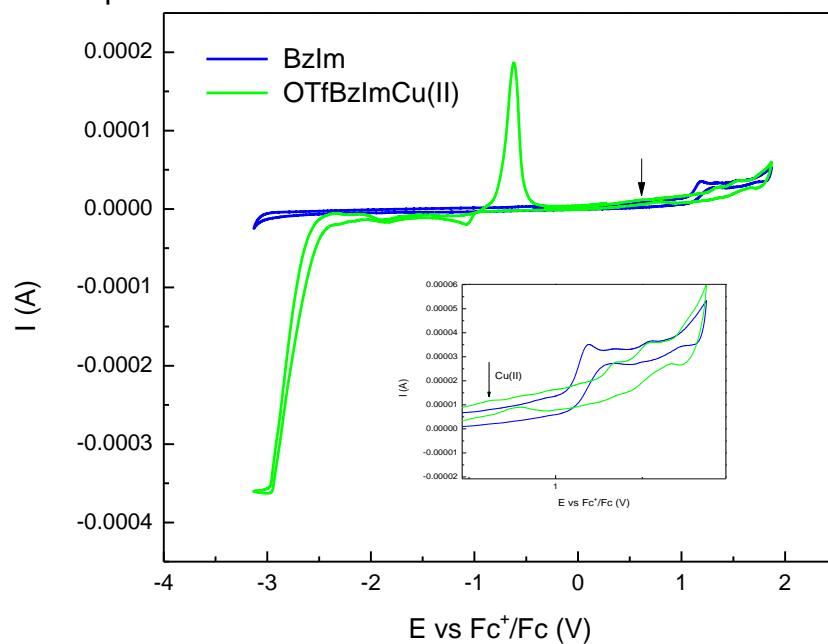


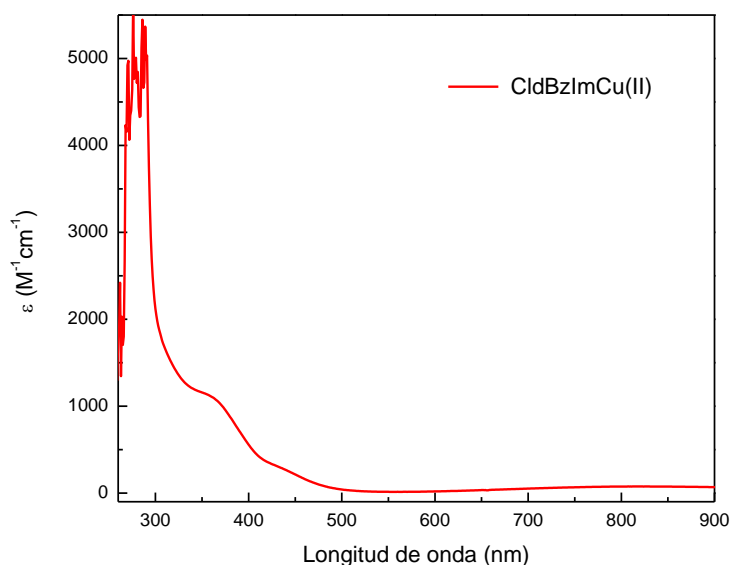
Ilustración 19. Voltamperograma del ligante BzIm (azul) y del complejo OTfBzImCu(II) (verde); recuadro: señal de oxidación a Cu(II)

Al comparar los valores de potencial de pico anódico para los complejos estudiados observamos que para el complejo con cloruro se obtuvo un valor de pico de 0.47 V mientras que para el complejo con triflato el valor obtenido es de 0.63 V, ésta diferencia se atribuye al efecto del contraión. En el caso del ion cloruro al ser un anión coordinante y mantenerse coordinado al centro metálico para dar una especie neutra, hace que la oxidación del complejo sea más fácil que en el caso del ión triflato; en dicho caso se trata de un contraión no coordinante y probablemente sale de la esfera de coordinación del Cu(II), generando un complejo catiónico de más difícil oxidación.

Espectroscopia ultravioleta visible de complejos

Se obtuvieron los espectros de los complejos CldBzImCu(II) y CloBzImCu(II). Las disoluciones estándar se prepararon con 1.67 mg y se disolvieron en 5 mL de DMF, para CldBzImCu(II) la concentración es de 0.35 mM y 0.78 mM para CloBzImCu(II). Posteriormente se hicieron diluciones 1:4 y las concentraciones finales fueron 0.088 mM para CldBzImCu(II) y 0.196 mM para CloBzImCu(II)

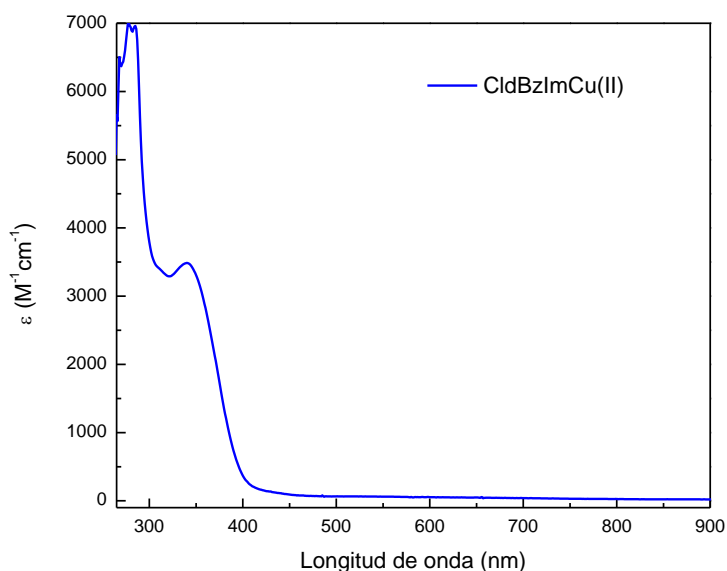
Los espectros obtenidos para el complejo con el ligante dBzIM, Espectro 8 (0.35 mM) y Espectro 9 (0.088 mM). El primero muestra la señal asociada a las transiciones *d-d* del Cu(II) con valores $\lambda = 765 \text{ nm}$, $\varepsilon = 74 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.



Espectro 8. UV-vis del complejo CldBzImCu(II) 0.35 mM en DMF a 25 °C

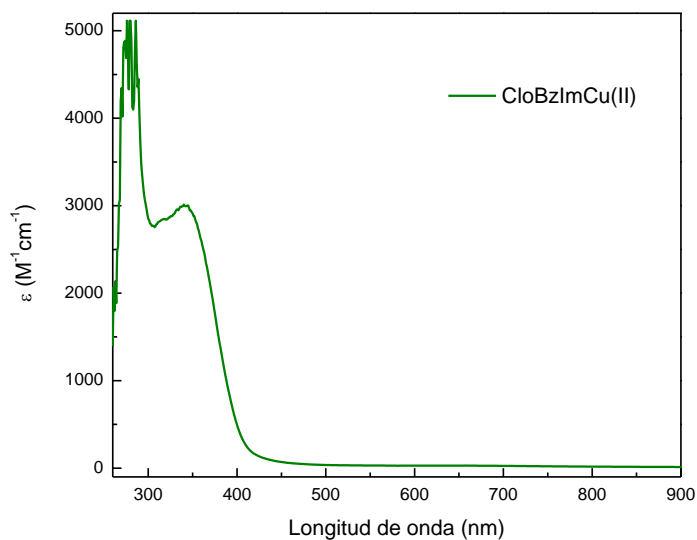
El espectro UV-vis en azul evidencia la señal asociada a la banda de transferencia de carga del cloruro coordinado hacia el Cu(II) (TCLM) con valores $\lambda = 340 \text{ nm}$, $\varepsilon = 3484 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$; el alto valor del coeficiente de extinción molar es indicativo de una

banda de transferencia de carga, así como de un considerable carácter de covalencia del enlace Cl-Cu.



Espectro 9. UV-vis del complejo CldBzImCu(II) 0.088 mM en DMF a 25 °C

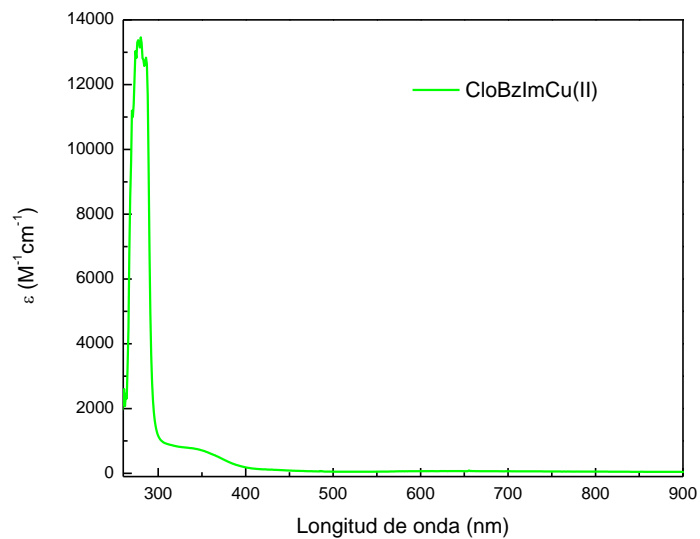
Los espectros obtenidos para el complejo con el ligante oBzIM (Espectro 10, 0.78 mM; Espectro 11, 0.20 mM). El primero muestra la señal asociada a las transiciones $d-d$ del Cu(II) con valores $\lambda = 645 \text{ nm}$, $\epsilon = 33 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.



Espectro 10. UV vis del complejo ClOBzImCu(II) 0.782 mM en DMF a 25 °C

El Espectro UV-vis señalado como 11 evidencia la señal asociada a la banda de transferencia de carga del cloruro coordinado hacia el Cu(II) (TCLM) con valores λ

= 341 nm, $\varepsilon = 2997 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$; el alto valor del coeficiente de extinción molar es nuevamente consecuencia de su carácter de banda de transferencia de carga, así como de la considerable covalencia del enlace Cl-Cu.



Espectro 11. UV vis del complejo CloBzImCu(II) 0.20 mM en DMF a 25 °C

CAPÍTULO 5

CONCLUSIONES

Se logró sintetizar y caracterizar bis(N-metilbencimidazol-2-il)metano y algunos de sus derivados. La síntesis por medio de la condensación de N-metil-1,2-fenilendiamina con malonato de dimetilo tiene un rendimiento bajo, por lo tanto, se deberá experimentar modificar las condiciones de reacción, tales como el disolvente, el medio ácido, la temperatura, entre otros.

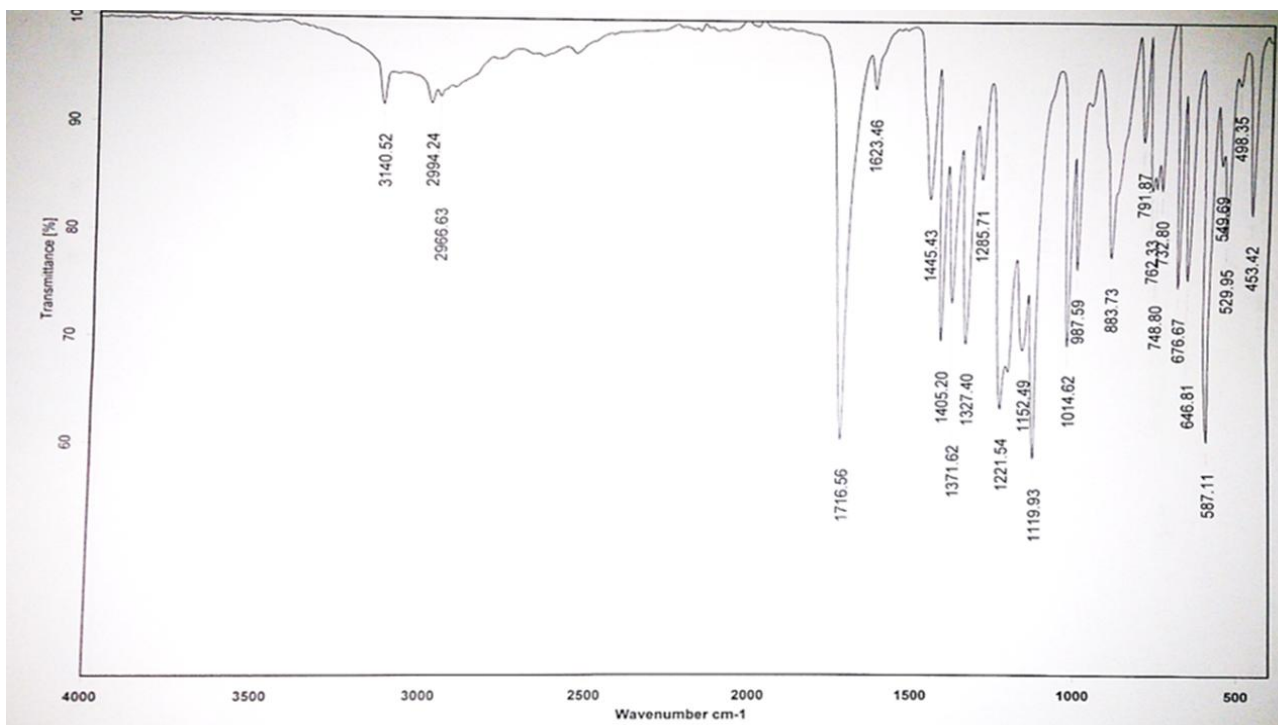
Es posible que mediante la reacción planteada se pueda formar el ligante que inicialmente se pretendía sintetizar bis(N-metilbencimidazol-2-il)etilmetilsulfuro, como las cantidades obtenidas fueron pequeñas no fue posible obtener cristales para demostrar que inequívocamente se trata de dicho ligante.

Dentro de los derivados de bis(N-metilbencimidazol-2-il)metano se obtuvo tetrakis(N-metilbencimidazol-2-il)propano y bis(N-metilbencimidazol-2-il)cetona los cuales fueron caracterizados. También se logró sintetizar y caracterizar sus correspondientes complejos de Cu(II) y por medio de difracción de rayos X se logró elucidar estructuralmente su identidad.

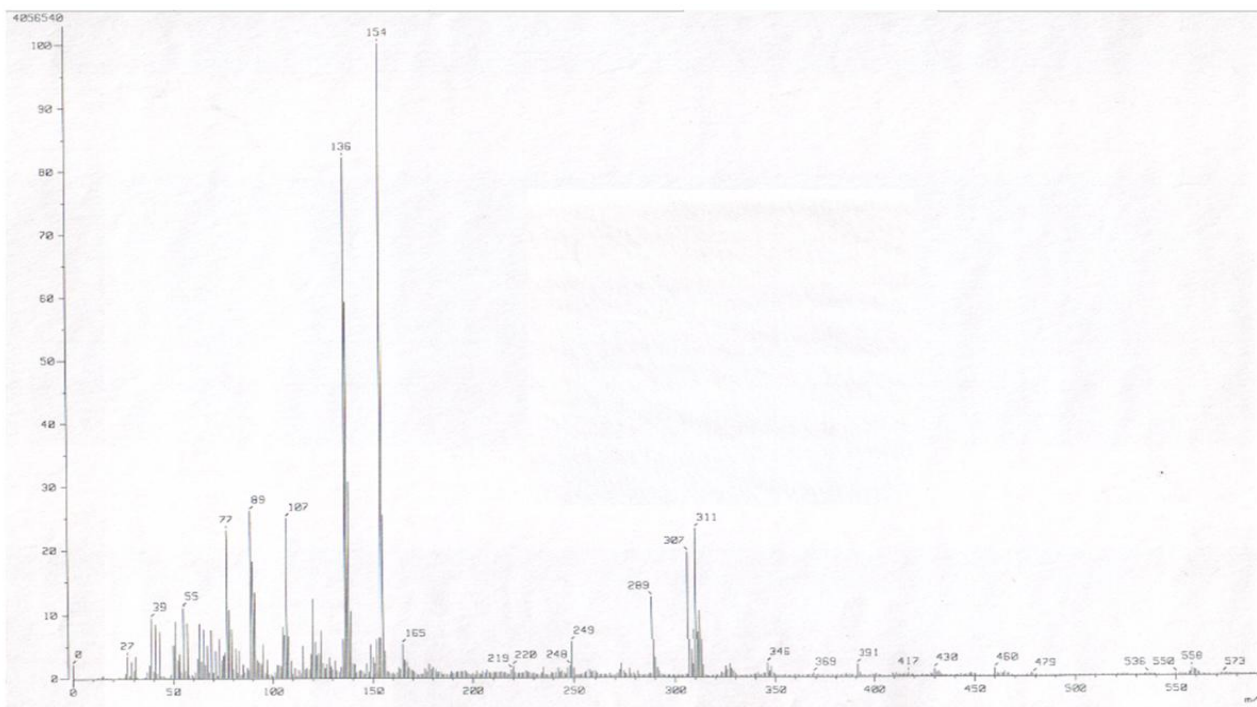
Del estudio por voltamperometría cíclica fue posible estudiar la influencia que presentan los contraiones del complejo sobre el potencial de oxidación, en particular se comprobó que un grupo más débilmente coordinante como el triflato desplaza los potenciales de oxidación a valores más elevados. Este estudio por voltamperometría cíclica también revela la irreversibilidad del proceso redox para el par de interés Cu(II) /Cu(I).

Los espectros de ultravioleta- visible confirman que las transferencias de carga del ligante al metal son energéticamente iguales, para los dos derivados estudiados, Coruro de tetrakis(N-metilbencimidazol-2-il)propano Cobre (II) y Coruro de bis(N-metilbencimidazol-2-il)cetona Cobre (II) esto indica que sus características espectroscópicas son más parecidas a las de las proteínas de cobre tipo 3. En relación a las transiciones $d-d$, no se puede concluir nada con exactitud debido a que las señales no se aprecian muy bien Para tener un estudio más exacto se tendrá que evaluar a concentraciones mas elevadas.

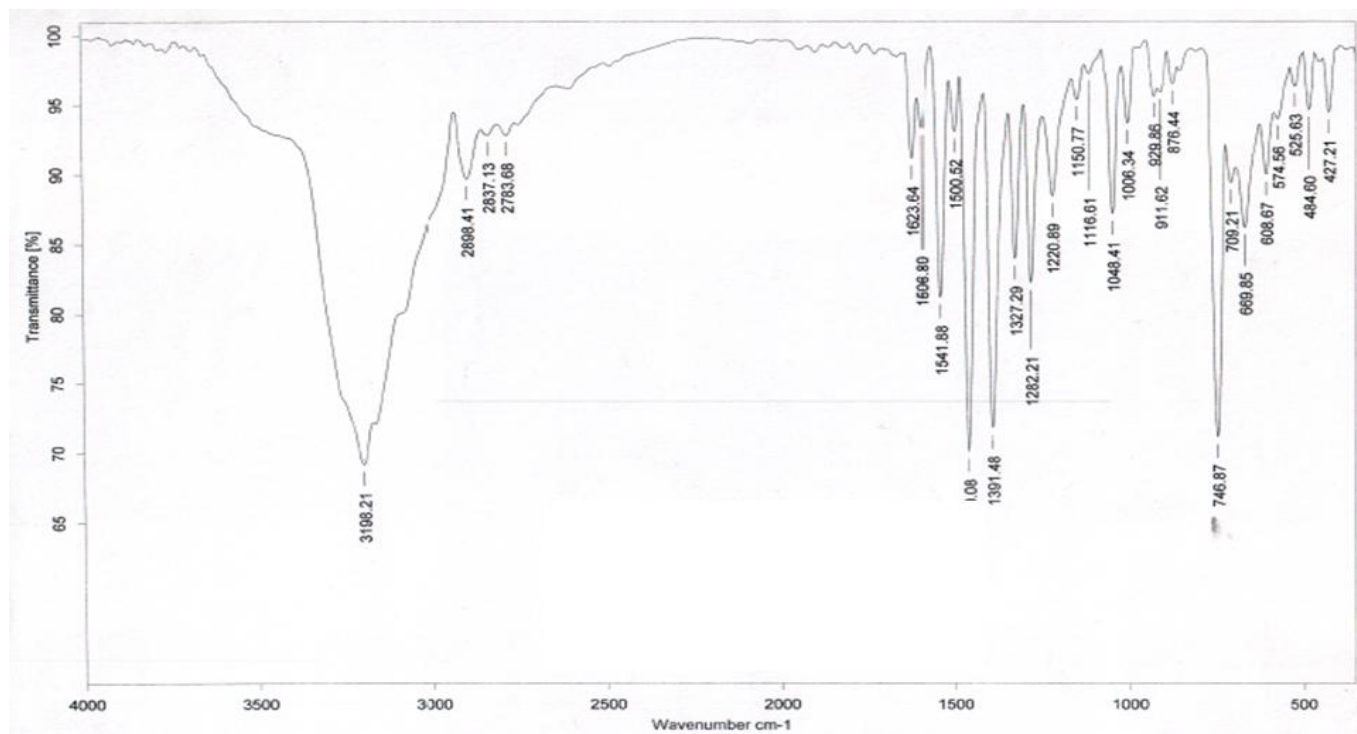
ANEXOS



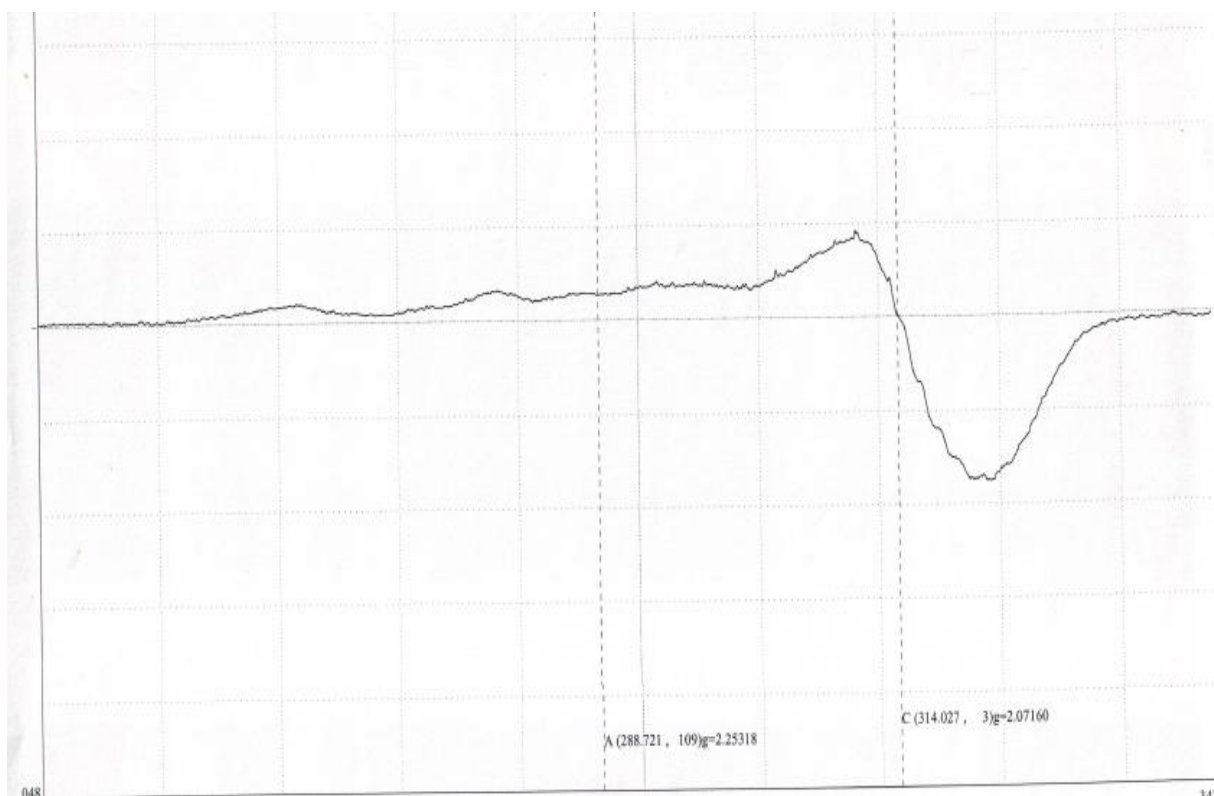
Espectro A1. Espectro infrarrojo del ligante BzIm, en pastilla KBr.



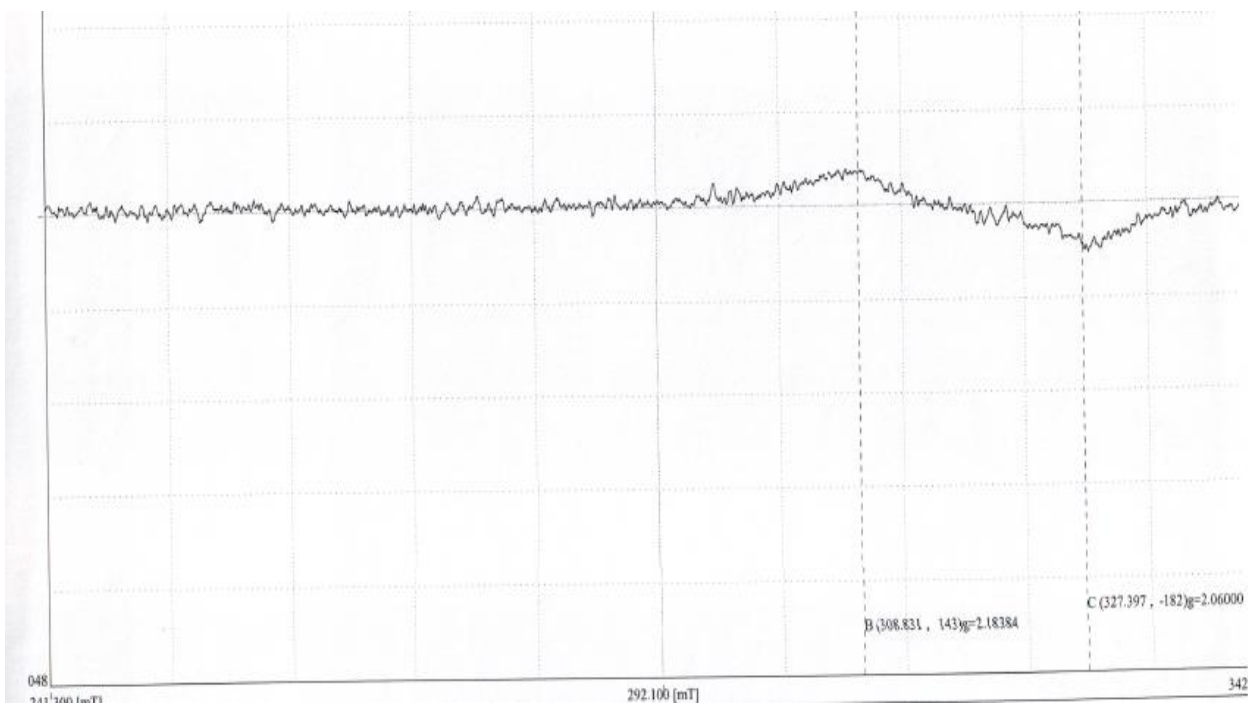
Espectro A2. Espectro de masas del ligante BzIm.



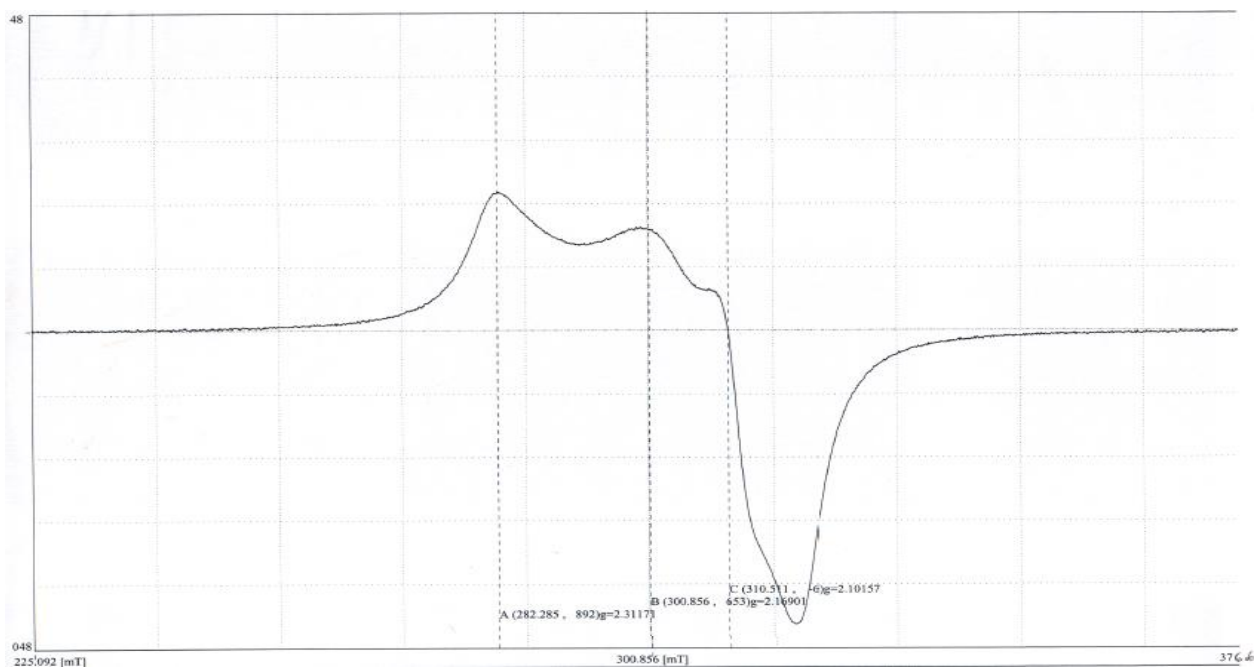
Espectro A3. Espectro infrarrojo del Complejo CIBzImCu(II), en pastilla KBr.



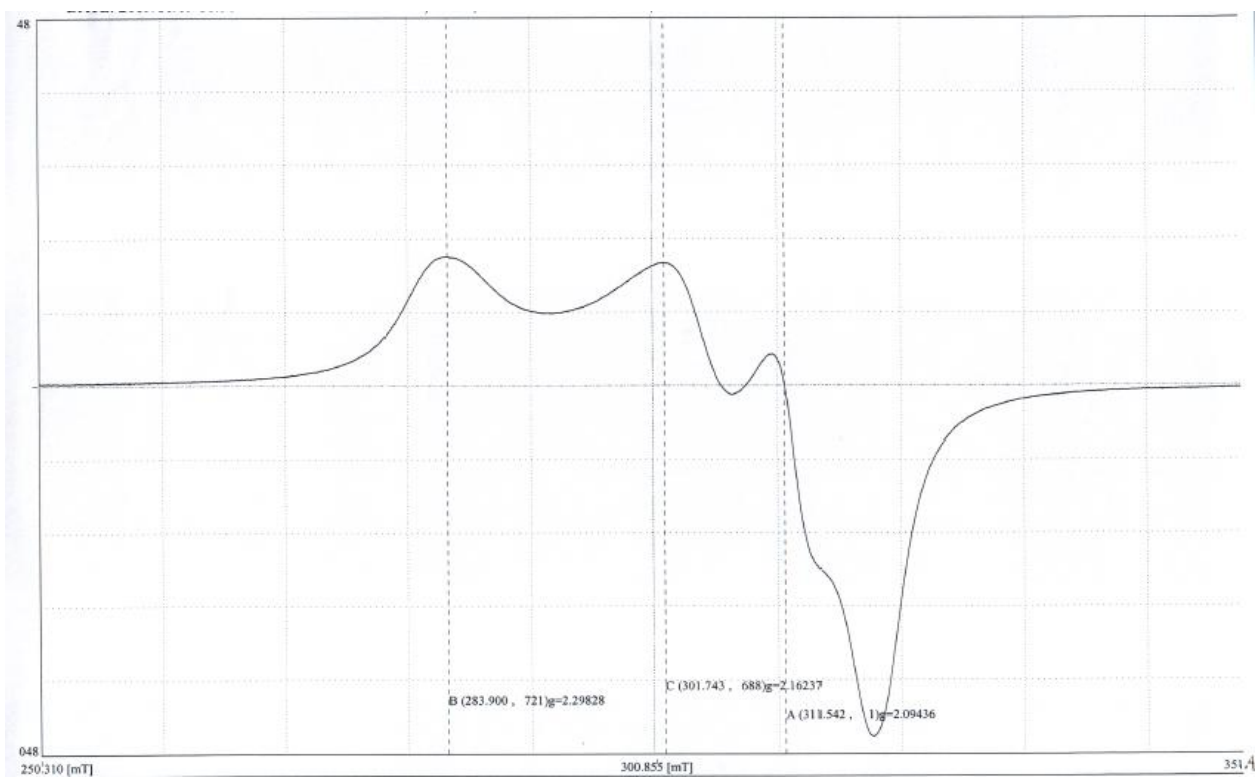
Espectro A4. RPE del complejo CIBzImCu(II) en metanol como disolvente y a 77K.



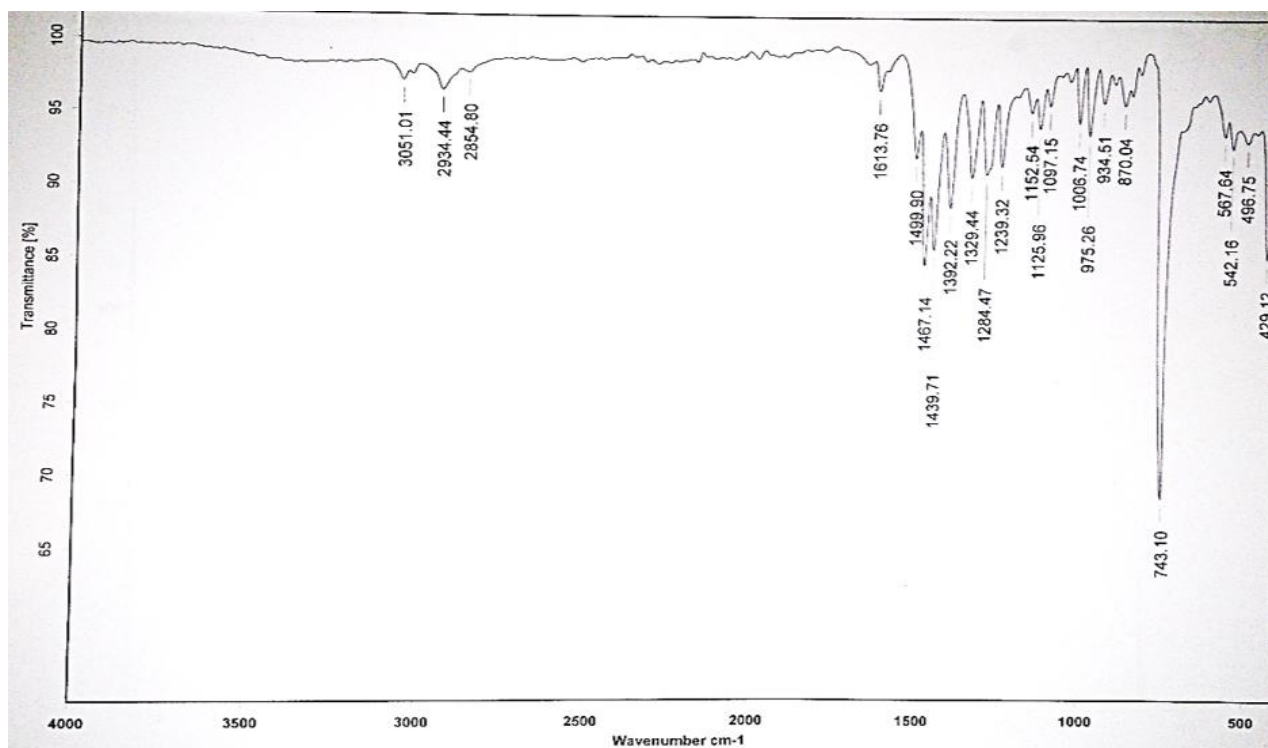
Espectro A5. RPE del complejo CIBzImCu(II) con el ligante BzIm en metanol a temperatura ambiente.



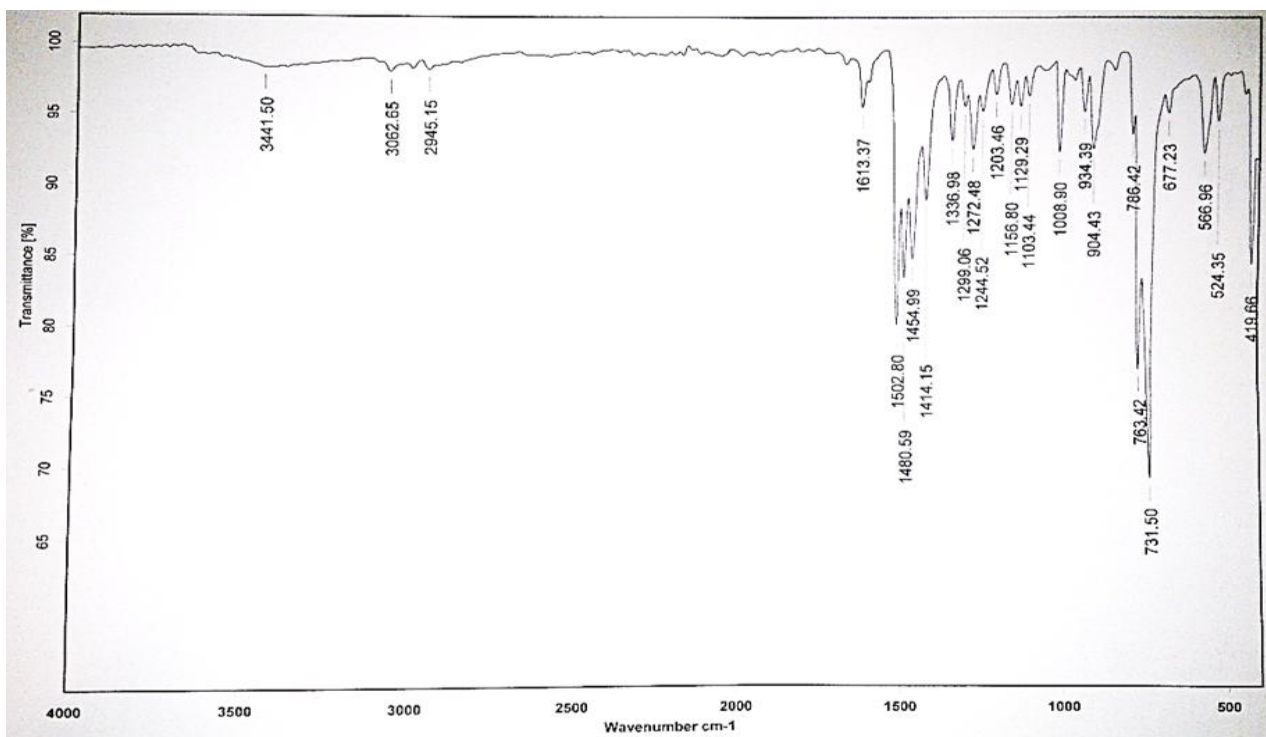
Espectro A6. RPE del complejo CIBzImCu(II) en estado sólido a temperatura ambiente.



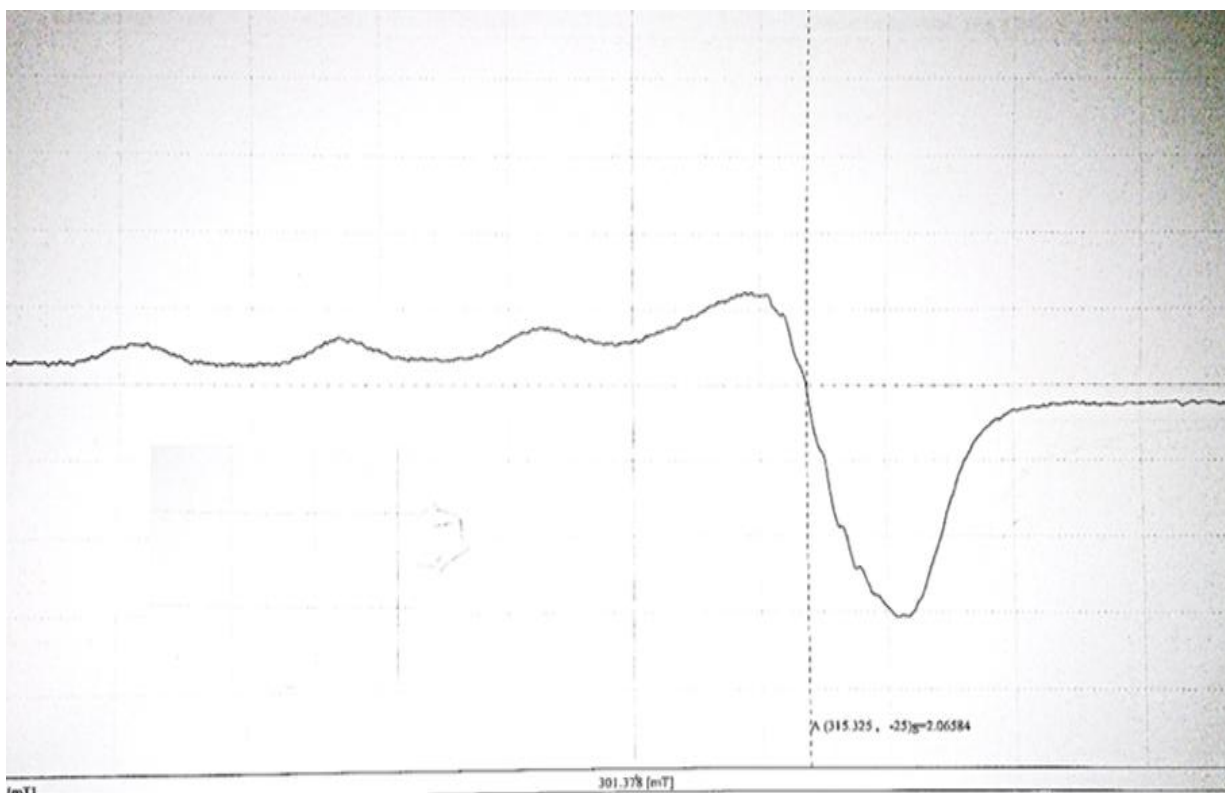
Espectro A7. RPE del complejo ClBzImCu(II). Estado sólido a 77K.



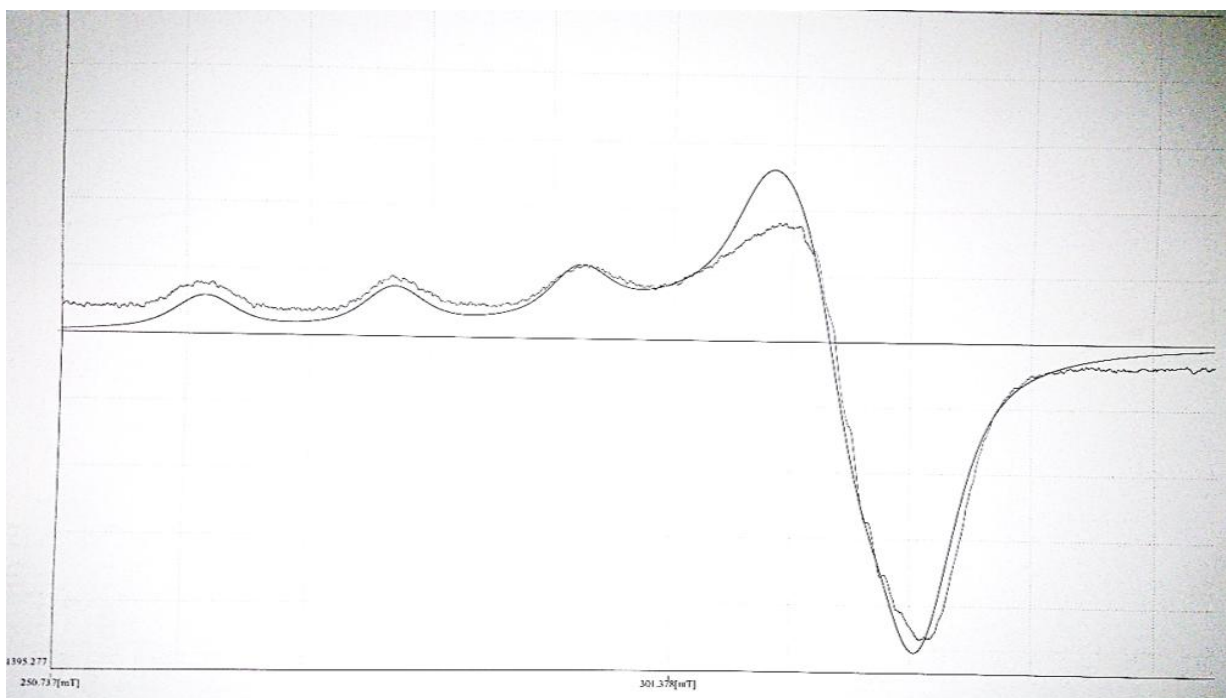
Espectro A8. Espectro infrarrojo del ligante dBzIm en pastilla KBr.



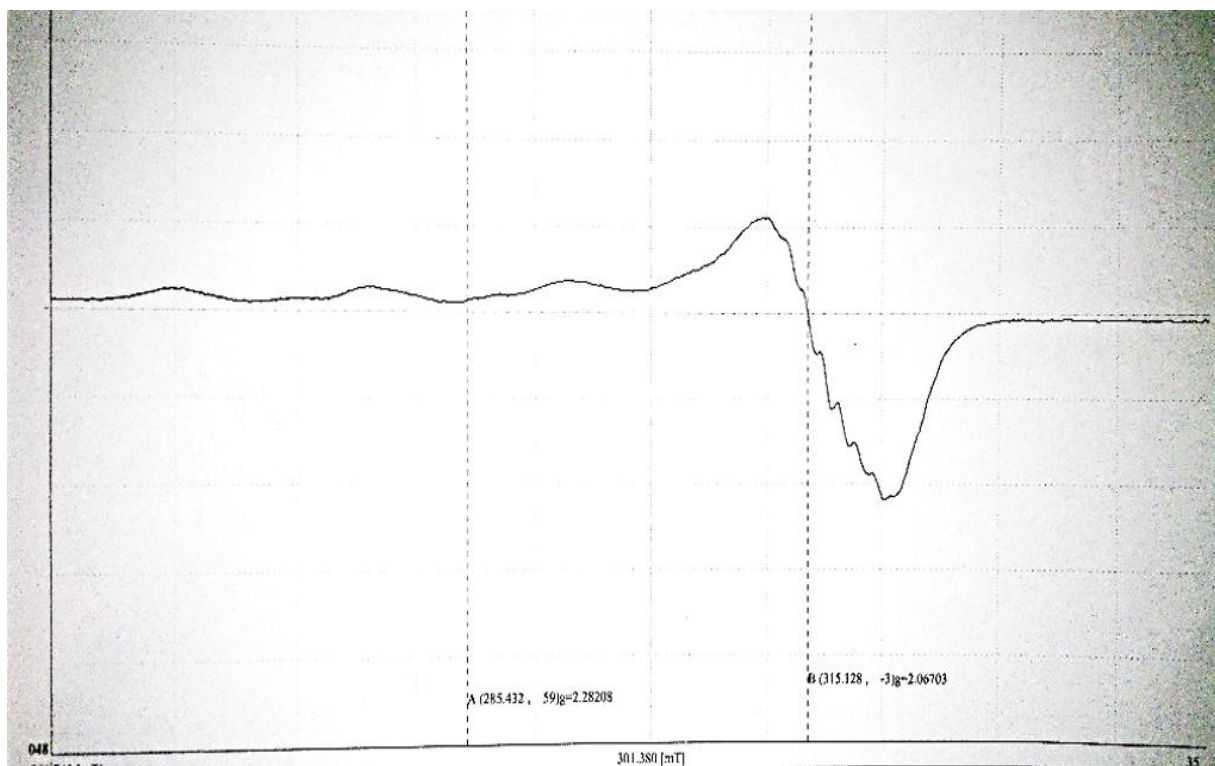
Espectro A9. Espectro infrarrojo del complejo CldBzImCu(II) en pastilla KBr.



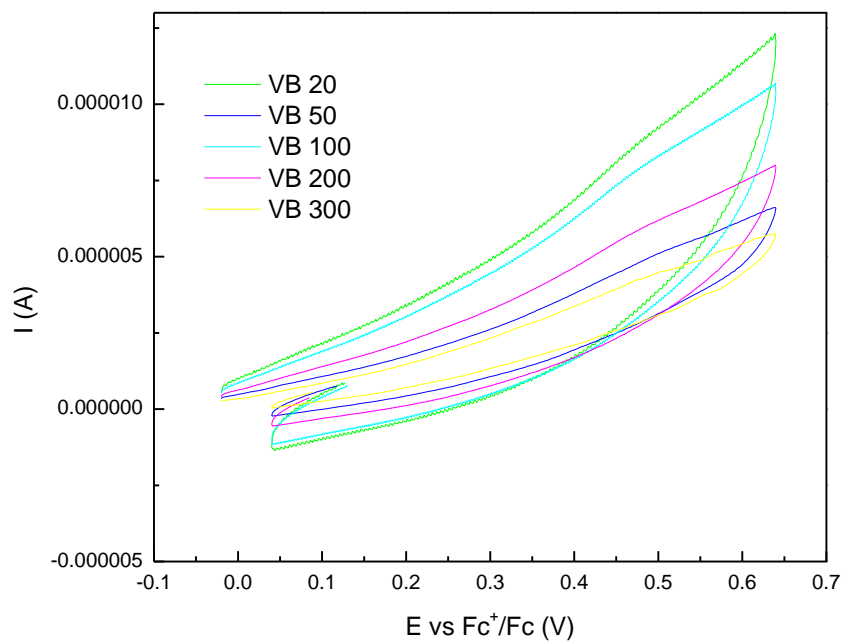
Espectro A10. IR del complejo ClBzImCu(II) en acetonitrilo a 77K.



Espectro A11. Simulación RPE del complejo CloBzIm



Espectro A12. RPE del complejo ClBzImCu(II) en THF a 77K



A13.Voltamperograma de VB del complejo ClBzImCu(II)

Tabla A1. Datos cristalográficos y refinamiento del complejo oBzIm.

Fórmula empírica	C ₁₇ H ₁₄ Cl ₂ Cu N ₄ O	
Masa molecular	424.76	
Temperatura	130(2) K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Ortorómbico	
Grupo espacial	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	
Dimensiones de la celda unidad	a = 8.9882(5) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 11.4082(5) Å	$\beta = 90^\circ$
	c = 33.0131(12) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	3385.1(3) Å ³	
Z	8	
Densidad (calculada)	1.667 Mg/m ³	
Coefficiente de absorción	1.619 mm ⁻¹	
F(000)	1720	
Intervalo theta para colección de datos	3.428 hasta 29.511°	
Índice de intervalos	-8<=h<=11, -11<=k<=15, -29<=l<=45	
Reflexión colectada	12122	
Reflexión independiente	7701 [R(int) = 0.0265]	
Theta completo a = 25.242°	99.6 %	
Método de refinamiento	Matriz total por mínimos cuadrados sobre F ²	
Datos / restricciones / parametros	7701 / 0 / 455	
Bondad de ajuste sobre F ²	1.095	
Indices finales R[I>2sigma(I)]	R1 = 0.0430, wR2 = 0.0970	
Indice R (todos los datos)	R1 = 0.0507, wR2 = 0.1016	
Parámetro absoluto de estructura	0.057(8)	
Coefficiente de extinción	n/a	
Diff mas largo. Pico y hueco	0.591 and -0.713 e.Å ⁻³	

Tabla A2. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y equivalencia de los desplazamientos de los parámetros isotópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) del complejo CloBzIm U(eq) es definido como uno de tres de la traza del tensor U_{ij} orto diagonalizado.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	5651(7)	9683(5)	1003(2)	18(1)
C(2)	6824(6)	11294(5)	1188(1)	17(1)
C(3)	6050(6)	10826(5)	1517(2)	16(1)
C(4)	6119(7)	11365(5)	1897(2)	19(1)
C(5)	6990(7)	12361(5)	1927(2)	23(1)
C(6)	7768(7)	12814(5)	1590(2)	22(1)
C(7)	7704(7)	12293(5)	1213(2)	23(1)
C(8)	7048(8)	10782(6)	454(2)	28(2)
C(9)	5262(6)	8671(5)	744(2)	18(1)
C(10)	4136(7)	7825(5)	885(2)	18(1)
C(11)	2601(7)	6847(5)	1265(2)	19(1)
C(12)	2476(7)	6397(5)	869(2)	19(1)
C(13)	3671(8)	6881(6)	197(2)	29(2)
C(14)	1527(7)	5482(5)	775(2)	24(1)
C(15)	695(8)	5036(5)	1090(2)	28(1)
C(16)	800(7)	5486(5)	1487(2)	26(1)
C(17)	1762(7)	6390(5)	1579(2)	23(1)
C(18)	2611(7)	2628(5)	1536(2)	16(1)
C(19)	4283(7)	3899(5)	1330(2)	17(1)
C(20)	3849(7)	3202(5)	1007(2)	17(1)
C(21)	4454(7)	3340(5)	618(2)	22(1)
C(22)	5520(7)	4204(5)	578(2)	24(1)
C(23)	5940(7)	4927(5)	903(2)	24(1)
C(24)	5330(7)	4793(5)	1286(2)	22(1)
C(25)	3702(7)	3967(5)	2073(2)	22(1)
C(26)	1519(7)	2039(5)	1801(2)	19(1)
C(27)	832(7)	927(5)	1660(2)	19(1)
C(28)	55(7)	-522(5)	1291(2)	21(1)
C(29)	-554(7)	-663(5)	1675(2)	22(1)
C(30)	-305(8)	391(6)	2344(2)	29(1)

C(31)	-1507(7)	-1596(5)	1771(2)	32(2)
C(32)	-1830(8)	-2357(6)	1466(2)	35(2)
C(33)	-1221(7)	-2222(5)	1077(2)	29(2)
C(34)	-296(7)	-1310(5)	979(2)	26(1)
Cl(1)	5016(2)	7042(1)	2102(1)	16(1)
Cl(2)	3304(2)	9685(1)	2230(1)	18(1)
Cl(3)	2449(2)	-114(1)	377(1)	23(1)
Cl(4)	614(2)	2578(1)	381(1)	15(1)
Cu(1)	4323(1)	8612(1)	1742(1)	17(1)
Cu(2)	1712(1)	1304(1)	802(1)	18(1)
N(1)	5310(5)	9817(4)	1392(1)	15(1)
N(2)	6537(5)	10560(4)	865(1)	17(1)
N(3)	3645(6)	7739(4)	1264(1)	18(1)
N(4)	3471(6)	7029(4)	636(1)	21(1)
N(5)	2789(5)	2413(4)	1142(1)	17(1)
N(6)	3492(5)	3522(4)	1663(1)	16(1)
N(7)	925(6)	481(4)	1289(2)	21(1)
N(8)	-39(6)	273(4)	1907(1)	22(1)
O(1)	5932(5)	8492(4)	428(1)	30(1)
O(2)	1130(5)	2487(4)	2121(1)	30(1)

Tabla A3. Distancias de enlace [Å] y ángulos [°] para CloBzImCu(II)

C(1)-N(1)	1.329(7)
C(1)-N(2)	1.358(7)
C(1)-C(9)	1.479(8)
C(2)-N(2)	1.379(7)
C(2)-C(7)	1.390(8)
C(2)-C(3)	1.394(8)
C(3)-N(1)	1.391(7)
C(3)-C(4)	1.401(7)
C(4)-C(5)	1.383(8)
C(4)-H(4)	0.9500
C(5)-C(6)	1.410(8)
C(5)-H(5)	0.9500
C(6)-C(7)	1.381(8)
C(6)-H(6)	0.9500
C(7)-H(7)	0.9500
C(8)-N(2)	1.457(7)
C(8)-H(8A)	0.9800
C(8)-H(8B)	0.9800
C(8)-H(8C)	0.9800
C(9)-O(1)	1.223(6)
C(9)-C(10)	1.473(8)
C(10)-N(3)	1.330(7)
C(10)-N(4)	1.364(7)
C(11)-C(17)	1.382(8)
C(11)-N(3)	1.384(7)
C(11)-C(12)	1.410(7)
C(12)-C(14)	1.384(8)
C(12)-N(4)	1.384(7)
C(13)-N(4)	1.468(7)
C(13)-H(13A)	0.9800
C(13)-H(13B)	0.9800
C(13)-H(13C)	0.9800
C(14)-C(15)	1.380(9)
C(14)-H(14)	0.9500

C(15)-C(16)	1.410(9)
C(15)-H(15)	0.9500
C(16)-C(17)	1.380(8)
C(16)-H(16)	0.9500
C(17)-H(17)	0.9500
C(18)-N(5)	1.332(6)
C(18)-N(6)	1.357(7)
C(18)-C(26)	1.476(8)
C(19)-N(6)	1.379(7)
C(19)-C(20)	1.386(7)
C(19)-C(24)	1.395(8)
C(20)-N(5)	1.385(7)
C(20)-C(21)	1.405(7)
C(21)-C(22)	1.381(8)
C(21)-H(21)	0.9500
C(22)-C(23)	1.406(8)
C(22)-H(22)	0.9500
C(23)-C(24)	1.385(8)
C(23)-H(23)	0.9500
C(24)-H(24)	0.9500
C(25)-N(6)	1.459(6)
C(25)-H(25A)	0.9800
C(25)-H(25B)	0.9800
C(25)-H(25C)	0.9800
C(26)-O(2)	1.224(7)
C(26)-C(27)	1.485(8)
C(27)-N(7)	1.331(7)
C(27)-N(8)	1.353(7)
C(28)-N(7)	1.386(8)
C(28)-C(29)	1.388(8)
C(28)-C(34)	1.403(8)
C(29)-N(8)	1.393(8)
C(29)-C(31)	1.404(8)
C(30)-N(8)	1.469(7)
C(30)-H(30A)	0.9800
C(30)-H(30B)	0.9800

C(30)-H(30C)	0.9800
C(31)-C(32)	1.361(10)
C(31)-H(31)	0.9500
C(32)-C(33)	1.406(10)
C(32)-H(32)	0.9500
C(33)-C(34)	1.371(9)
C(33)-H(33)	0.9500
C(34)-H(34)	0.9500
Cl(1)-Cu(1)	2.2376(14)
Cl(2)-Cu(1)	2.2224(14)
Cl(3)-Cu(2)	2.2404(14)
Cl(4)-Cu(2)	2.2405(14)
Cu(1)-N(3)	1.961(5)
Cu(1)-N(1)	2.002(5)
Cu(2)-N(5)	1.951(5)
Cu(2)-N(7)	1.993(5)
N(1)-C(1)-N(2)	112.0(5)
N(1)-C(1)-C(9)	126.4(5)
N(2)-C(1)-C(9)	121.4(5)
N(2)-C(2)-C(7)	130.5(5)
N(2)-C(2)-C(3)	106.0(5)
C(7)-C(2)-C(3)	123.5(5)
N(1)-C(3)-C(2)	109.0(5)
N(1)-C(3)-C(4)	130.5(5)
C(2)-C(3)-C(4)	120.5(5)
C(5)-C(4)-C(3)	116.7(5)
C(5)-C(4)-H(4)	121.7
C(3)-C(4)-H(4)	121.7
C(4)-C(5)-C(6)	121.8(5)
C(4)-C(5)-H(5)	119.1
C(6)-C(5)-H(5)	119.1
C(7)-C(6)-C(5)	122.1(5)
C(7)-C(6)-H(6)	119.0
C(5)-C(6)-H(6)	119.0
C(6)-C(7)-C(2)	115.5(5)

C(6)-C(7)-H(7)	122.2
C(2)-C(7)-H(7)	122.2
N(2)-C(8)-H(8A)	109.5
N(2)-C(8)-H(8B)	109.5
H(8A)-C(8)-H(8B)	109.5
N(2)-C(8)-H(8C)	109.5
H(8A)-C(8)-H(8C)	109.5
H(8B)-C(8)-H(8C)	109.5
O(1)-C(9)-C(10)	119.9(5)
O(1)-C(9)-C(1)	120.5(5)
C(10)-C(9)-C(1)	119.4(5)
N(3)-C(10)-N(4)	112.0(5)
N(3)-C(10)-C(9)	125.0(5)
N(4)-C(10)-C(9)	123.0(5)
C(17)-C(11)-N(3)	130.4(5)
C(17)-C(11)-C(12)	120.9(5)
N(3)-C(11)-C(12)	108.6(5)
C(14)-C(12)-N(4)	131.8(5)
C(14)-C(12)-C(11)	122.2(5)
N(4)-C(12)-C(11)	106.0(5)
N(4)-C(13)-H(13A)	109.5
N(4)-C(13)-H(13B)	109.5
H(13A)-C(13)-H(13B)	109.5
N(4)-C(13)-H(13C)	109.5
H(13A)-C(13)-H(13C)	109.5
H(13B)-C(13)-H(13C)	109.5
C(15)-C(14)-C(12)	116.2(5)
C(15)-C(14)-H(14)	121.9
C(12)-C(14)-H(14)	121.9
C(14)-C(15)-C(16)	122.1(6)
C(14)-C(15)-H(15)	119.0
C(16)-C(15)-H(15)	119.0
C(17)-C(16)-C(15)	121.2(6)
C(17)-C(16)-H(16)	119.4
C(15)-C(16)-H(16)	119.4
C(16)-C(17)-C(11)	117.4(5)

C(16)-C(17)-H(17)	121.3
C(11)-C(17)-H(17)	121.3
N(5)-C(18)-N(6)	111.7(5)
N(5)-C(18)-C(26)	125.0(5)
N(6)-C(18)-C(26)	123.2(5)
N(6)-C(19)-C(20)	106.8(5)
N(6)-C(19)-C(24)	131.3(5)
C(20)-C(19)-C(24)	121.9(5)
N(5)-C(20)-C(19)	108.6(5)
N(5)-C(20)-C(21)	129.4(5)
C(19)-C(20)-C(21)	122.0(5)
C(22)-C(21)-C(20)	115.8(5)
C(22)-C(21)-H(21)	122.1
C(20)-C(21)-H(21)	122.1
C(21)-C(22)-C(23)	122.2(5)
C(21)-C(22)-H(22)	118.9
C(23)-C(22)-H(22)	118.9
C(24)-C(23)-C(22)	121.7(6)
C(24)-C(23)-H(23)	119.2
C(22)-C(23)-H(23)	119.2
C(23)-C(24)-C(19)	116.3(5)
C(23)-C(24)-H(24)	121.8
C(19)-C(24)-H(24)	121.8
N(6)-C(25)-H(25A)	109.5
N(6)-C(25)-H(25B)	109.5
H(25A)-C(25)-H(25B)	109.5
N(6)-C(25)-H(25C)	109.5
H(25A)-C(25)-H(25C)	109.5
H(25B)-C(25)-H(25C)	109.5
O(2)-C(26)-C(18)	120.7(5)
O(2)-C(26)-C(27)	120.5(5)
C(18)-C(26)-C(27)	118.7(5)
N(7)-C(27)-N(8)	112.3(5)
N(7)-C(27)-C(26)	126.0(5)
N(8)-C(27)-C(26)	121.6(5)
N(7)-C(28)-C(29)	108.8(5)

N(7)-C(28)-C(34)	130.6(6)
C(29)-C(28)-C(34)	120.5(6)
C(28)-C(29)-N(8)	106.4(5)
C(28)-C(29)-C(31)	122.4(6)
N(8)-C(29)-C(31)	131.2(6)
N(8)-C(30)-H(30A)	109.5
N(8)-C(30)-H(30B)	109.5
H(30A)-C(30)-H(30B)	109.5
N(8)-C(30)-H(30C)	109.5
H(30A)-C(30)-H(30C)	109.5
H(30B)-C(30)-H(30C)	109.5
C(32)-C(31)-C(29)	116.5(6)
C(32)-C(31)-H(31)	121.8
C(29)-C(31)-H(31)	121.8
C(31)-C(32)-C(33)	121.6(6)
C(31)-C(32)-H(32)	119.2
C(33)-C(32)-H(32)	119.2
C(34)-C(33)-C(32)	122.3(6)
C(34)-C(33)-H(33)	118.8
C(32)-C(33)-H(33)	118.8
C(33)-C(34)-C(28)	116.7(6)
C(33)-C(34)-H(34)	121.7
C(28)-C(34)-H(34)	121.7
N(3)-Cu(1)-N(1)	91.35(18)
N(3)-Cu(1)-Cl(2)	137.31(16)
N(1)-Cu(1)-Cl(2)	102.83(13)
N(3)-Cu(1)-Cl(1)	96.15(14)
N(1)-Cu(1)-Cl(1)	137.06(14)
Cl(2)-Cu(1)-Cl(1)	99.81(5)
N(5)-Cu(2)-N(7)	90.93(19)
N(5)-Cu(2)-Cl(4)	98.96(14)
N(7)-Cu(2)-Cl(4)	130.56(15)
N(5)-Cu(2)-Cl(3)	133.00(15)
N(7)-Cu(2)-Cl(3)	105.68(15)
Cl(4)-Cu(2)-Cl(3)	102.16(5)
C(1)-N(1)-C(3)	105.7(5)

C(1)-N(1)-Cu(1)	125.4(4)
C(3)-N(1)-Cu(1)	127.6(4)
C(1)-N(2)-C(2)	107.3(4)
C(1)-N(2)-C(8)	128.8(5)
C(2)-N(2)-C(8)	123.8(5)
C(10)-N(3)-C(11)	106.3(5)
C(10)-N(3)-Cu(1)	128.0(4)
C(11)-N(3)-Cu(1)	125.6(4)
C(10)-N(4)-C(12)	107.0(4)
C(10)-N(4)-C(13)	128.3(5)
C(12)-N(4)-C(13)	124.6(5)
C(18)-N(5)-C(20)	106.1(5)
C(18)-N(5)-Cu(2)	128.5(4)
C(20)-N(5)-Cu(2)	125.2(3)
C(18)-N(6)-C(19)	106.8(4)
C(18)-N(6)-C(25)	128.6(5)
C(19)-N(6)-C(25)	124.4(5)
C(27)-N(7)-C(28)	106.0(5)
C(27)-N(7)-Cu(2)	125.9(4)
C(28)-N(7)-Cu(2)	126.4(4)
C(27)-N(8)-C(29)	106.5(5)
C(27)-N(8)-C(30)	129.3(5)
C(29)-N(8)-C(30)	123.8(5)

Transformaciones de simetría usados para generar átomos equivalentes:

Tabla A4. Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{Å}^2 \times 10^3$) Para el complejo CloBzIm

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(1)	17(3)	17(3)	21(3)	3(2)	-1(2)	2(2)
C(2)	16(3)	19(2)	14(2)	1(2)	1(2)	4(2)
C(3)	16(3)	17(3)	16(2)	-1(2)	0(2)	2(2)
C(4)	24(3)	19(3)	14(2)	-1(2)	-1(2)	-1(3)
C(5)	27(3)	21(3)	20(3)	-6(2)	-5(3)	2(3)
C(6)	18(3)	16(3)	33(3)	-2(2)	0(3)	-2(2)
C(7)	24(3)	15(3)	28(3)	2(2)	5(3)	-1(2)
C(8)	41(4)	27(3)	17(3)	0(2)	3(3)	-4(3)
C(9)	19(3)	23(3)	13(2)	-5(2)	-4(2)	4(2)
C(10)	23(3)	15(2)	16(2)	-2(2)	-5(2)	1(2)
C(11)	18(3)	17(3)	21(3)	1(2)	-5(2)	1(2)
C(12)	20(3)	18(2)	20(2)	0(2)	-5(2)	2(2)
C(13)	43(4)	28(3)	15(3)	-8(2)	-5(3)	0(3)
C(14)	27(4)	16(3)	29(3)	-7(2)	-7(3)	0(2)
C(15)	27(4)	19(3)	40(3)	-5(3)	-4(3)	-1(3)
C(16)	24(4)	23(3)	32(3)	4(3)	0(3)	-1(3)
C(17)	23(3)	23(3)	23(3)	0(3)	-1(2)	0(3)
C(18)	19(3)	16(3)	15(2)	0(2)	-1(2)	5(2)
C(19)	17(3)	18(3)	14(2)	-2(2)	3(2)	2(2)
C(20)	19(3)	16(3)	15(2)	-2(2)	-1(2)	2(2)
C(21)	24(3)	26(3)	16(2)	0(2)	1(2)	0(3)
C(22)	25(3)	29(3)	17(3)	5(2)	7(3)	0(3)
C(23)	27(4)	20(3)	26(3)	2(2)	1(3)	-3(2)
C(24)	24(4)	22(3)	21(3)	-4(2)	2(2)	1(3)
C(25)	24(3)	26(3)	16(2)	-3(2)	-3(2)	2(2)
C(26)	18(3)	22(3)	15(2)	5(2)	2(2)	-1(2)
C(27)	17(3)	19(3)	21(3)	3(2)	5(2)	4(2)
C(28)	17(3)	19(3)	27(3)	2(2)	0(3)	1(2)
C(29)	15(3)	21(3)	30(3)	3(3)	1(3)	5(2)
C(30)	30(4)	36(3)	20(3)	3(3)	10(3)	0(3)
C(31)	26(4)	28(3)	42(4)	9(3)	9(3)	3(3)

C(32)	20(3)	19(3)	66(5)	-3(3)	1(4)	-1(3)
C(33)	27(4)	21(3)	39(4)	-7(3)	-6(3)	3(3)
C(34)	22(3)	22(3)	35(3)	-3(3)	-6(3)	1(3)
Cl(1)	26(1)	13(1)	9(1)	1(1)	-1(1)	0(1)
Cl(2)	20(1)	21(1)	13(1)	-3(1)	0(1)	3(1)
Cl(3)	36(1)	17(1)	16(1)	-4(1)	-5(1)	10(1)
Cl(4)	23(1)	12(1)	9(1)	2(1)	-4(1)	-1(1)
Cu(1)	23(1)	16(1)	11(1)	-1(1)	-1(1)	-1(1)
Cu(2)	26(1)	16(1)	13(1)	0(1)	-3(1)	-1(1)
N(1)	17(3)	14(2)	14(2)	-1(2)	-1(2)	0(2)
N(2)	20(3)	15(2)	16(2)	2(2)	2(2)	-1(2)
N(3)	23(3)	16(2)	16(2)	-2(2)	-1(2)	-2(2)
N(4)	25(3)	18(2)	19(2)	-7(2)	-8(2)	5(2)
N(5)	20(3)	17(2)	13(2)	1(2)	-1(2)	1(2)
N(6)	17(3)	18(2)	15(2)	-1(2)	0(2)	2(2)
N(7)	21(3)	17(2)	25(2)	5(2)	-2(2)	3(2)
N(8)	20(3)	25(2)	21(2)	6(2)	7(2)	1(2)
O(1)	32(3)	35(2)	22(2)	-10(2)	7(2)	-2(2)
O(2)	32(3)	35(2)	21(2)	-4(2)	10(2)	-3(2)

Tabla A5. Enlaces de Hidrógeno para el complejo CloBzIm [\AA y $^\circ$].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	$\angle(\text{DHA})$
C(4)-H(4)...Cl(1)#1	0.95	2.84	3.544(5)	131.4
C(4)-H(4)...Cl(2)	0.95	2.61	3.359(6)	135.7
C(7)-H(7)...Cl(4)#2	0.95	2.93	3.808(6)	153.8
C(13)-H(13A)...Cl(3)#3	0.98	2.98	3.648(7)	126.7
C(13)-H(13B)...O(1)#4	0.98	2.40	3.240(8)	143.2
C(21)-H(21)...Cl(4)#5	0.95	2.93	3.611(6)	130.2
C(24)-H(24)...Cl(1)	0.95	2.86	3.731(6)	152.8
C(25)-H(25B)...Cl(2)#6	0.98	2.93	3.633(6)	129.9
C(25)-H(25C)...Cl(1)#6	0.98	2.79	3.683(6)	152.5
C(30)-H(30A)...Cl(2)#7	0.98	2.86	3.364(7)	112.8
C(34)-H(34)...Cl(3)	0.95	2.70	3.450(7)	135.8

Transformaciones de simetría usadas para generar átomos equivalentes:

#1 $-x+1, y+1/2, -z+1/2$ #2 $x+1, y+1, z$ #3 $x, y+1, z$

#4 $x-1/2, -y+3/2, -z$ #5 $x+1/2, -y+1/2, -z$ #6 $-x+1, y-1/2, -z+1/2$

#7 $x, y-1, z$

REFERENCIAS

- 1.-Ivano,Bertini; Gray, Harry B.;Stiefel, Edward I.;Valentine Selverstine J. Biological inorganic Chemistry,structure and reactivity. 2007, University Science Books, 1-6.
- 2.-Cardini, Carlos E.; Carminatti, Hector.; Torres Hector N. Bioquímica General, El Ateneo, 1983, 265-282.
- 3.-Crichton, Robert R. Biological inorganic chemistry. An introduction, 2008, 1ra edición, 241-254.
- 4- Frausto. J.J.; Williams, R.J.P. The biological chemistry of the elements. Oxford. 2001.418-429.
- 5.- Lontie, René. 1984 Copper proteins and copper enzymes,1, 1-39.
- 6.- Fernandez, et al, Química Bioinorganica, Síntesis, Madrid ,2002,137-163.
- 7.-Biswal, B.K.; Vijayan, M. Protein Data Bank,2002, 58,1155-1161, 10.2210/pdb1jy7/pdb
- 8.-Fred, Basolo; Brian, M. Hoffman; James, A.Ibers. Accounts of Chemical Research, 1975,8, 385-392.
- 9.-J. Baran, Enrique. Química Bioinorgánica, Mc Graw Hill, 1994, 95-102.
- 10.- Louise, Karle Hnson; Brian M. Hoffman. J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 4602-4609.
11. - Selverstone, Joan Valentine, et al. Active Oxygen in Biochemistry Springer, 1995, 3,1-15.
- 12.- Kunishita, A. et al. Inorg. Chem. 2012, 51,9465-9480.
- 13.- Rudzka, Katarzyna. Et al. J Biol Inorg Chem, 2013, 18, 223–232
- 14.- Rudzka, K., Amzel, L.M. Protein Data Bank, 2013, 10.2210/pdb4e4z/pdb.
- 15.- Solomon, Edward I Inorg. Chem. 2016, 55, 6364–6375
- 16.- Mirica, L.M.; Ottenwaelder, X.; Stack, T.D.P. Chem. Rev.2004,104,1013-1045.
- 17.-Cabani, S. Reactive and Functional Polymers, 1996, 28, 167-182.
- 18.- Tiné, María Rosaría. Coordination Chemistry Reviews. 2012, 256, 316– 327
- 19.-Astruc, Didier. Química organometálica con ejercicios corregidos, Reverte,2003,89-101.
- 20.-Pui, Aurel. Croatica Chemica Acta,2002, 75,165-173.

- 21.- Huheey, J. E.; Keiter. E. A.;R. L. Keiter, Química inorgánica. Principios de estructura y reactividad,.Oxford. 1997.
- 22.- Hagen,Wilfred Rymond. Biomolecula EPR spectroscopy, CRC, 2009, 53-94.
- 23.- Basu, Partha. Journal of Chemical Education. 2001, 78, 666-669.
24. - Hagen, Wilfred R. The Royal Society of Chemistry,2006, 4415–4434
- 25.- Mabbs.,F.E.; Collison. Electron Paramagnetic Resonance of d Transition Metal Compounds, Elsevier,1992, 30-44.
- 26.- Baumgarten, M.; Winscom,C.; Lubitz W. Appl. Magn. Reson. 2001, 2, 105, 20,1-36.
- 27.- Mabboil, Gary A. Journal of Chemical Education.1983, 60,697-702
- 28.-Keith,B.;Oldham,Jan,C.;Myland. Modelling cyclic voltammetry without digital simulation, Electrochimica Acta, 56, 28, 2011,10612–10625
- 29.- Kissinger. Peter T.; Heineman. William R. Journal of Chemical Education, 1983. 60, 702-706.
- 30.- Harris, D.C. Analisis Quimico cuantitativo. Tercera edicion, Reverte, Barcelona, 2007, 372-397.
- 31.- Skoog, D.A.; Leary J.J., Holler F. James; Principios de análisis instrumental, 5 edición.; McGraw-Hill,1998, 353-367.
32. – Robert j. Angelici. Técnicas y síntesis en química inorgánica. 1979, 67- 72.
- 33.- Gennari, Marcello. Inorganica Chimica Acta. 2009, 362, 4430–4438.