



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE COMPLEJOS DE HIERRO Y COBRE CON LIGANTES POLIBENCIMIDAZÓLICOS

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA:

Q. Erick Ramírez Zenteno

TUTOR: **Dr. Ivan Castillo Pérez**

Instituto de Química, UNAM

México D.F, Junio 2015

Jurado asignado

Presidente	Dr. Hugo Torrens Miquel	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dra. Maria Cristina Piña Barba	Instituto de Inv. En Materiales, UNAM
Vocal	Dr. Juventino José García Alejandre	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dr. Armando Ramírez Monroy	Instituto de Ciencias, BUAP
Secretario	Dr. Noé Zuñiga Villarreal	Instituto de Química, UNAM

Sitio donde se desarrolló el trabajo de tesis:

Laboratorio 4-C del Instituto de Química de la UNAM, bajo la dirección del Dr. Ivan Castillo Pérez.

Tutor: Dr. Ivan Castillo Pérez

Sustentante: Q. Erick Ramírez Zenteno

AGRADECIMIENTOS

A la **Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)** y al **Instituto de Química**, por darme la oportunidad de realizar mis estudios.

Al **CONACyT** por otorgarme la beca **294604** para realizar mis estudios de maestría.

Al Dr. **Ivan Castillo Pérez** por su esfuerzo y dedicación durante su asesoría, así como la ayuda brindada en momentos difíciles.

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

A los compañeros del laboratorio 4-C.

A mis padres por su apoyo incondicional y cariño durante todos estos años.

A mis hermanos por su compañía y sus buenos deseos.

Contenido

Abreviaturas y símbolos.....	6
Introducción.....	8
Enzimas.....	9
Molécula de dióxígeno	11
Activación de dióxígeno por complejos de metales de transición	12
Importancia biológica del cobre	13
<i>Activación de oxígeno en enzimas de cobre</i>	15
<i>Metano monooxigenasas MMOs</i>	18
<i>Sitio activo de la pMMO</i>	19
<i>Complejos biomiméticos de metaloenzimas de cobre</i>	21
Importancia biológica del hierro.	24
<i>Activación de oxígeno con enzimas de hierro</i>	26
<i>Sitio activo de la sMMO</i>	27
<i>Complejos biomiméticos de metaloenzimas de hierro</i>	28
Objetivos	31
Hipótesis	32
Resultados y discusión.....	33
<i>Síntesis del ligante 1,1,3,3-tetra(N-metil-2-bencimidazolil)propano (L_N)</i>	33
<i>Síntesis de complejos de cobre con el ligante L_N</i>	42
<i>Síntesis de [(L_N)₂O₂Cu₂]OTf₂</i>	42
<i>Síntesis de complejos de Cu(I) con el ligante L_N</i>	47
<i>Síntesis de complejos de Fe con el ligante L_N</i>	53
Conclusiones	58
Parte experimental	59
Anexos	64
Bibliografía	80

Abreviaturas y símbolos

AmO	Amina oxidasa
AO	Ascorbato oxidasa
Ar	Aromático
Asn	Asparagina
Asp	Ácido aspártico
BuLi	Butil litio
CcO	Citocromo <i>c</i> oxidasa
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CO	Catecol oxidasa
DβH	Dopamina β-hidroxilasa
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DMPD	(dimetil)propilendiamina
DMSO-d ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
EM	Espectrometría de masas
ESI	Ionización por electrospray
EtCN	Propanonitrilo
FAB	Fast atom bombardment
Gly	Glicina
Glu, E	Glutamato
GOase	Galactosa oxidasa
His	Histidinas
Hc	Hemocianina
IR	Espectroscopia infrarroja
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
KBr	Bromuro de potasio
K	Kelvin
L _N	1,1,3,3-tetra(<i>N</i> -metilbencimidazolil)propano
m	Multiplete
MMOs	Metano monooxigenasas
<i>m/z</i>	Relación masa-carga

OTf	Trifluorometanosulfonato
PD	Propilendiamina
PHM	Monooxigenasa α -hidroxilante de peptidilglicina
ppm	Partes por millón
pMMO	Metano monooxigenasa insoluble
RMN	Resonancia magnética nuclear
RPE	Resonancia paramagnética electrónica
s	Singulete
sMMO	Metano monooxigenasa soluble
SOD	Superóxido dizmutasa
t	Triplete
THF	Tetrahidrofurano
Tir	Tirosina
TMC	1,4,8,11-tetrametil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano
TMP	(tetrametil)propilendiamina
Tmpa	Tris((2-piridil)metil)amina
TMS	Tetrametilsilano
Ty	Tirosinasa
δ	Desplazamiento químico
6TLA	Tris(6-metilpiridil-2-metil)amina

Introducción

En la naturaleza existen catalizadores denominados enzimas que son capaces de transformar sustratos de manera selectiva, rápida y eficiente, cualidades que son de gran interés para la química. Para este trabajo son especialmente importantes aquellas enzimas que participan en la oxidación selectiva de sustratos orgánicos con O_2 , utilizando sitios activos que contienen metales de transición de la primera serie. Estos metales además de ser más abundantes en la corteza terrestre y esenciales para los seres vivos, también suelen ser opciones económicamente viables para transformaciones químicas a nivel industrial.

Estudios recientes muestran que existe una gran variedad de enzimas oxidativas en las cuales el sitio activo contiene histidinas como grupos donadores unidos a cobre, como es el caso de metano monooxigenasa insoluble. Por otro lado, el hierro es un metal que presenta una reactividad similar a cobre, participando en la oxidación de sustratos orgánicos, por ejemplo en la metano monooxigenasa soluble. Se ha propuesto⁷ que los dos tipos conocidos de metano monooxigenasas, soluble e insoluble, poseen sitios activos bimetalicos para convertir metano en metanol. A pesar de sus diferencias ambas llevan a cabo la misma función que es la activación del fuerte enlace C-H del metano para su posterior hidroxilación.

En este contexto, se ha encontrado que los ligantes con grupos bencimidazol son estructural y electrónicamente muy parecidos a las histidinas donadoras en péptidos. En este trabajo se plantea una aproximación a metaloenzimas oxidativas con ambientes ricos en histidinas, mediante la síntesis y caracterización de un ligante tetrabencimidazólico y sus respectivos complejos de coordinación de cobre y hierro. Para contextualizar el trabajo, se hace una breve descripción de algunas características que poseen los sitios activos en los sistemas biológicos, así como de algunos complejos biomiméticos reportados en la literatura.^{7, 18-20, 22, 23, 29-31}

Antecedentes

Enzimas

Cada célula viva lleva a cabo miles de reacciones químicas, la mayoría de las cuales -con pocas excepciones tales como neutralización, descomposición espontánea y rearrreglos- son realizadas por catalizadores biológicos llamados enzimas.¹ Por ejemplo, la reacción de la sacarosa con oxígeno para formar CO₂ y H₂O es un proceso que libera una gran cantidad de energía, sin embargo, la velocidad de este proceso es demasiado lenta.² El principal impedimento cinético es que la molécula de O₂ en su estado basal contiene dos electrones desapareados en un estado denominado triplete y la mayoría de los sustratos orgánicos así como los productos de oxidación, no poseen electrones desapareados, es decir, se encuentran en estado de singulete. La conversión de triplete a singulete está prohibida de acuerdo a las reglas de la mecánica cuántica y por lo tanto es muy lenta.³ Es por esto que los seres vivos han desarrollado catalizadores, para que las reacciones químicas como la oxidación de la sacarosa puedan darse en una escala de tiempo más corta (tabla 1).¹ La función de la catálisis es el aumento de la velocidad de la reacción disminuyendo la energía de activación.

Tabla 1. Comparación de las velocidades de reacción catalizadas por enzimas y sus contrapartes teóricas no catalizadas.

Enzima	Velocidad con catalizador $K_{cat}(s^{-1})$	Velocidad sin catalizador ^a $K(s^{-1})$	$K_{cat}(s^{-1}) / K(s^{-1})$
Alcohol deshidrogenasa	2.7×10^{-3}	$< 6 \times 10^{-12}$	$> 4.5 \times 10^6$
Creatina fosfoquinasa	4×10^{-3}	$< 3 \times 10^{-9}$	$> 1.3 \times 10^6$
Hexoquinasa	1.3×10^{-3}	$< 1 \times 10^{-13}$	$> 1.3 \times 10^{10}$
Glicógeno fosforilasa	1.6×10^{-3}	$< 5 \times 10^{-15}$	$> 3.2 \times 10^{11}$

^a Calculada por la teoría de frecuencia de colisiones.

Algunas enzimas no requieren más que sus residuos de aminoácidos para llevar a cabo estas funciones, pero otras requieren un componente químico llamado cofactor que puede ser uno o varios iones metálicos (tabla 2) o una coenzima que es una molécula orgánica u organometálica.

Tabla 2. Ejemplos de iones inorgánicos que sirven como cofactores en enzimas	
Cu²⁺	Citocromo oxidasa
Fe²⁺ o Fe³⁺	Citocromo oxidasa, catalasa, peroxidasa
K⁺	Piruvato quinasa
Mg²⁺	Hexoquinosa, glucosa-6-fosfatasa, piruvato cinasa
Mn²⁺	Piruvato cinasa
Mo	Arginasa, ribonucleótido reductasa
Ni²⁺	Dinitrogenasa, ureasa
Se	Glutación peroxidasa
Zn²⁺	Anhidrasa carbónica, Alcohol deshidrogenasa

Además, las enzimas poseen especificidades que son superiores a la mayoría de los catalizadores químicos y funcionan en condiciones suaves de temperatura y pH. Es por eso que los químicos han desarrollado modelos para imitar su estructura y funciones. Se pueden resumir las características poseen las enzimas en la siguiente lista:

- Aumentan la velocidad de la reacción sin aparecer en la ecuación neta final.
- La catálisis ocurre en un lugar de la enzima conocido como *sitio activo*.
- Llevan a cabo un gran número de ciclos catalíticos.
- Poseen alta especificidad hacia el tipo sustrato.
- La mayoría funcionan en condiciones suaves, por ejemplo 37°C y pH ~7.
- La actividad de algunas enzimas es sensible a la activación o inhibición por algunas moléculas pequeñas.

Para saber cómo es que estas características in fluyen en las velocidades de las reacciones también es necesario conocer las características de los sustratos, para este trabajo es de especial importancia la molécula de dióxígeno.

Molécula de dióxígeno

La configuración electrónica de la molécula de oxígeno, también llamada dióxígeno (O_2), cuenta en su estado basal con 12 electrones de valencia y se encuentra en un estado triplete representado por la configuración $1\sigma_g^2 2\sigma_u^{*2} 3\sigma_g^2 1\pi_u^4 2\pi_g^{*2}$ como se muestra esquemáticamente en su diagrama de interacción en la siguiente figura:

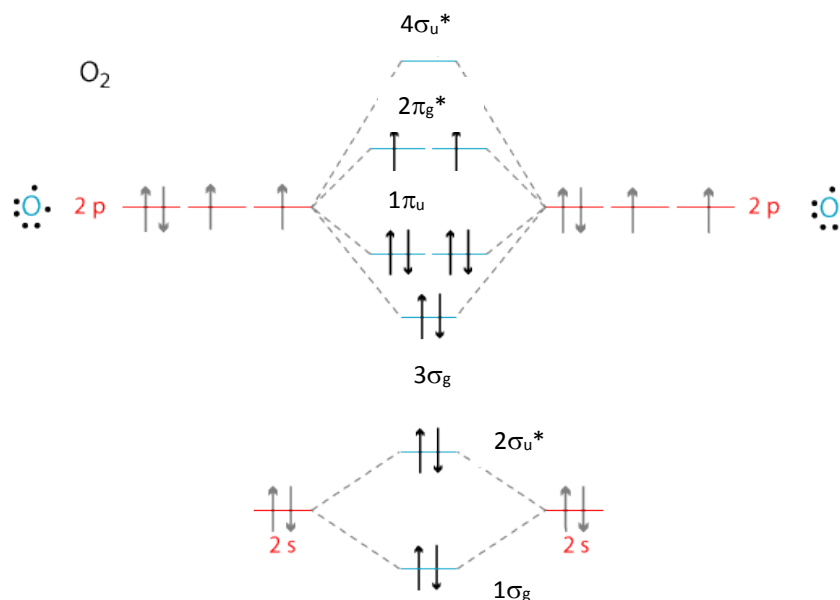


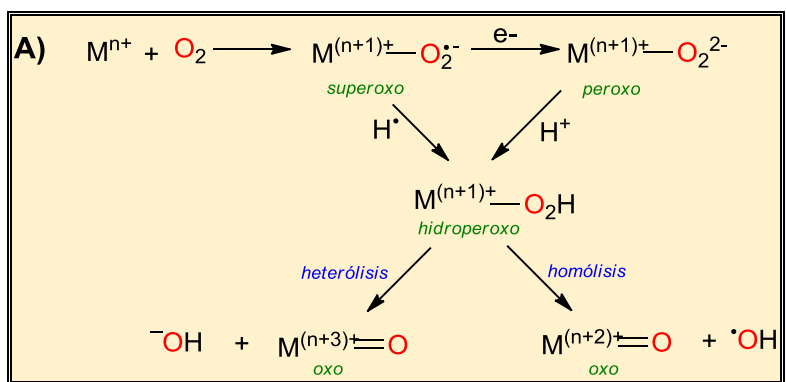
Figura 1. Diagrama de orbitales moleculares de O_2 .

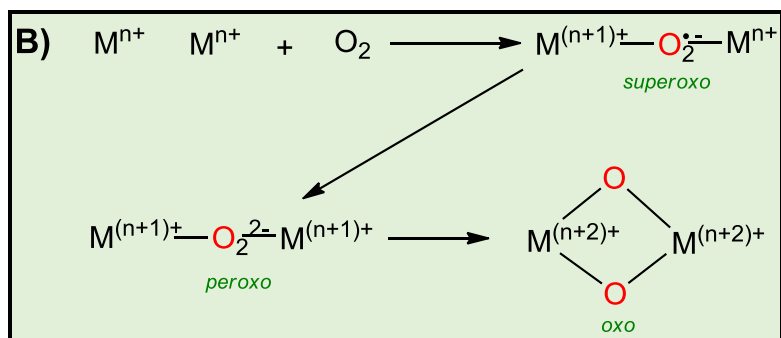
El orden de enlace es $\frac{1}{2}(8 - 4) = 2$, donde 8 es el número de electrones en orbitales de enlace y 4 son los electrones en orbitales de antienlace. Si los orbitales $2\pi_g^*$ estuvieran llenos con cuatro electrones el orden de enlace sería de 1 y si el $4\sigma_u^*$ también estuviera ocupado por dos electrones, entonces el orden de enlace sería de 0, lo cual llevaría a la escisión de la molécula de O_2 . Las reducciones de 2 y 4 electrones de la molécula de oxígeno, que forman respectivamente las especies peróxido y dióxido, son importantes debido a que dichas reacciones de reducción están generalmente acopladas a la oxidación de sustratos orgánicos, que como se mencionó anteriormente, son singuletes en su estado

basal. Dado que la reacción de dioxígeno con moléculas orgánicas no tiene lugar en condiciones ambientales por estar prohibidas por la regla de selección de espín, la activación y ruptura de la molécula de oxígeno en el sitio activo de metaloenzimas que poseen metales de transición es uno de los pasos más importantes en los sistemas biológicos.

Activación de dioxígeno por complejos de metales de transición

La oxidación controlada de sustratos orgánicos con O₂ mediada por metales de transición es una parte fundamental en procesos metabólicos como la hidroxilación de metano en organismos metanotróficos, la insaturación de ácidos grasos en plantas, la reparación de ADN y ARN, la biosíntesis de antibióticos β-lactama y la detección de hipoxia en células mamarias, entre muchos otros. Debido a esto, se han hecho grandes esfuerzos para entender los mecanismos involucrados en la activación de dioxígeno por metaloenzimas. Entre ellas se encuentran las de tipo hemo y no-hemo, mononucleares y dinucleares de metales de transición. Independientemente de la diversidad de metaloenzimas encargadas de la activación de O₂, existe la propuesta de un mecanismo común para la activación de dioxígeno,⁴ el cual se muestra en el siguiente esquema:





Esquema 1. Mecanismo para activación de dioxígeno en sitios activos **A)** monometálicos y **B)** bimetálicos.

En el caso de sitios activos monometálicos **A)** primero se propone que el centro metálico se enlaza a oxígeno, formando el intermediario metal-superoxo cuya reactividad como doblete $O_2^{\bullet-}$ es mayor a la del dioxígeno. Posteriormente, al ganar un electrón forma un intermediario metal-peroxo que al protonarse genera la especie metal-hidroperoxo, en el cual se puede dar la ruptura del enlace O-O ya sea homolítica o heterolíticamente, formando una especie metal-oxo en alto estado de oxidación. Una alternativa es que el metal-superoxo realice la abstracción de un átomo de hidrógeno de un sustrato orgánico para formar el correspondiente complejo hidroperoxo. Para los sitios activos dimetálicos **B)** los intermediarios son superoxo-puente $M(O_2^{\bullet-})M$ donde solo se ha oxidado uno de los átomos metálicos, peroxo-puente $M(O_2^{2-})M$ con los dos átomos metálicos oxidados, y oxo-puente $M_2(\mu-O)_2$ donde el metal ya se encuentra en alto estado de oxidación. Aunque los intermediarios metal-oxo han sido considerados como las especies reactivas en los procesos de oxidación en sistemas hemo y no-hemo, existe la posibilidad de que los oxidantes clave puedan ser la especie metal-superoxo, peroxo e hidroperoxo.⁵ Esta controversia surge de la poca información de estos intermediarios con la que se cuenta ya que son demasiado inestables y es difícil detectarlos durante las reacciones enzimáticas o en compuestos modelo.

Importancia biológica del cobre

Química del cobre

Existen algunas características de la bioquímica del cobre que lo sitúan como un metal muy relevante. Por ejemplo la gran tendencia de Cu(II) y Cu(I) a formar complejos con muchos ligantes orgánicos (a pesar de sus diferentes tamaños y estereoquímicas) hace a este par redox muy útil y adaptable en el intervalo de potenciales de +0.2 a +0.8 mV, es decir en la parte oxidante de la escala biológica. Cu(I) puede actuar como un buen donador- π y puede enlazar ligantes tales como O₂ y CO.⁶ Además, Cu(I) puede formar complejos con números de coordinación 2, 3 o 4 con geometría tetraédrica para este último, mientras Cu(II) prefiere números de coordinación de 4, 5 o 6, en el primer caso con geometría cuadrada distorsionada. En términos de la teoría de ácidos y bases duros y blandos Cu(II) es un ácido duro y Cu(I) es un ácido relativamente blando, por lo que tenderá a enlazarse a bases blandas como los grupos donadores de azufre. Debido a la accesibilidad y biodisponibilidad del par redox Cu(I)/Cu(II), el cobre juega un papel importante en la naturaleza, ya que se encuentra involucrado en procesos de transferencia electrónica, enlace, activación y reducción de O₂, reducción de NO₂ y N₂O, así como en la activación de diversos sustratos (tabla 3).⁷

Tabla 3. Algunos sustratos para enzimas de cobre.

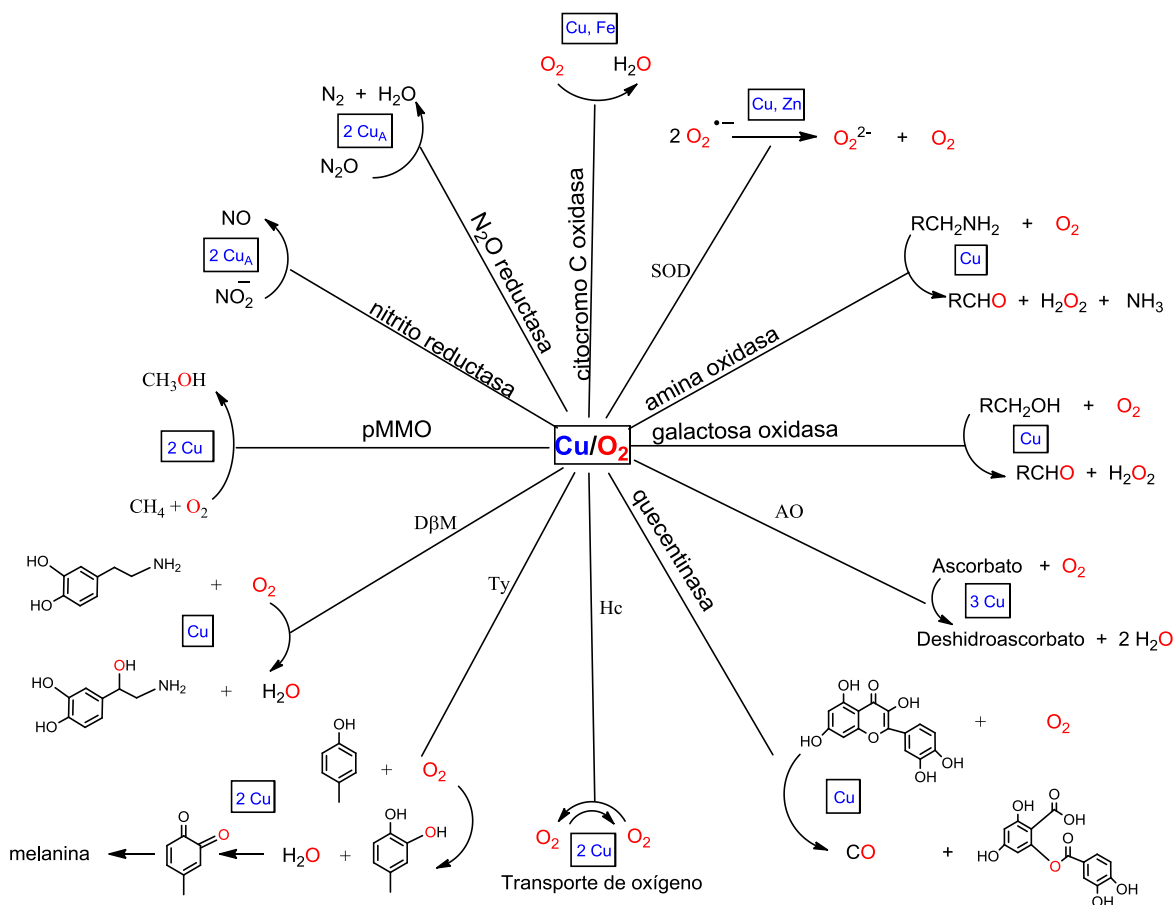
Enzimas	Sustratos
Oxidasas	O ₂ , fenoles, aminas, ascorbato, iones ferrosos
Citocromo oxidasa	O ₂ , citocromo <i>c</i> , <i>a</i> y <i>c3</i>
Enzimas óxidos de nitrógeno	NO, NO ₂ , N ₂ O
Oxidasas especializadas	O ₂ + proteínas o polisacáridos

El uso más común del cobre es en transferencia electrónica, especialmente en enzimas oxidativas y para captura de energía, a menudo constituidas por las llamadas proteínas azules.

Activación de oxígeno en enzimas de cobre

Las enzimas de Cu que activan O₂ funcionan como dioxigenasas, monooxígenas y oxidasas, aunque la nuclearidad de los sitios activos no está directamente correlacionada con el tipo de reactividad; por ejemplo, las enzimas mononucleares de cobre son capaces de efectuar los tres tipos de reacciones. Entre las enzimas mononucleares de cobre, la dopamina β-monooxigenasa (DβM) y monooxigenasa α-hidroxilante de peptidilglicina (PHM) son capaces de hidroxilar enlaces C-H relativamente inertes, usando un segundo equivalente reductor de un centro de cobre distante (Cu---Cu ≈11 Å).⁸ Aunque no oxida sustratos orgánicos, se propone que la enzima superóxido dismutasa (SOD) de Cu/Zn lleva a cabo la reacción inversa, coordinando el superóxido O₂^{•-} al ión Cu(II) y generando como productos O₂ y Cu(I) (esquema 2).

La proteína binuclear de cobre hemocianina (Hc), la enzima binuclear tirosinasa (Ty) y la catecol oxidasa (CO) enlazan O₂ reversiblemente formando peróxidos que son espectroscópicamente similares. La forma oxidada de oxiHc no oxida catecoles a quinonas como la oxiTy o la oxiCO, tampoco la oxiCO puede duplicar la actividad de la oxiTy. Se cree que esas diferencias en la reactividad se deben a la accesibilidad que tienen los sustratos a los sitios activos oxigenados.⁹ Por otro lado, las enzimas azules multinucleares de cobre ascorbato oxidasa (AO), ceruloplasmina y FET3 realizan la reducción de 4e⁻ del O₂ a agua con la oxidación de una variedad de sustratos orgánicos. Un centro mononuclear de cobre localizado a 12 Å de un centro trinuclear de Cu es el que provee el cuarto equivalente de electrones para la reducción. La otra enzima capaz de realizar la reducción de 4e⁻ del O₂ a agua es la citocromo *c* oxidasa, la cual contiene un sitio mononuclear de Cu asociado a un centro de hierro hemo. Finalmente, la metano monooxigenasas insoluble (pMMO) y la amoníaco monooxigenasa son capaces de activar respectivamente los enlaces fuertes C-H y N-H (> 90 Kcal/mol).



Esquema 2. Enzimas de cobre y proteínas que activan O_2 .⁹

Existen más datos de las formas reducidas de esas enzimas y proteínas que de las formas oxigenadas, debido a la alta reactividad de las últimas. En las formas reducidas, la coordinación trigonal de Cu(I) con ligantes neutros es común (figura 2). En dichos casos, los ligantes son predominantemente imidazoles de residuos de histidinas, pero también pueden ocupar posiciones moléculas de agua, un tioéter de metionina o un fenol de tirosina.

Se ha encontrado que los ligantes con grupos imidazol y bencimidazol son estructural y electrónicamente muy parecidos a las histidinas donadoras de los residuos de histidina. De hecho existe gran parecido entre el valor de pK_a de los ácidos conjugados de la histidina y el 2-metilbencimidazol¹⁰ (aún más que el imidazol), siendo esta una medida aproximada de la capacidad donadora del par libre de la especie nitrogenada.

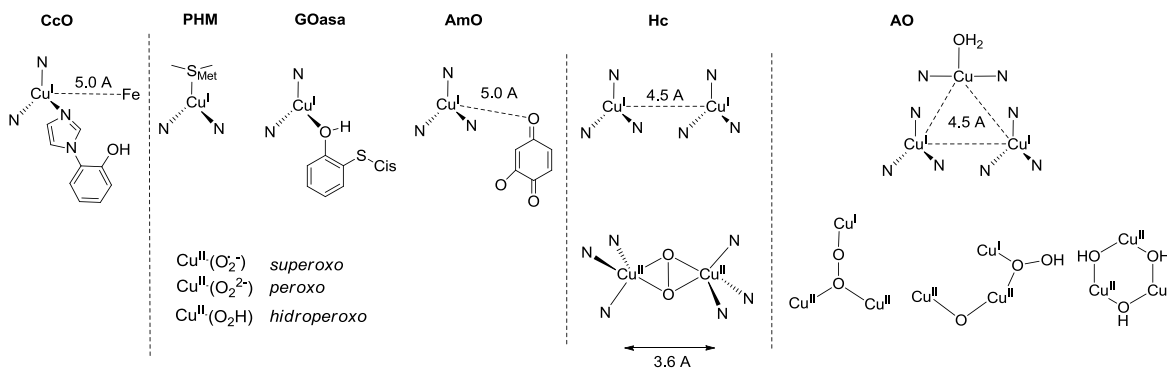


Figura 2. Sitios activos en enzimas y proteínas de Cu en su forma reducida (parte superior) y en su forma oxidada (parte inferior) generadas por reacción con O_2 .⁹

En este contexto, la hemocianina es la única proteína de cobre que ha sido cristalográficamente caracterizada en ambas formas, reducida (redHc) y oxidada (oxiHc). En ambas formas cada átomo de cobre se encuentra enlazado a tres histidinas. En la redHc la distancia entre los átomos de Cu es de 4.5 Å mientras en la oxiHc la distancia es de 3.6 Å, donde el O_2 se ha reducido por 2 e^- para formar el peróxido coordinado en una configuración puente a través de ambos átomos de oxígeno ($\mu-\eta^2:\eta^2$). Algunos aductos Cu_xO_y que han sido estructuralmente y espectroscópicamente caracterizados y probados en oxidación de sustratos orgánicos se muestran en la figura 3.¹¹

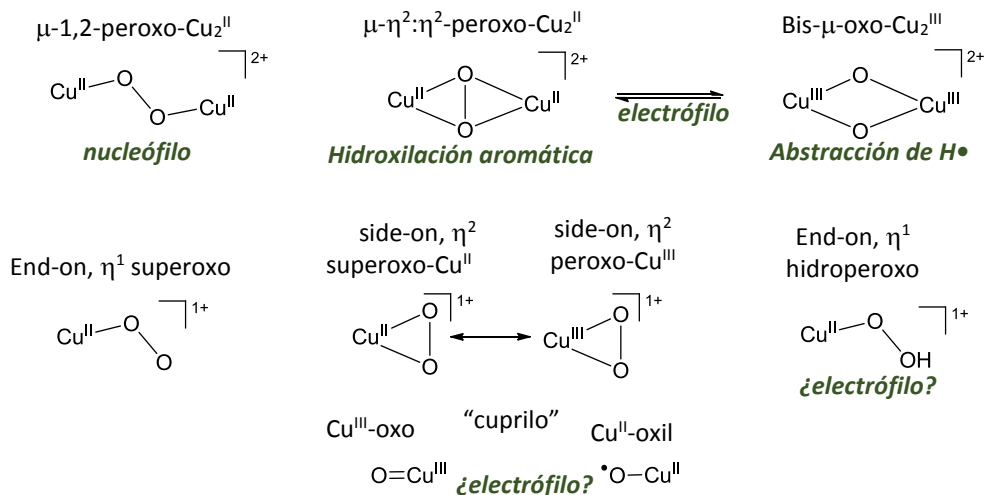


Figura 3. Aductos Cu- O_2 que han sido cristalográficamente o espectroscópicamente caracterizados, junto con sus patrones de reactividad (verde).¹¹

Entre las especies mostradas en la figura 3, el “cuprilo” ha sido propuesto mediante estudios teóricos y se cree que tienen una gran capacidad para oxidar enlaces C-H, pero aún no han sido aislado o siquiera detectado para su estudio directo.

Metano monooxigenasas MMOs

Las metano monooxigenasas (MMOs) presentes en bacterias metanotróficas desempeñan una formidable tarea en la naturaleza, la oxidación del enlace excepcionalmente fuerte C-H del metano, el cual posee una energía de disociación de 104 kcal/mol. El metano es el producto que se forma por la descomposición de material orgánico en la mayoría de los ambientes anaerobios. Desde el punto de vista ecológico el papel de los metanótrofos es crucial porque pueden utilizar fuentes de un átomo de carbono para generar biomasa y energía. El metano que no es utilizado por estos organismos va a la atmosfera y es un potente gas de efecto invernadero. La presencia de este gas se ha incrementado a una tasa de 1% anual.¹² También es importante desde el punto de vista de biorremediación que las MMOs tengan la habilidad de oxidar otros alcanos y alquenos, incluyendo compuestos clorados.

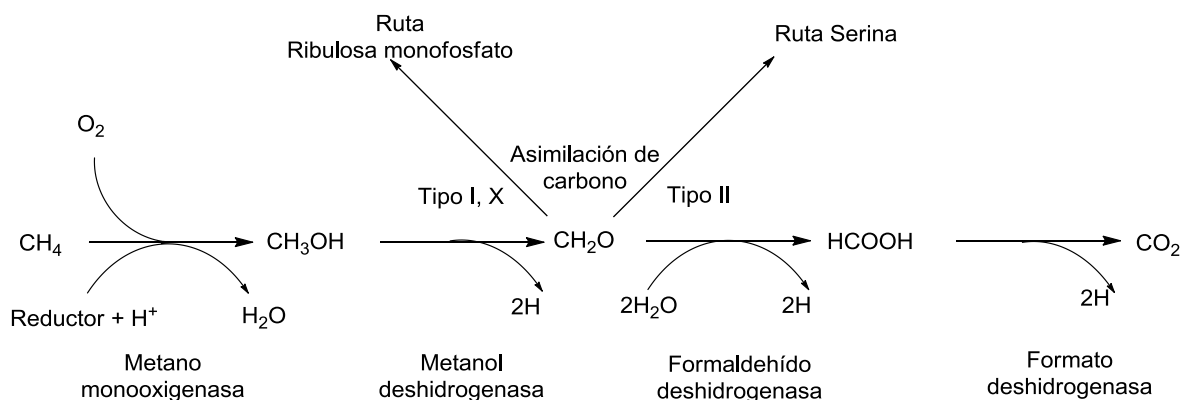
La comprensión de los mecanismos de las MMOs en la oxidación de metano puede llevar a avances en el diseño de catalizadores para llevar a cabo este proceso a presión y temperatura ambiente. Esto lo hace atractivo ya que los métodos actuales involucran altas presiones y temperaturas y son ineficientes energéticamente. En la industria el primer paso en la síntesis de metanol a partir de metano es la reformación vapor-metano utilizando un catalizador de níquel:¹³



Este proceso es altamente endotérmico y los productos de esta reacción son conocidos como gas de síntesis (syngas). Este reacciona luego mediante el uso de diferentes catalizadores (Cu/Zn/Al₂O₃), de nuevo a altas presiones y temperaturas, para formar metanol.



Por otro lado en las bacterias metanotróficas, el metano es utilizado como única fuente de carbono mediante la oxidación a metanol como primer paso en su ruta metabólica (esquema 3).¹⁴ El carbono utilizado en la biosíntesis de material celular es posteriormente asimilado como formaldehído.



Esquema 3. Ruta metabólica de las bacterias metanotróficas.

Aun cuando este parece un proceso relativamente sencillo, se requieren cuatro enzimas especializadas para llevar a cabo la transformación de CH_4 a CO_2 , capturando a la vez la energía liberada en el proceso. Existen dos tipos de MMOs que llevan a cabo el primer paso de oxidación del metano: solubles (sMMO) e insolubles (pMMO). En el primer grupo la oxidación de metano ocurre en un sitio binuclear de hierro no-hemo, mientras que en las pMMO parece ocurrir en un sitio binuclear de cobre.¹⁵ Aunque sMMO y pMMO llevan a cabo la misma función, son muy diferentes estructuralmente.

Sitio activo de la pMMO

Históricamente ha existido gran controversia acerca del sitio activo de la pMMO, Karlin⁷ los clasifica en cuatro tipos: especies trinucleares de cobre de valencia mixta, especies mononucleares de cobre(II), especies dinucleares de cobre de valencia mixta Cu(II)Cu(III) y especies FeCu .⁷

En 2005 fue reportada la primera estructura cristalina de la metaloenzima pMMO¹⁶ de *Methylococcus capsulatus* (figura 4). En el sitio dinuclear de cobre uno de estos está

coordinado por un residuo N-terminal de la histidina 33 (figuras 4 y 5). El otro átomo de cobre esta enlazado a dos nitrógenos de las histidinas 137 y 139 que se encuentran altamente conservadas entre las pMMO de distintos organismos. Los residuos de histidina 33 y 139 se mantienen en posición por enlaces de hidrógeno a la cadena lateral de Glu 35 y el oxígeno del carbonilo de Gly 152, respectivamente.

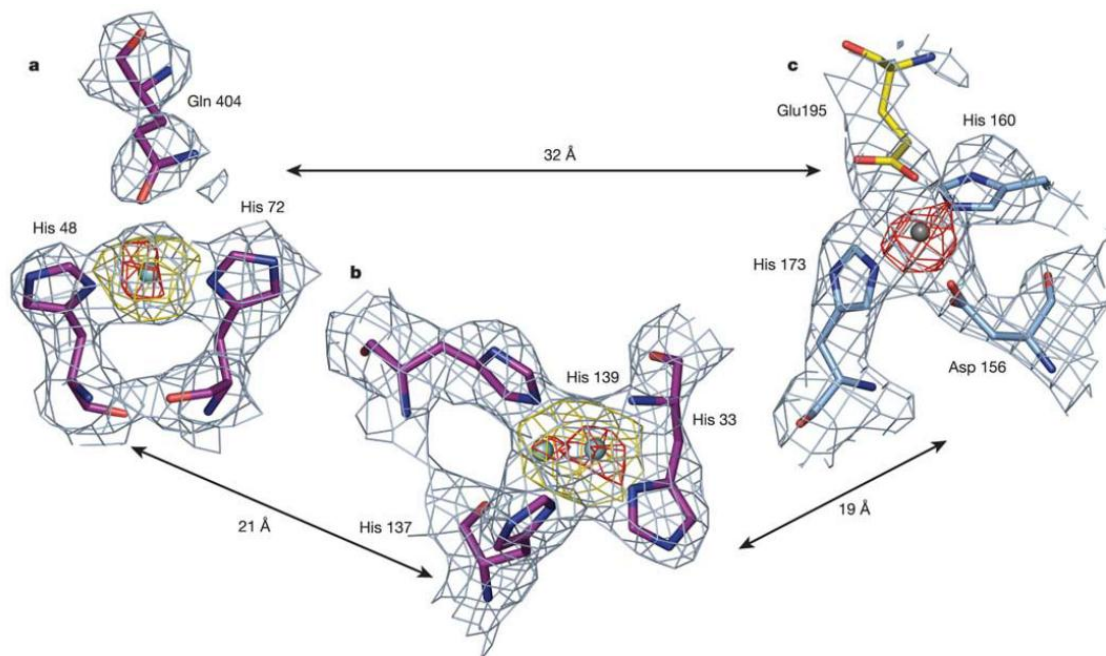


Figura 4. Centros metálicos de la pMMO. Las distancias son medidas entre los átomos metálicos, **a** sitio mononuclear, **b** sitio dinuclear y **c** sitio de zinc.¹⁶

Los estados de oxidación de los átomos de cobre no pueden ser deducidos de la estructura de rayos-X, pero un análisis de fluorescencia de rayos-X del cristal sugiere que al menos uno o quizá ambos iones en el sitio bimetálico se encuentran como Cu(I) (figura 5).

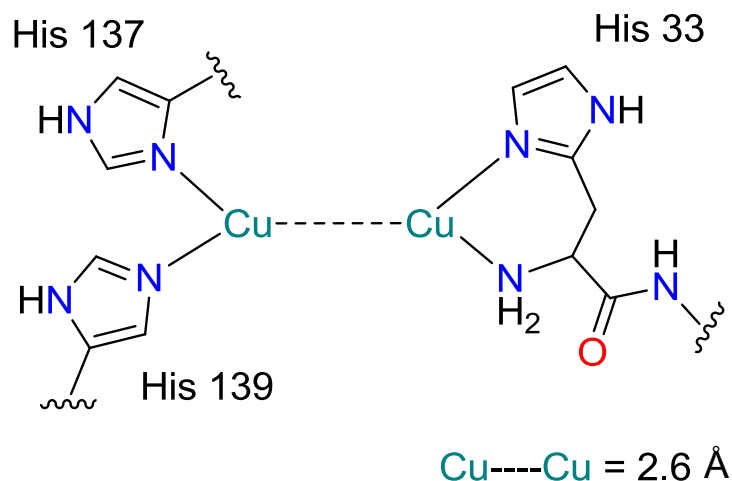


Figura 5. Sitio activo dinuclear propuesto de la pMMO.

La coordinación de aminas primarias a cobre en enzimas es inusual, con sólo un ejemplo más de amina primaria coordinada a cobre caracterizada cristalográficamente en el sitio activo de las polisacárido monooxigenas AA9-AA11, donde también una histidina N-terminal quelata el cobre.¹⁷

Complejos biomiméticos de metaloenzimas de cobre

Stack reportó la caracterización de complejos Cu-O₂ coordinados a aminas primarias,^{18,19} que no solo son importantes por ser complejos biomiméticos de la pMMO, sino que activan oxidativamente enlaces C-H a través del mecanismo conocido como abstracción de hidrógeno. Aunque las sales de [Cu(CH₃CN)₃]Y (Y = O₃SCF₃ o ClO₄⁻) con (tetrametil)propilendiamina (TMDP) forman complejos estables de dicobre(III) bis μ-oxo Cu₂O₂ a -80°C,²⁰ la inyección directa de una disolución de [Cu(CH₃CN)]SbF₄ a *N,N*-(dimetil)propilendiamina (DMPD) o propilendiamina (PD) en 2-MeTHF saturado de oxígeno forma una mezcla en la que no se detecta ninguna especie Cu-O₂. Sin embargo, se puede conservar el núcleo de Cu₂O₂ formado en [(TMDP)₂Cu₂O₂]²⁺ con un intercambio de ligantes; al agregar DMPD a [(TMDP)₂Cu₂O₂]²⁺ se obtiene [(DMPD)₂Cu₂O₂]²⁺ **2** y al agregar PD a este último, se obtiene [(PD)₂Cu₂O₂]²⁺ **3** (figura 6). Además, **3** es capaz de activar enlaces C-H del ciclohexadieno y dihidroantraceno, mientras que no se observó

reacción entre estos sustratos y el complejo **1** bajo las mismas condiciones. Las estructuras fueron determinadas por análisis de espectroscopía UV y EXAFS y su comparación con resultados teóricos.

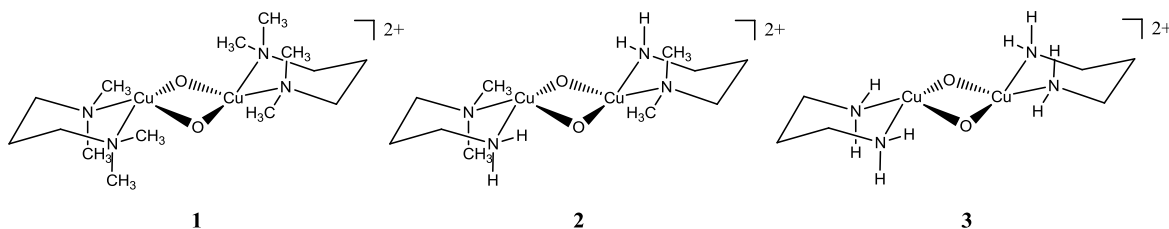
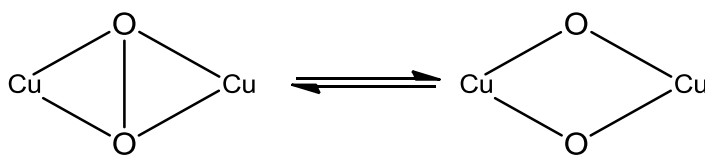


Figura 6. Estructura de los complejos **1–3**.

Como el núcleo Cu_2O_2 de **3** está más expuesto que **1**, este es capaz de oxidar enlaces C-H de sustratos en mayor medida que el compuesto **1**. Además **3** puede reaccionar a -125°C con 9,10-dihidro-metilacridina, (energía de disociación del enlace C-H ≈ 74 kcal/mol) para producir el acridinio deshidrogenado. Un análisis de orbitales frontera de la reacción del estado singlete del compuesto **3** con ciclohexadieno muestra que el orbital electrofílico aceptor está orientado a lo largo del vector de enlace O-O, mientras que los grupos metilo de **1** obstaculizan el acceso del sustrato a esos orbitales. En el compuesto **1** los orbitales disponibles base de oxígeno sobre el plano Cu_2O_2 , donde las demandas estéricas del sustituyente alquilo del ligante se minimizan.

La reacción catalítica de enzimas de cobre es iniciada por dos importantes pasos que involucran al O_2 : el primero es el enlace al sitio activo de dicobre para formar una especie peroxo, el segundo es la escisión del enlace O-O, aunque aún se desconoce cómo se lleva a cabo este último paso en la activación catalítica de oxígeno. Tolman *et al.*²¹ demostraron a través de un modelo de dicobre similar al del sitio activo de la hemocianina que hay un equilibrio entre los modos $[\text{Cu}_2(\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2\text{-O}_2)]^{2+}$ y $[\text{Cu}_2(\mu\text{-O})_2]$ en disolución, como se muestra en el esquema 4:



Esquema 4. Equilibrio entre los modos $[\text{Cu}_2(\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2\text{-O}_2)]$ y $[\text{Cu}_2(\mu\text{-O})_2]$.⁷

El equilibrio esta desplazado hacia la estructura del lado izquierdo en diclorometano y se desplaza hacia el lado derecho en tetrahidrofurano en el caso específico del sistema descrito por Tolman. Cálculos *ab initio* muestran que ambos modelos son muy cercanos en energía, pero las formas oxo son mejor solvatadas que las peroxo por 5.6 a 8.4 kcal/mol. En este contexto, el complejo 1,2-peroxodicobre con el ligante tetradentado tris((2-piridil)metil)amina (tmpa) fue la primera especie Cu/O₂ caracterizada cristalográficamente (figura 7).²² El aducto fue formado por la adición de O₂ a -80°C al complejo de cobre(I).

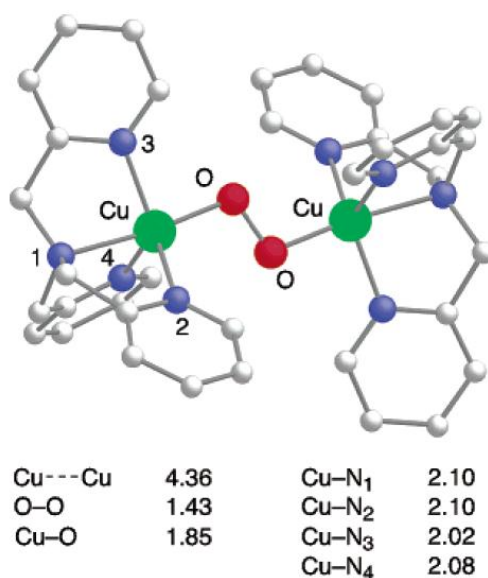


Figura 7. Estructura de rayos-X del complejo $[(\text{tmpa})_2\text{Cu}_2(\text{O}_2)]^{2+}(\text{PF}_6)_2$ **4**, los contraiones han sido omitidos para mayor claridad.

Como sucede con otros complejos de cobre(II), la geometría en torno al átomo de cobre es de una bipirámide trigonal distorsionada. La coordinación de la molécula de O₂ es reversible como se constató al aplicar vacío al sistema, lo que lleva a la decoloración de la disolución púrpura en propionitrilo (EtCN), regenerándose $[(\text{tmpa})\text{Cu}(\text{EtCN})]^+$. Además el oxígeno coordinado puede ser desplazado por la presencia de CO y PPh₃. Si la formación del complejo con fosfina se lleva a cabo en presencia de un ácido se obtiene el correspondiente óxido O=PPh₃, formado por la reacción de la fosfina con H₂O₂ generado in situ. El catión $[(\text{tmpa})_2\text{Cu}_2(\text{O}_2)]^{2+}$ posee ciertas características que son similares a las

observadas en la oxiHc, incluyendo la coordinación reversible de O₂ al precursor de Cu(I) y la reacción de protonación para dar H₂O₂. Perrone *et al.* en su aproximación a estos sistemas emplearon ligantes nitrogenados que puedan coordinar dos átomos de cobre(II), introduciendo centros quirales en los sustituyentes del bencimidazol, como se muestra en la siguiente figura:²³

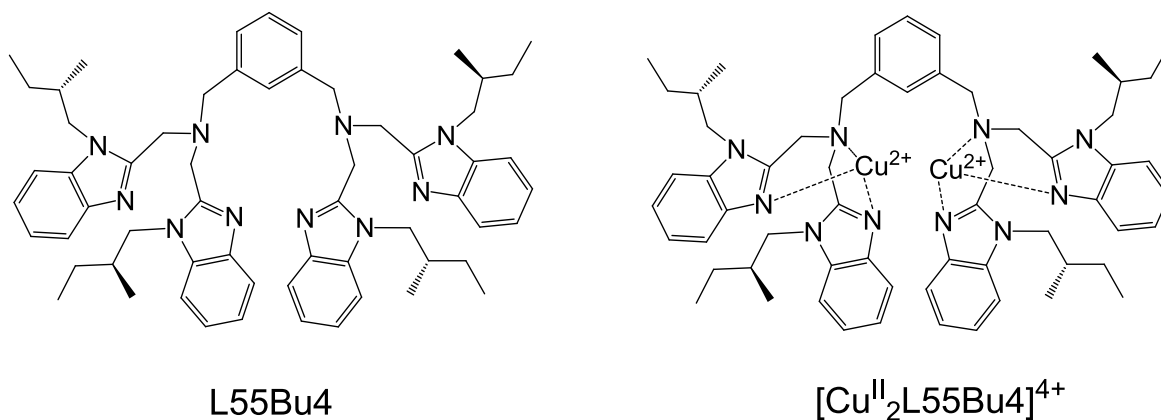


Figura 8. Estructura de L55Bu4 y su correspondiente complejo de cobre **5**.

Se probó el complejo [Cu^{II}L55Bu4]⁴⁺ **5** en la oxidación estereoselectiva de algunos L-catecoles a quinonas y también en la oxidación de sulfuros a sulfóxidos, aunque mostraron baja selectividad. Este es uno de los pocos ejemplos de ligantes con cuatro donadores bencimidazólicos.

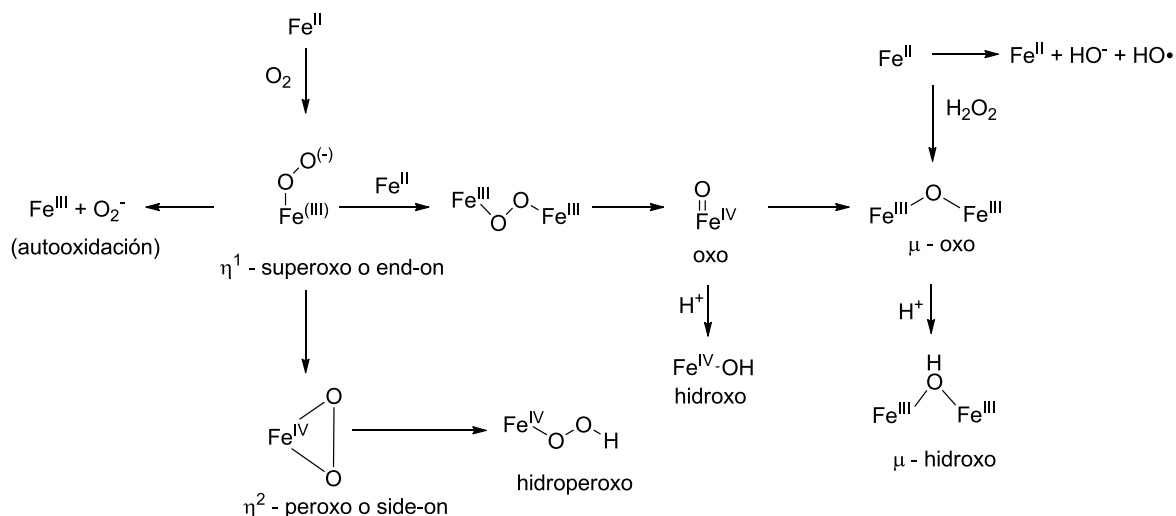
Importancia biológica del hierro.

Química del hierro

Debido a la riqueza de las propiedades químicas, además de su abundancia en la corteza terrestre, el hierro ha sido seleccionado en la evolución molecular para llevar a cabo una gran variedad de funciones biológicas. Adaptado en un ambiente macromolecular, el hierro es responsable del transporte de oxígeno (hemoglobina, mioglobina, hemeritina), la activación de N₂ y O₂ (nitrogenasa y una amplia variedad de oxigenasas y oxidasas) y transporte de electrones (citocromos, proteínas hierro-azufre). Además, debido a la tendencia de los compuestos de hierro a hidrolizarse en disoluciones acuosas, se han

diseñando moléculas especiales para su transporte (ferricromos, transferrina) y almacenamiento (ferritina). La capacidad del hierro para catálisis en los seres vivos viene de la variabilidad del potencial redox $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$, que puede ser modulado mediante una apropiada elección de ligantes para abarcar el intervalo de potenciales redox estándar de importancia biológica, de -0.5 a +0.6 V.²⁴ Los electrones de valencia del hierro pertenecen a la subcapa 3*d*, y este elemento puede ser encontrado en estados de oxidación tan altos como Fe(IV) y tan bajos como Fe(-II). Los más comunes son Fe(II) *d*⁶ y Fe(III) *d*⁵, mientras que los estados de oxidación más bajos y altos requieren ambientes químicos especiales. El Fe^{3+} con un radio iónico de 0.067 nm y una carga de 3+ es un ácido de Lewis duro, por lo tanto preferirá ligantes duros donadores por oxígeno como fenolatos y carboxilatos. En contraste, el Fe^{2+} es un ácido de Lewis intermedio en la clasificación de Pearson y puede coordinar tanto ligantes duros donadores de oxígeno, como blandos que contengan nitrógeno y azufre como histidinas, porfirinas, cisteína y azufre en compuestos inorgánicos.

Cuando la vida comenzó en la tierra, la atmósfera era esencialmente reductora; la abundancia natural, biodisponibilidad y propiedades redox sobre todo del estado ferroso serían cruciales en las primeras etapas de la evolución. Con la aparición de las bacterias fotosintéticas alrededor de hace 10⁹ años, probablemente tomaría de 200-300 millones de años alcanzar una concentración de oxígeno considerable en la atmósfera, ya que la mayor parte del O₂ producido durante la fotosíntesis habría sido consumido por la oxidación del ion ferroso en los océanos. Una vez que aumentó la concentración de oxígeno, el hierro se hizo menos biodisponible por la precipitación de hidróxidos férricos. En contraste, la oxidación del poco soluble Cu(I) llevó a la formación del ión soluble Cu(II). De esta manera tomó su forma actual la interacción de centros de hierro y cobre con oxígeno, que es de suma importancia en la química bioinorgánica; en el esquema 5 se resumen algunas de las principales características del caso específico del hierro.²⁵



Esquema 5. Química hierro-oxígeno.

Activación de oxígeno con enzimas de hierro

Durante los últimos años ha llamado la atención un tipo de metaloenzimas de hierro que son capaces de activar dioxígeno utilizando un cúmulo de dihierro no-hemo puentado por oxígeno. El primer miembro de este tipo de enzimas en ser reconocido fue la ribonucleotido reductasa. Aunque no es una oxigenasa en su reacción catalítica primaria, la cual es la reducción de ribonucleotidos, activa oxígeno en un sitio activo secundario que en conjunción con la generación de un radical tirosilo estable es esencial en el mecanismo global. La primera verdadera monooxigenasa de esta clase en ser descrita es la metano monooxigenasa soluble sMMO, mencionada anteriormente.²⁶ También es importante la activación de oxígeno por enzimas que contienen un sitio activo mononuclear de hierro no-hemo ya que participan en muchas reacciones metabólicas de importancia ambiental y farmacéutica. En la tabla 4 se resumen las características de algunas metaloenzimas de este tipo, muchas de las cuales el centro metálico se encuentran enlazados a histidinas.²⁷

Tabla 4. Información de enzimas mononucleares de hierro no-hemo.

Enzima	Requerimientos para su actividad	Ligantes endógenos	Número de coordinación y geometría
Catecol dioxigenasa	Fe(III) enlazado a catecol	2 Tir, 2 His	NC = 5

escisión-intradiol			Bipirámide trigonal
Catecol dioxigenasa escisión-extradiol	Fe(II) enlazado a catecol	2 His, Glu	NC = 5 Pirámide de base cuadrada
Lipoxigenasa	Fe(III)	3 His, Ile-CO ₂ ⁻ , Asn	NC = 6 Octaedro distorsionado
Isopenicilina N sintetasa	Fe(II) enlazado a δ-(L-α- aminoadipoil)-L-cisteinil-D-valina	2 His, Asp, Gln	NC = 6 Octaedro distorsionado
Oxigenasas Rieske	Fe(II) closter Fe ₂ S ₂ NADH	ND	ND
Bleomicina^a	Fe(II) Agente reductor	5 ligantes nitrogenados	NC = 5 Pirámide de base cuadrada
^a Producto natural usado como fármaco antitumoral ND = No disponible			

Sitio activo de la sMMO

Se ha observado que la activación de oxígeno en enzimas como la sMMO se lleva a cabo en un sitio activo de dihierro no-hemo en lugar de los ampliamente estudiados centros de Fe-porfirina. Con base en esto se ha propuesto que un centro dinuclear en alto estado de oxidación Fe₂(μ-O)₂ es un oxidante clave en las enzimas sMMO y en otras como la ribonucleotido reductasa. El sistema sMMO consiste de tres componentes denominados hidroxilasa MMOH, reductasa MMOR y el componente B MMOB.¹⁵

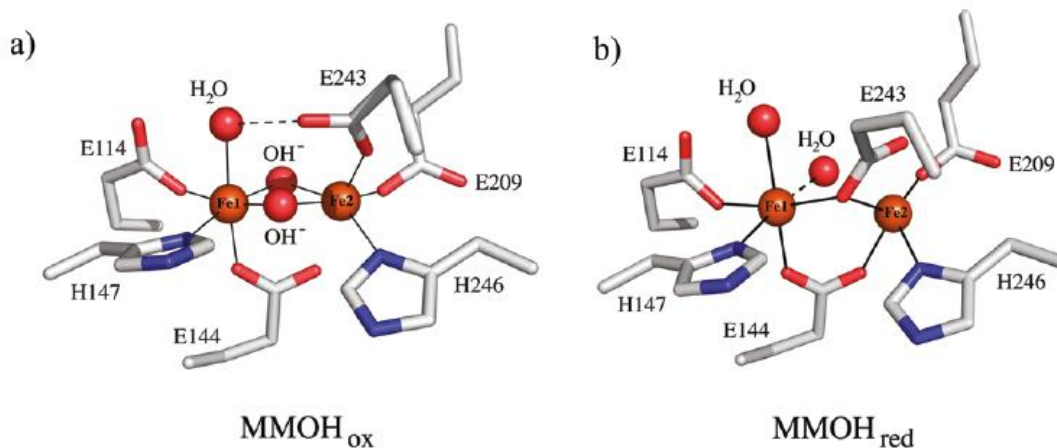


Figura 9. Sitio activo de dihierro de **a)** *Mc* MMOH_{ox} y **b)** *Mc* MMOH_{red}.¹⁵

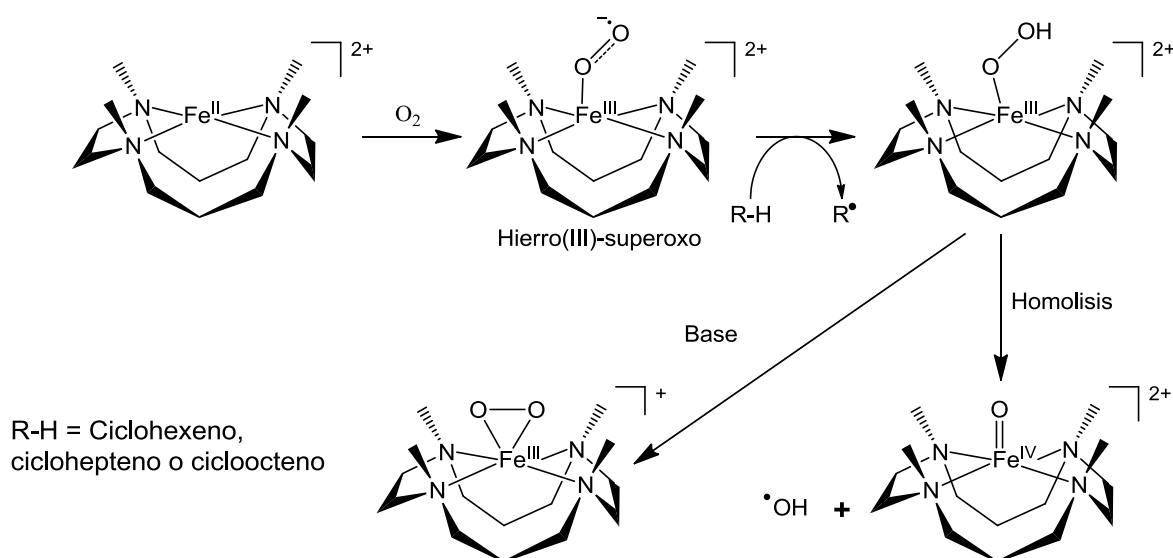
La sMMO ha sido estudiada principalmente en dos metanótrofos, *Methylococcus capsulatus* (*Mc*) y *Methylosinus trichosporium* OB3b (*Mt*). El centro de dihierro está coordinado por dos histidinas (H147 y H246) y cuatro ligantes glutamato (E243, E209, E144, E114) como se muestra en la figura 9; moléculas de disolvente completan la esfera de coordinación pseudo-octaédrica. En el estado de reposo de la enzima de dihierro(III) (MMOH_{ox}) dos ligantes hidroxilo puentean a los átomos de hierro los cuales están separados por ~3.1 Å (figura 9). Tras la reducción a dihierro(II) forma (MMOH_{red}), E144 que solo está enlazado a Fe1 en MMOH_{ox} asume una posición de puente. Como consecuencia queda disponible un sitio de coordinación y la distancia Fe---Fe se incrementa. Los iones de hierro(III) de alto espín de MMOH_{ox} están acoplados antiferromagnéticamente, resultando en un estado basal diamagnético. En contraste, los dos átomos de hierro(II) de alto espín se encuentran débilmente acoplados ferromagnéticamente resultando en un sistema de espín $S = 4$ que posee un doblete no-Kramer de baja energía, el cual se desdobla a campo cero dando una señal característica en RPE en $g = 16$.

El intermediario Q que consta de un núcleo Fe₂(μ-O)₂ ha sido propuesto como la especie en alto estado de oxidación capaz de realizar la oxidación de metano.²⁸ La estabilidad termodinámica de la unidad Fe₂(μ-oxo) permite la síntesis y caracterización de varios complejos, en muchos casos esta unidad se forma como resultado de la autooxidación de complejos ferrosos de alto espín. De hecho la naturaleza toma ventaja de esta estabilidad para su uso en sitios activos de otras proteínas de dihierro.

Complejos biomiméticos de metaloenzimas de hierro

Aunque el aislamiento y caracterización espectroscópica de complejos de hierro(III)-superóxido no-hemo se logró sólo recientemente, estudios inspirados en sistemas biológicos han dado evidencia de que dichos complejos son capaces de oxidar enlaces C-H de sustratos orgánicos. Nam y colaboradores han reportado que un complejo no-hemo [Fe^{II}(14-TMC)]²⁺ **6** (TMC = 1,4,8,11-tetrametil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano) activa

dioxígeno y genera un complejo de hierro(IV)-oxo en presencia de un sustrato olefínico (esquema 6).²⁹



Esquema 6. Mecanismo propuesto para la formación de complejo hierro(IV)-oxo.

La reacción depende fuertemente de la energía de disociación del enlace C-H del sustrato, lo cual revela que la abstracción del átomo de hidrógeno es el paso limitante de la reacción. En el mecanismo propuesto una especie Fe(III)-superóxido es el oxidante que abstrae el átomo de hidrógeno para formar la especie Fe(III)-hidropéroxido, la cual eventualmente es convertida a la especie Fe(IV)-oxo. Aunque el intermediario Fe(III)-hidropéroxido no pudo ser aislado en la reacción, se obtuvo evidencia indirecta al llevar a cabo la reacción en presencia de una base con la obtención del complejo Fe(III)-peróxido.

Zang presentó el primer complejo con un núcleo de $\text{Fe}_2(\mu\text{-oxo})(\mu\text{-hidroxo})$,³⁰ formulado como $[\text{Fe}_2(\mu\text{-O})(\mu\text{-OH})(6\text{TLA})_2](\text{C}_1\text{O}_4)_3$ **7**, confirmado con la estructura de rayos-X (figura 10). Cada átomo de hierro se encuentra en un ambiente octaédrico distorsionado que consiste de cuatro nitrógenos de cada ligante tris(6-metilpiridil-2-metil)amina (6TLA) y dos oxígenos puente. Cuando el complejo reacciona con 1-metil-1,4-ciclohexadieno o PPh_3 en acetonitrilo bajo atmósfera de argón, la banda característica en el espectro de UV-visible desaparece; la reacción se completa de 2 a 3 h proporcionando respectivamente tolueno y $\text{O}=\text{PPh}_3$, el complejo parece ser reducido a una especie de hierro(II).

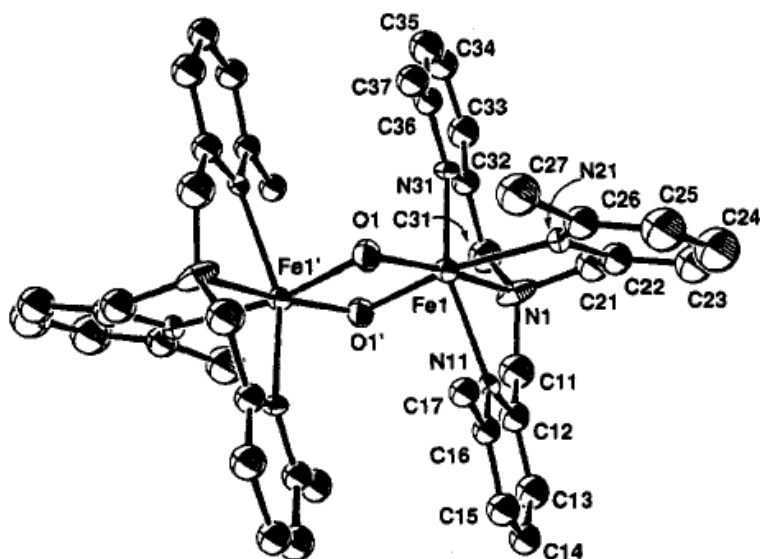


Figura 10. Diagrama ortep del catión $[\text{Fe}_2\text{O}(\text{OH})(6\text{TLA})_2]^{3+}$ 7.

El bis(μ -oxo)dihierro ha sido sugerido como un posible intermediario en el mecanismo de activación de oxígeno por la sMMO. En dicho contexto, Zang también presentó el primer complejo con un núcleo bis(μ -oxo)dihierro(III) $[\text{Fe}_2(\mu\text{-O})_2(6\text{TLA})_2](\text{ClO}_4)_2$; este complejo fue obtenido por tratamiento de $[\text{Fe}_2(\mu\text{-O})(\mu\text{-OH})(6\text{TLA})_2](\text{ClO}_4)_3$ con un equivalente de Et_3N .³¹ La estructura del complejo consiste de un centro $\text{Fe}_2(\mu\text{-O})_2$ simétrico con los nitrógenos del ligante completando la esfera de coordinación de cada centro metálico. Los enlaces Fe-O son ligeramente más largos comparados con el complejo precursor que posee un solo puente oxo, lo mismo sucede con los enlaces Fe-N. La estructura es muy parecida a la presentada por el catión $[\text{Fe}_2(\mu\text{-O})(\mu\text{-OH})(6\text{TLA})_2]^{3+}$. El aumento en las distancias de enlace se atribuye a la mitigación de la acidez de Lewis en presencia de un segundo ligante oxo puente. Se observa una asimetría entre los dos enlaces Fe-O aunque esta asimetría parece ser intrínseca de los núcleos Fe_2O_2 ya que se es similar a la presentada por complejos análogos de tipo $\text{Fe}_2(\mu\text{-OH})_2$ y $\text{Fe}_2(\mu\text{-OR})_2$.

Objetivos

Objetivo general

- Sintetizar y caracterizar estructuralmente complejos de coordinación de hierro y cobre con ligantes polibencimidazólicos, inspirados en el sitio activo de enzimas ricas en histidinas.

Objetivos particulares

- Sintetizar y caracterizar ligantes que posean varios sustituyentes bencimidazólicos.
- Sintetizar complejos con los ligantes obtenidos, utilizando distintas sales de cobre y hierro.
- Caracterizar los complejos obtenidos a través de técnicas espectroscópicas, espectrometría de masas, análisis elemental y de ser posible difracción de rayos-X de monocristal.

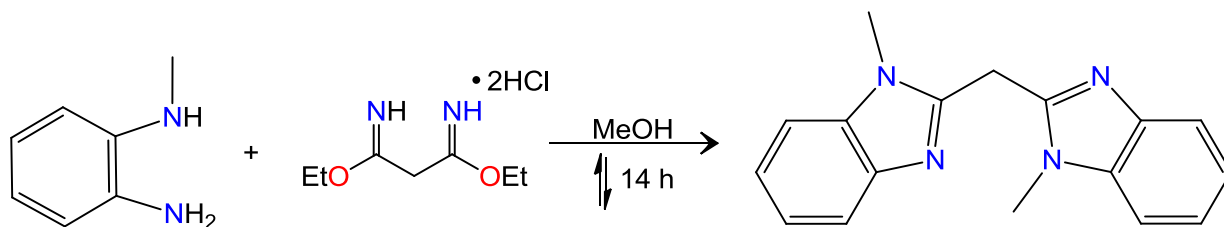
Hipótesis

Ligantes que posean varios átomos donadores por nitrógeno del grupo metilbencimidazol permitirán estabilizar complejos mono- y bimetálicos de cobre y hierro, emulando características estructurales y espectroscópicas de los sitios activos de algunas metaloenzimas que son capaces de realizar oxidación de sustratos orgánicos.

Resultados y discusión

Síntesis del ligante 1,1,3,3-tetra(*N*-metil-2-bencimidazolil)propano (L_N)

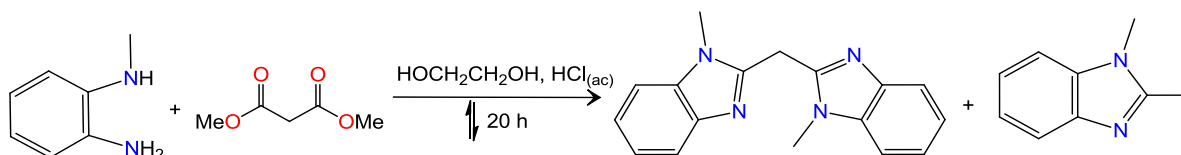
Para sintetizar el ligante ((*N*-CH₃NCNC₆H₄)₂CH)₂CH₂ L_N fue necesario sintetizar el precursor di(*N*-metil-2-bencimidazolil)metano, que fue obtenido a través de una reacción de condensación de *N*-metilfenilendiamina con clorhidrato de dietilmalondiimidato (esquema 7). Este ligante se utilizó como una alternativa a un tipo de ligantes previamente sintetizados en el grupo de trabajo, que eran susceptibles a hidrólisis.



Rendimiento = 82 %

Esquema 7. Obtención de di(*N*-metil-2-bencimidazolil)metano.

Previamente se habían realizado intentos utilizando malonato de dimetilo. Sin embargo, en esta segunda opción el rendimiento de la reacción es bajo y la purificación complicada debido a las condiciones requeridas (esquema 8).



Esquema 8. Reacción de *N*-metil-1,2-fenilendiamina con malonato de dimetilo.

Como producto mayoritario se obtiene *N*-metil-2-metilbencimidazol, que resulta de la formación de un heterociclo y la posterior descarboxilación. Además, existe el inconveniente de que al final de se debe separar el producto de la disolución de etilenglicol. Debido a esto se optó por la ruta alternativa con dietilmalondiimidato,³² la reacción con *N*-

metil-1,2-fenilendiamina se lleva a cabo a reflujo en metanol con buen rendimiento (esquema 7).

El compuesto fue analizado por RMN de ^1H (figura 11), en el espectro se pueden observar dos multipletes de δ 7.74 a 7.70 y de δ 7.27 a 7.23 con integrales relativas de 2 y 6 H respectivamente; estos picos corresponden a los hidrógenos de los anillos aromáticos. También se observa un singulete en δ 4.66 con integral relativa de 2 correspondiente al grupo metileno central y otro singulete en δ 3.87 con integral relativa de 6 correspondiente a los hidrógenos de los dos grupos N-metilo.

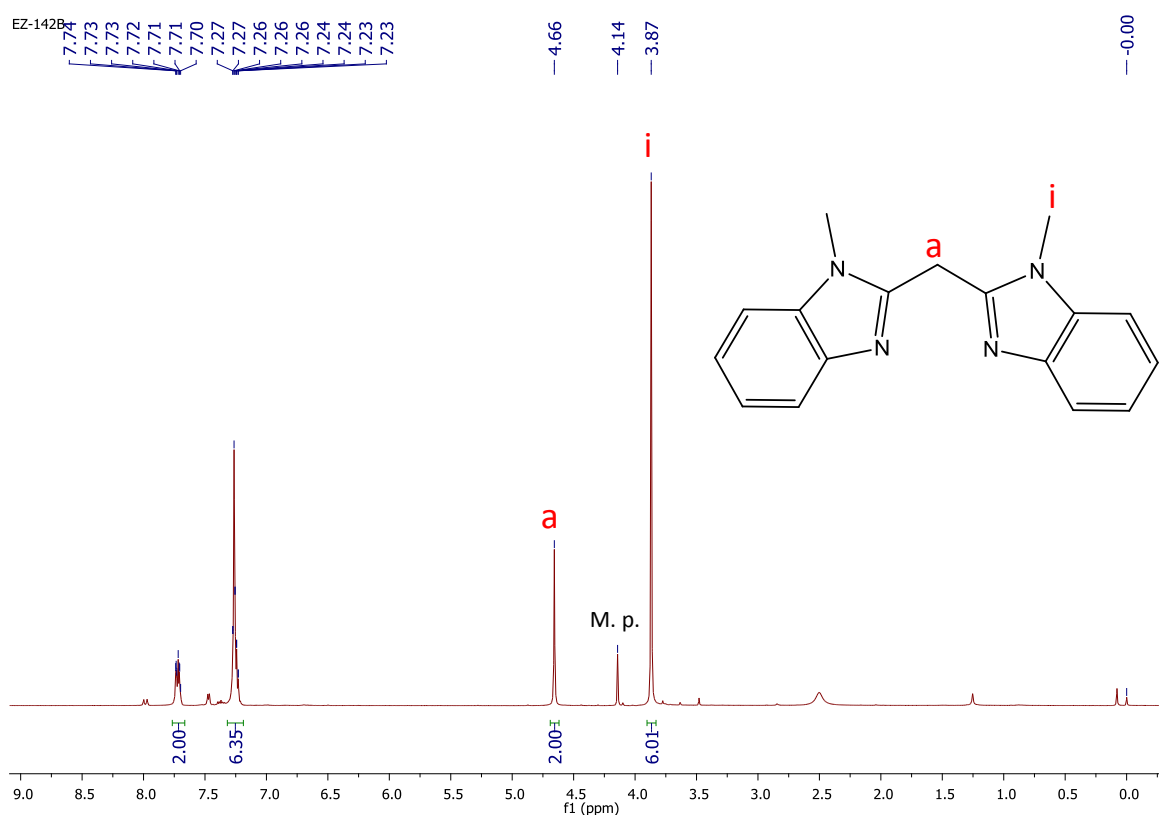
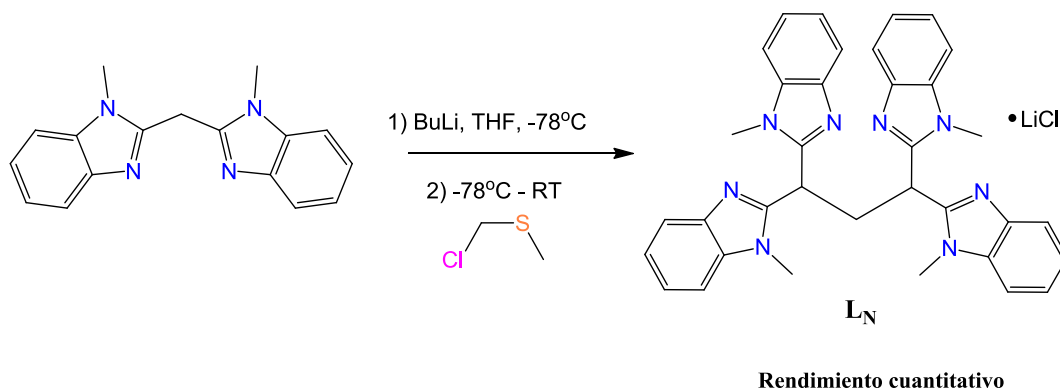


Figura 11. Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz en CDCl_3 de di(*N*-metil-2-bencimidazolil)metano.

Posteriormente, se realizó la reacción entre di(*N*-metil-2-bencimidazolil)metano sin previa purificación y butil litio en THF anhidro, con lo cual se logró desprotonar el grupo $-\text{CH}_2-$ central, después se agregó a una disolución de (clorometil)metiltioéter también en THF

para intentar incorporar un grupo azufrado y formar un ligante trípode tipo N_2S . Sin embargo, se obtuvo 1,1,3,3-tetra(*N*-metil-2-bencimidazolil)propano (L_N), resultado de la sustitución tanto del cloro como del grupo $-SCH_3$ a pesar de que la estequiometría utilizada fue uno a uno. La estructura del compuesto L_N obtenido y las condiciones de la reacción se muestran en el esquema 9.



Esquema 9. Formación del compuesto L_N por reacción de di(*N*-metil-2-bencimidazolil)metano y (clorometil)metiltoéter.

Para realizar la caracterización del ligante se obtuvo inicialmente el espectro de RMN de 1H (figura 12), el cual muestra dos dobletes en δ 7.59 y 7.48 con integrales relativas de 4 H cada una y un multiplete de δ 7.24 a 7.15 con integral relativa de 8 H, estas señales a campo bajo corresponden a los 16 átomos de hidrógeno de los anillos aromáticos. También se observa un triplete en δ 5.31 con integral relativa de 2 correspondiente a los hidrógenos enlazados a los carbonos que unen a dos bencimidazoles y un singulete en δ 3.76 con integrales relativas de 12 H que corresponde a los átomos de hidrógeno de los sustituyentes $N-CH_3$. En este espectro no se observa la señal de los 2 hidrógenos del grupo metileno central, probablemente debido a que la señal se encuentra traslapada con la señal intensa asignada al agua presente en el disolvente deuterado en δ 3.39. También se intentó tomar el espectro RMN de 1H en $CDCl_3$, sin embargo esto no fue posible debido a la baja solubilidad del compuesto.

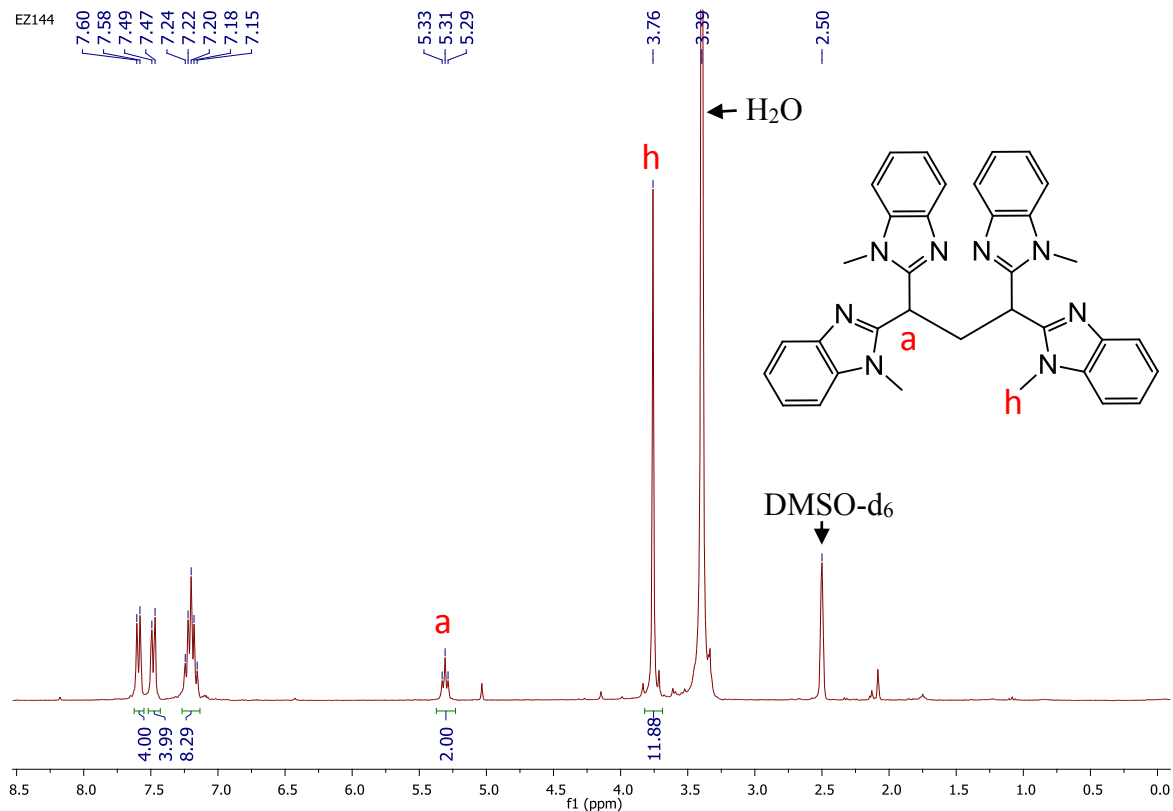


Figura 12. Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz en DMSO-d_6 del compuesto L_N .

También se realizaron estudios de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de L_N (figura 13); en el espectro se observan 10 señales, lo cual demuestra que los cuatro sustituyentes bencimidazol son equivalentes. Las señales en campo bajo que corresponden a los carbonos del bencimidazol, y a campo alto se observan tres señales las cuales corresponden a los carbonos de la cadena alquílica y de los grupos *N*-metilo, como se muestra en la figura 14. Las señales en δ 153.05, 141.89 y 136.03 son de los carbonos del heterociclo enlazados a nitrógeno.

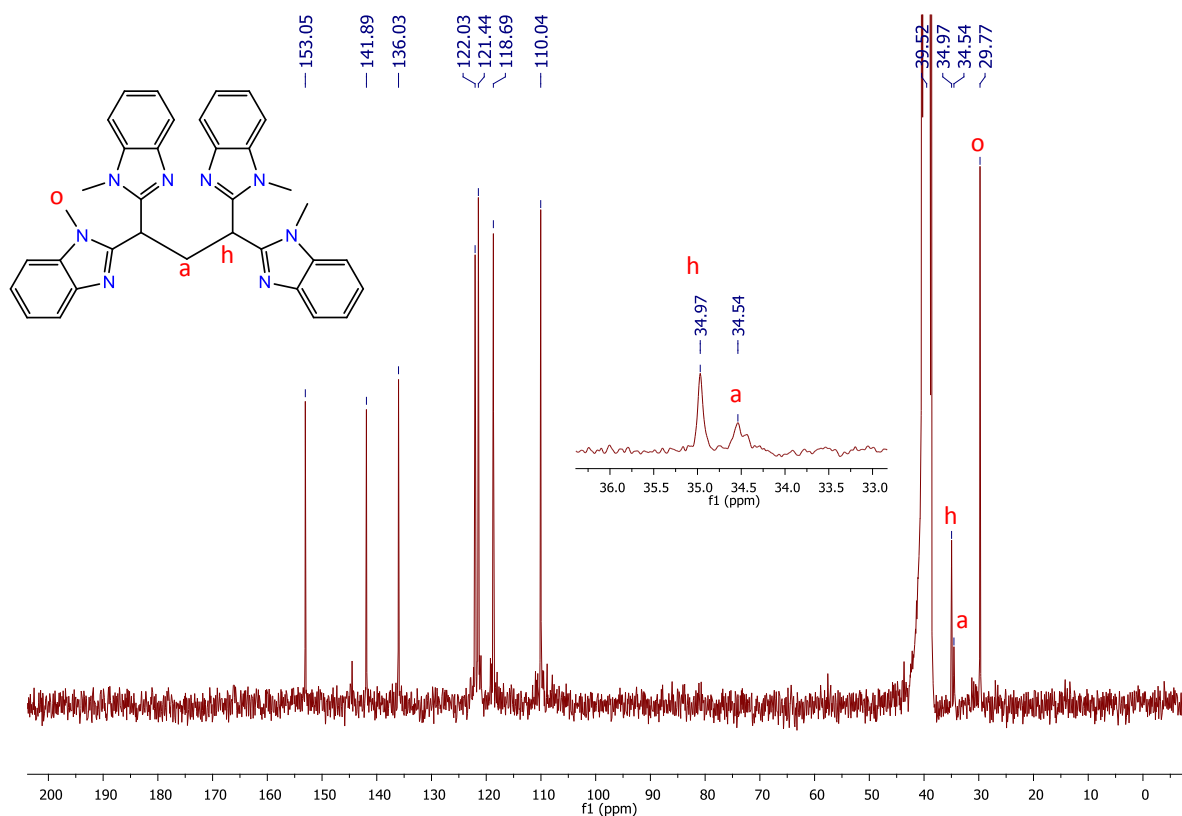


Figura 13. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en DMSO- d_6 del compuesto LN.

Se realizó un experimento DEPT para poder asignar mejor las señales del espectro de carbono. Este experimento nos permite distinguir el ambiente químico de cada átomo de carbono dependiendo del número de hidrógenos unidos a ellos. En el DEPT-135 (figura 14) los grupos CH y los CH_3 aparecen como señales positivas, mientras que los CH_2 aparecen con fase inversa. Con estos experimentos se logró diferenciar la señal que corresponde a los carbonos de los metinos del carbono metilénico, la cual es la única señal negativa. Además, se puede saber cuáles son las señales que corresponden a los carbonos enlazados a hidrógeno del sistema aromático. Las tres señales del experimento de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ que se encuentran a mayor desplazamiento químico corresponden a los átomos de carbono cuaternarios directamente enlazados a nitrógeno, ya que son las señales ausentes en el DEPT-135.

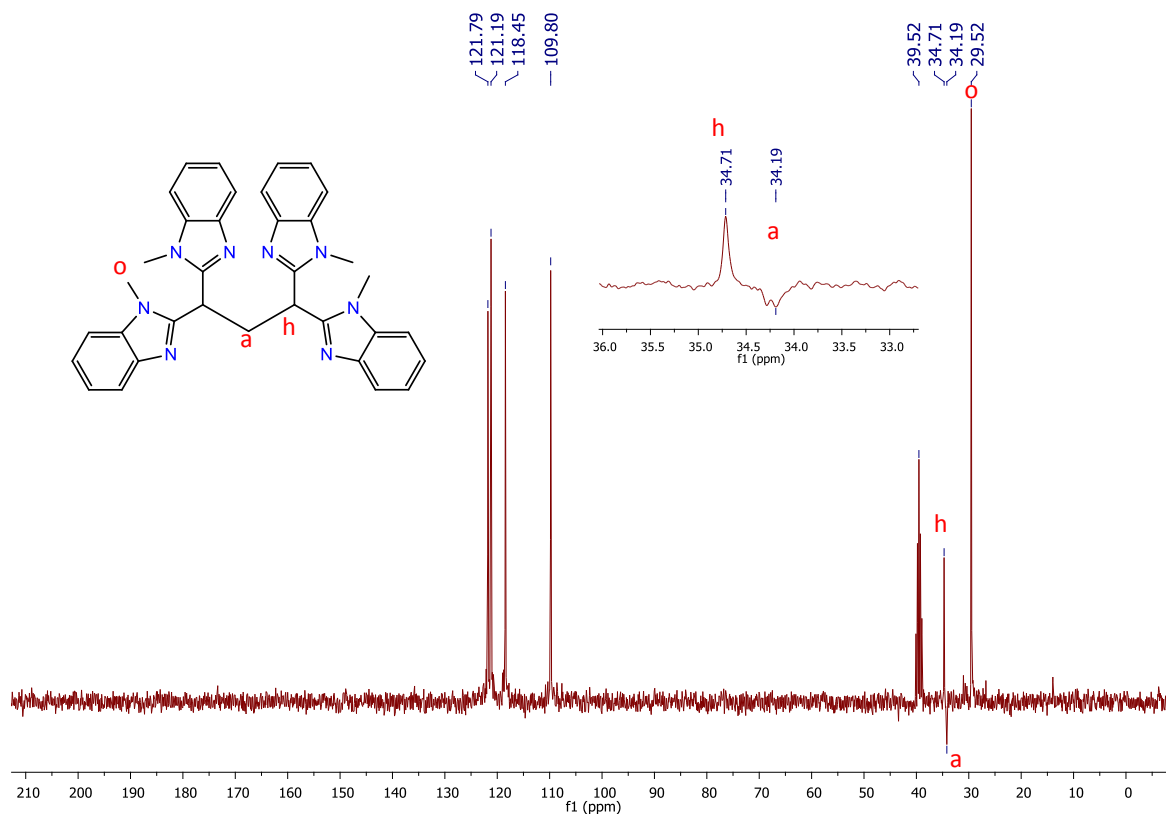


Figura 14. Espectro DEPT-135 del ligante **L_N**.

El espectro de masas FAB⁺ (figura 15) muestra un pico en 571 *m/z* con una intensidad del 100%, que corresponde al compuesto **L_N** enlazado a litio [M + Li]⁺ proveniente del BuLi utilizado en la síntesis, también se observan señales de los fragmentos en *m/z* = 282 de la especie [(N-CH₃NCNC₆H₄)₂CH + Li]⁺ y *m/z* = 277 de la especie [(N-CH₃NCNC₆H₄)₂CH₂ + H]⁺. Es probable que el litio provenga del uso de BuLi en la síntesis del complejo y quedando enlazado al ligante **L_N**.

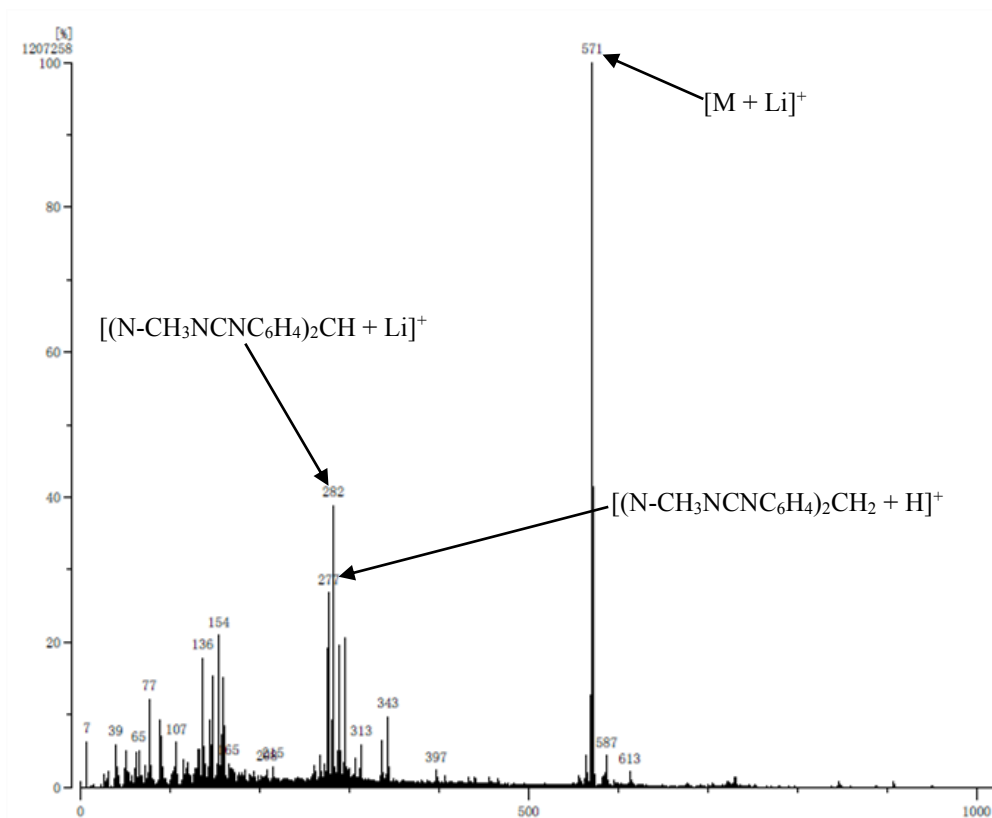
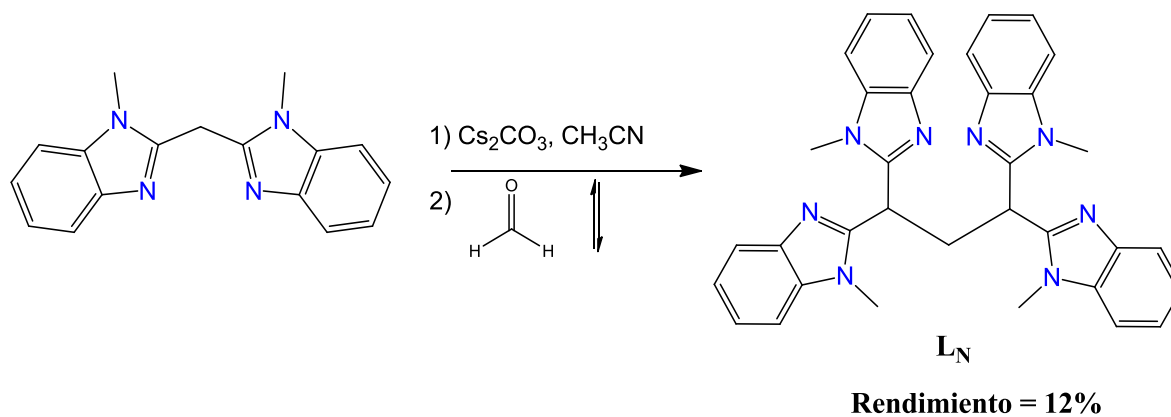


Figura 15. Espectro de masas FAB⁺ del ligante **L_N**.

En el espectro de IR (figura 29 del anexo) se puede observar una banda ancha en 3368 cm^{-1} la cual se puede asignar al estiramiento del enlace O-H de H₂O enlazada por enlaces de hidrógeno a **L_N**. Las bandas en 1660 y 1616 cm^{-1} pueden ser asignadas el estiramiento de los enlaces C=C de los anillos aromáticos. La banda en 1497 cm^{-1} corresponde al estiramiento del enlace C=N, mientras las bandas en 1443 , 1331 , 1278 cm^{-1} se asignan al estiramiento del anillo acoplado a la flexión en el plano de los enlaces C-H. Finalmente, la señal intensa en 736 cm^{-1} se asigna a la flexión fuera del plano de los enlaces C-H del anillo aromático.³³

Se utilizó otro método para sintetizar el ligante **L_N** recurriendo al uso de una base más débil que BuLi. En este caso se hizo reaccionar di(*N*-metil-2-bencimidazolil)metano con Cs₂CO₃ para desprotonar el grupo metileno central, para después realizar la condensación de dos moléculas del bisbencimidazol desprotonado con formaldehído (esquema 10). El producto obtenido es el mismo ligante **L_N**, como puede observarse a través de cromatografía en capa

fin de gel de sílice utilizando una mezcla 20:1 CH_2Cl_2 :MeOH; por RMN de ^1H en CDCl_3 se confirmó que este es el único producto obtenido. Sin embargo es difícil lograr que el dibencimidazol de partida se consuma al cien por ciento, dificultando también la separación cromatográfica ya que ambos compuestos poseen un R_f muy parecido.



Esquema 10. Síntesis del ligante L_N utilizando formaldehído y Cs_2CO_3 como alternativa.

A pesar de esto se pudo aislar L_N con rendimiento aceptable del 12% aislado y de $\approx 60\%$ observado por RMN de ^1H (anexo figura 34). Se obtuvo el espectro de RMN ^1H de L_N en CDCl_3 para fines comparativos. En él se pueden observar dos multipletes, uno en $\delta 7.74$ a 7.72 con integral relativa de 4 H y otro en $\delta 7.26$ a 7.22 con integral relativa de 12 H que pertenecen a los átomos de hidrógeno del anillo aromático. La señal de los grupos metino aparece como un triplete con integral relativa de 2 H en $\delta 5.33$, un singulete en $\delta 3.78$ con integral relativa de 12 correspondiente a los hidrógenos de los cuatro grupos N-CH_3 y otro triplete en $\delta 3.68$ con integral relativa de 2 H correspondiente al metileno central (figura 16).

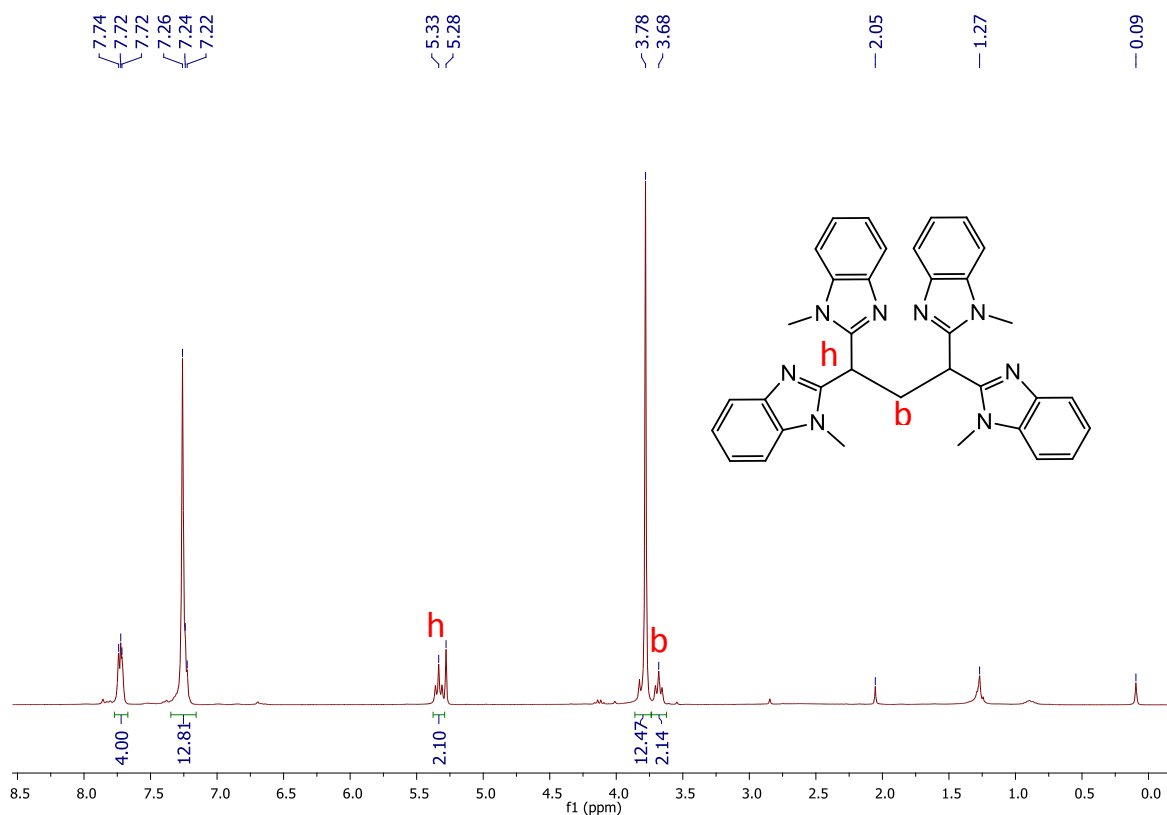


Figura 16. Espectro de RMN ^1H a 300 MHz en CDCl_3 del ligante L_N .

En el espectro de masas FAB^+ del ligante L_N obtenido por esta ruta (figura 17), se observa la presencia de un pico en $m/z = 565$ con una intensidad relativa de 18% correspondiente al ion molecular $[\text{M} + \text{H}]^+$, además de un fragmento en $m/z = 277$ correspondiente a la masa de la especie $[(\text{N}-\text{CH}_3\text{NCNC}_6\text{H}_4)_2\text{CH}_2 + \text{H}]^+$. De esta manera, utilizando formaldehído y carbonato de cesio como base para abstraer los protones (esquema 10) se puede evitar la presencia del catión Li en el producto aislado.

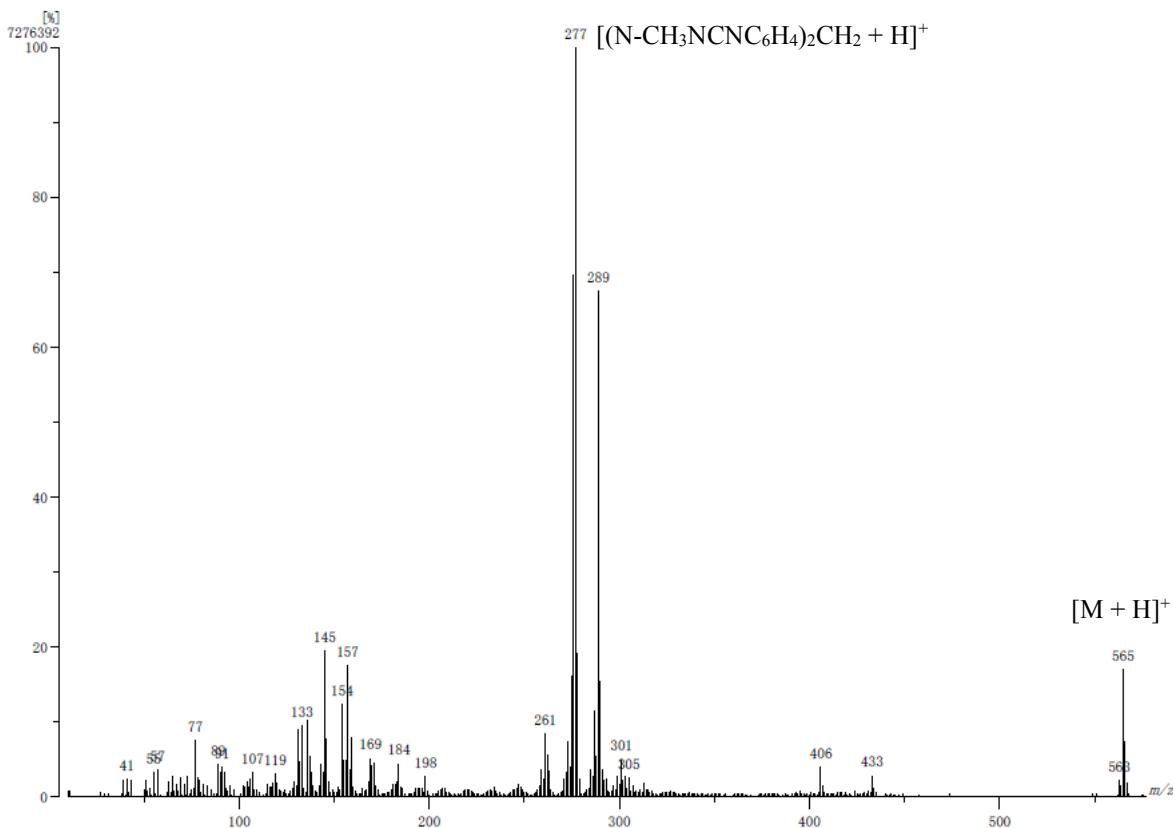


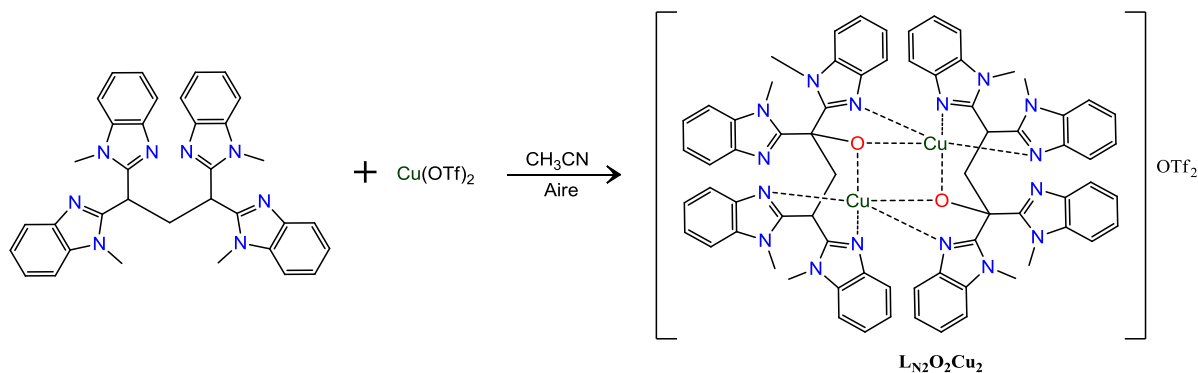
Figura 17. Espectro de masas FAB⁺ del ligante **L_N**.

Síntesis de complejos de cobre con el ligante L_N

Para la síntesis de los complejos de cobre con el ligante **L_N** se hicieron pruebas con precursor de Cu(II) y otro de Cu(I): Cu(OTf)₂ y CuI respectivamente. También se modificó la estequiometría de la reacción con CuI, con relaciones estequiométricas de 1:1 y 2:1 de la sal de cobre con respecto a **L_N**, esto con la finalidad de verificar la capacidad del ligante para formar complejos bimetalicos de Cu(I).

Síntesis de [(L_N)₂O₂Cu₂]OTf₂

El complejo [(**L_N**)₂O₂Cu₂]OTf₂ se obtuvo de la reacción del ligante **L_N** con Cu(OTf)₂ en acetonitrilo bajo condiciones atmosféricas. La estructura propuesta del complejo, así como las condiciones de la reacción se muestran en el esquema 11.



Esquema 11. Síntesis del complejo $[(\text{L}_N)_2\text{O}_2\text{Cu}_2]\text{OTf}_2$.

El complejo fue analizado por espectrometría de masas ESI, espectroscopía IR, RPE y difracción de rayos-X de monocristal (figura 20). El espectro de masas ESI muestra un pico en $m/z = 1286$ con una intensidad relativa del 100% que corresponde a la especie $[\text{L}_2\text{O}_2\text{Cu}_2]$ (figura 18). En el espectro IR del complejo se observan las bandas características del grupo bencimidazol en 1629 , 1431 y 1269 cm^{-1} (figura 30 del anexo). Si se compara el patrón de distribución isotópica experimental con el calculado se puede observar la gran similitud y se corrobora la existencia de una especie bimetalica de cobre. Se asigna una estructura como la que se muestra en la figura 18, debido a que como se ha observado en el grupo de trabajo es posible que el cobre se reduzca en la cámara de ionización, dando lugar a la especie monocatiónica propuesta. Para la formación del complejo tuvo que llevarse a cabo la activación de O_2 de la atmósfera con la posterior hidroxilación del ligante.

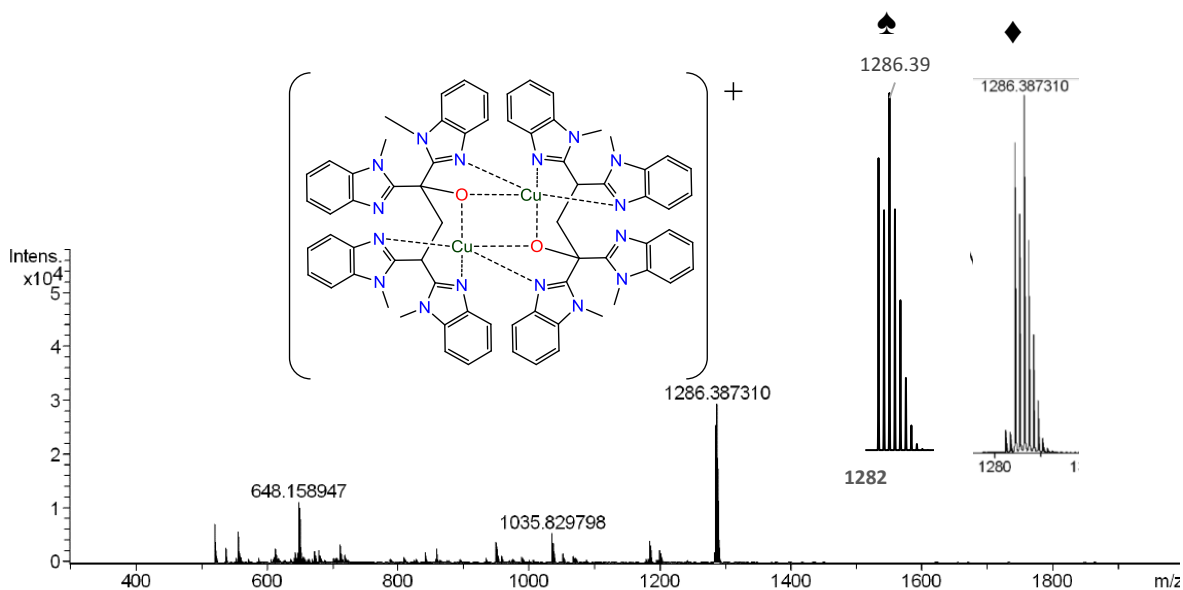


Figura 18. Espectro de masas ESI del complejo $[(L_N)_2O_2Cu_2]OTf_2$. Patrones de distribución isotópica teórico (♠) y experimental (♦).

Como se trata de una especie paramagnética de Cu(II) con configuración d^9 y un espín de $\frac{1}{2}$, se obtuvo el espectro RPE del complejo $[(L_N)_2O_2Cu_2]OTf_2$ (figura 19). El espectro muestra que el centro de cobre posee geometría axial con valores de $g_{\perp} = 2.091$ y $g_{\parallel} = 2.269$; $A_{\parallel} = 16.800$. Debido al planteamiento de una especie bimetalica, la señal observada podría corresponder a una impureza monomérica presente en la muestra, o a un fenómeno fluxional en disolución que resulte en la ruptura del enlace puente Cu-O-Cu, evitando así el acoplamiento antiferromagnético que posiblemente evitaría la presencia de la señal observada en el espectro.

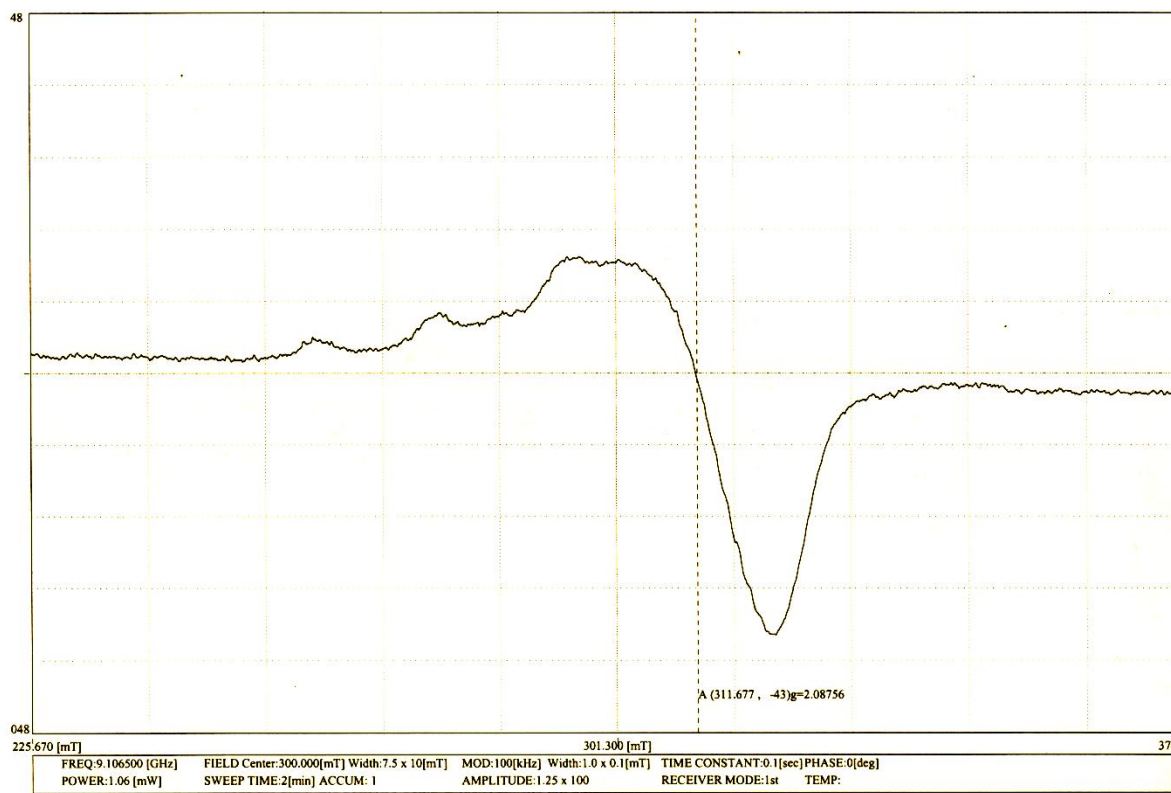


Figura 19. Espectro de RPE en THF a 77 K del complejo $[\text{L}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Cu}_2]\text{OTf}_2$.

Además, se pudieron realizar estudios de difracción de rayos-X de monocristal (figura 20); los cristales fueron obtenidos mediante la evaporación lenta a temperatura ambiente de una disolución del complejo en una mezcla $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$, se muestran los resultados preliminares ya que no se ha terminado de refinar la estructura, al parecer no se trata de monocristales sino que solidifica en forma de láminas, además de que al transcurrir el tiempo el aparente cristal se degrada. Con este análisis se comprueba la existencia de un complejo bimetalico en la estructura sólida porque si se tiene la certeza de la conectividad del complejo (no así de las distancias de enlace) donde los átomos de cobre están puenteados por el oxígeno del ligante oxidado. Otro aspecto interesante es que cada átomo de cobre está enlazado a tres bencimidazoles, pero sólo a dos de un mismo ligante, además de que existen dos bencimidazoles que no se coordinan a los centros metálicos.

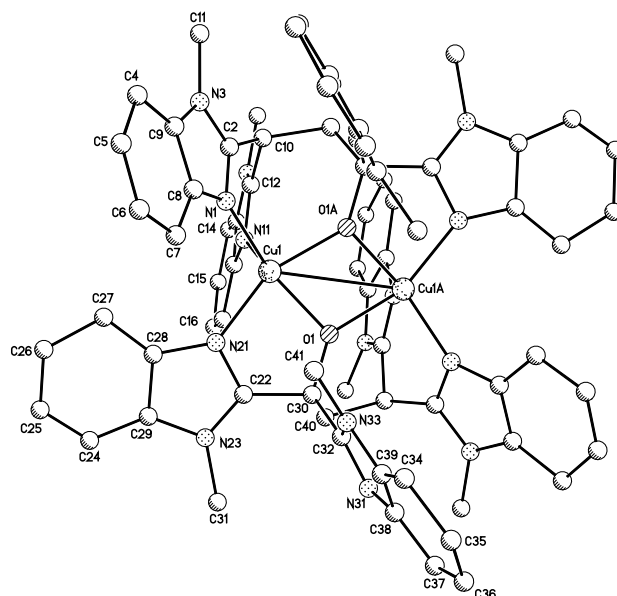
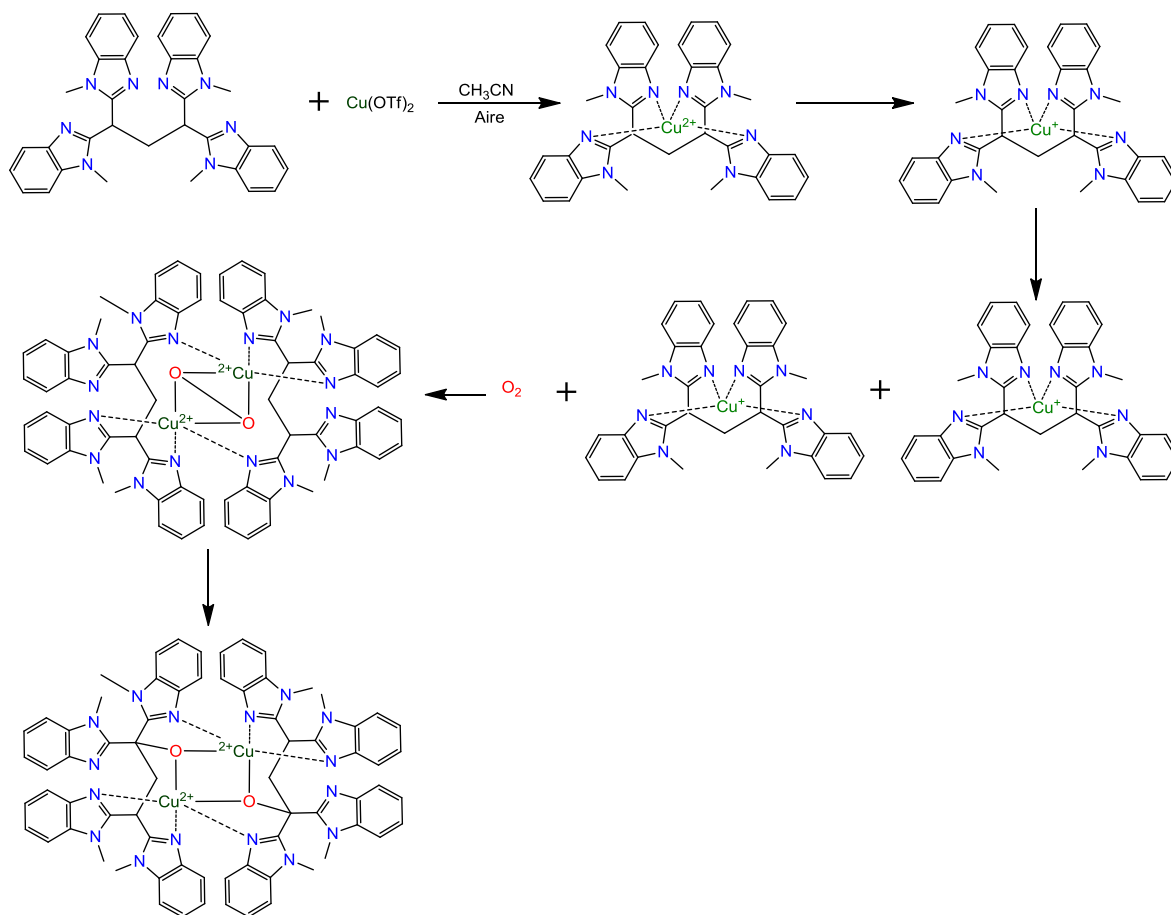


Figura 20. Estructura preliminar de rayos-X del catión $[(\text{LN})_2\text{O}_2\text{Cu}_2]^{2+}$.

Como se puede observar el ligante se oxida formando un alcóxido, lo cual indica que muy probablemente el complejo inicialmente formado por LN y Cu^{2+} es capaz de llevar a cabo la activación de la molécula de dioxígeno y posteriormente hidroxilar el enlace C-H, aunque en este caso se trata de una reacción intramolecular. Un mecanismo propuesto con base en la literatura es el mostrado en el esquema 12.⁴ Se propone la formación de un complejo $[\text{CuLN}]^{2+}$, después este complejo puede reducirse a un complejo de Cu(I) $[\text{CuLN}]^+$ tal vez con la oxidación del disolvente. Una vez formado este complejo de Cu(I), dos equivalentes de este pueden realizar la activación de O_2 formando un complejo peroxo y posteriormente debido a la cercanía con el enlace C-H del ligante y la acidez relativa de este, se puede dar la oxidación intramolecular formando el ion complejo $[(\text{LN})_2\text{O}_2\text{Cu}_2]^{2+}$.



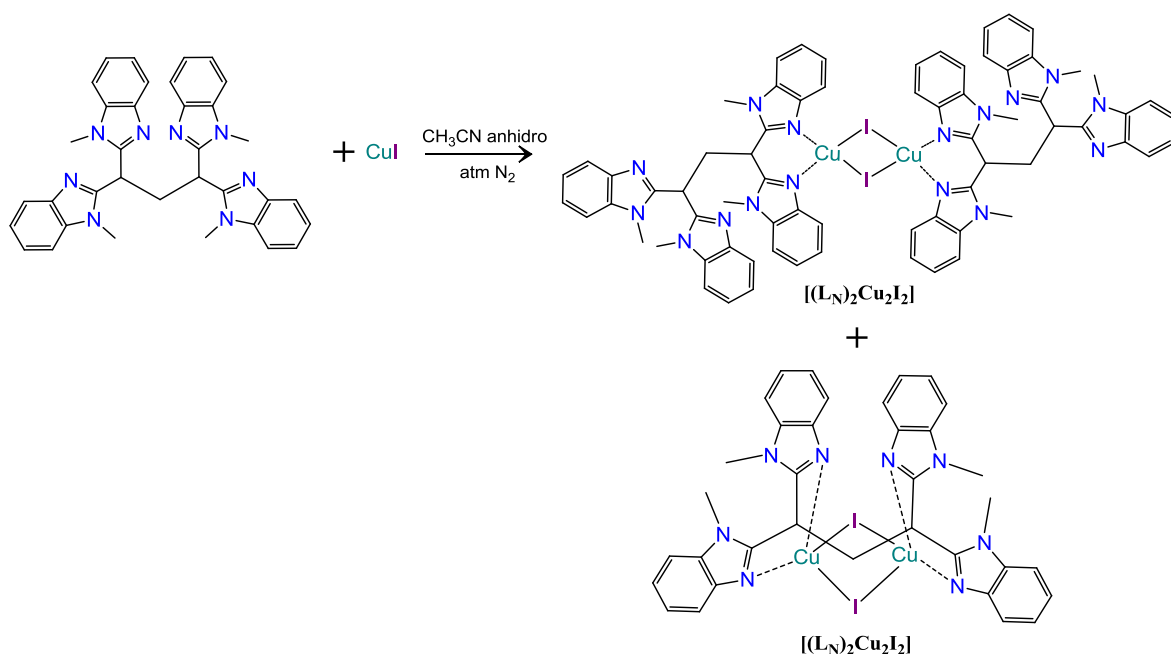
Esquema 12. Mecanismo propuesto para la formación de $[(L_N)_2O_2Cu_2]^{2+}$.

Aun son necesarios más estudios para poder validar este mecanismo y comprobar cuál es la fuente de oxígeno. Es necesario realizar la reacción en atmosfera inerte y así identificar cual es el complejo formado por la reacción de L_N y Cu . Como se trata una reacción de oxido-reducción el estudio electroquímico también es necesario.

Síntesis de complejos de $Cu(I)$ con el ligante L_N

La síntesis del complejo se llevó a cabo por reacción del ligante L_N con la sal de CuI en acetonitrilo anhidro bajo atmósfera de nitrógeno (esquema 13). Se observaron dos productos en esta reacción, un precipitado incoloro que fue caracterizado por espectrometría de masas ESI, análisis elemental, espectroscopía IR y RMN 1H . El otro compuesto fue caracterizado por difracción de rayos-X de monocristal, los cristales se

obtuvieron por evaporación lenta de la disolución. Con los resultados obtenidos se propone el siguiente esquema de reacción.



Esquema 13. Reacción de L_N con CuI .

Como se mencionó el precipitado obtenido fue analizado por espectroscopía IR: en el espectro se observan las bandas en 1614, 1498, 1474, 1450 y 742 cm^{-1} características de grupos bencimidazólicos, confirmando la presencia de L_N . El espectro de masas ESI del sólido disuelto en acetonitrilo muestra un pico con relación masa/carga de 1191 que corresponde a la especie $[(\text{L}_N)_2\text{Cu}]^+$, también se observa un pico en $m/z = 817$ asignado a la especie $[(\text{L}_N)\text{Cu}_2\text{I}]^+$, mientras que el pico en $m/z = 627$ fue asignado a la especie $[\text{L}_N\text{Cu}]^+$. Los patrones de distribución isotópica calculados son congruentes con los observados experimentalmente (figuras 21 y 22).

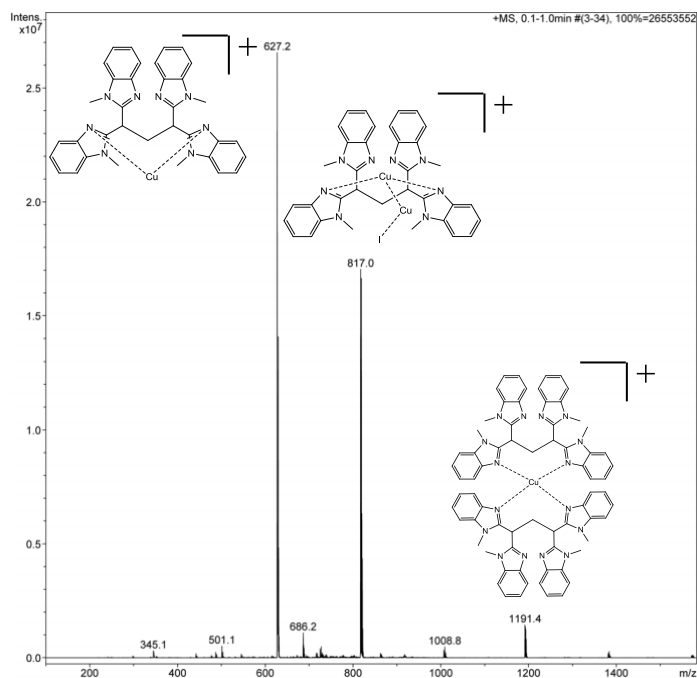


Figura 21. Espectro de masas ESI del complejo $[\text{LN}_2\text{Cu}_2\text{I}_2]$.

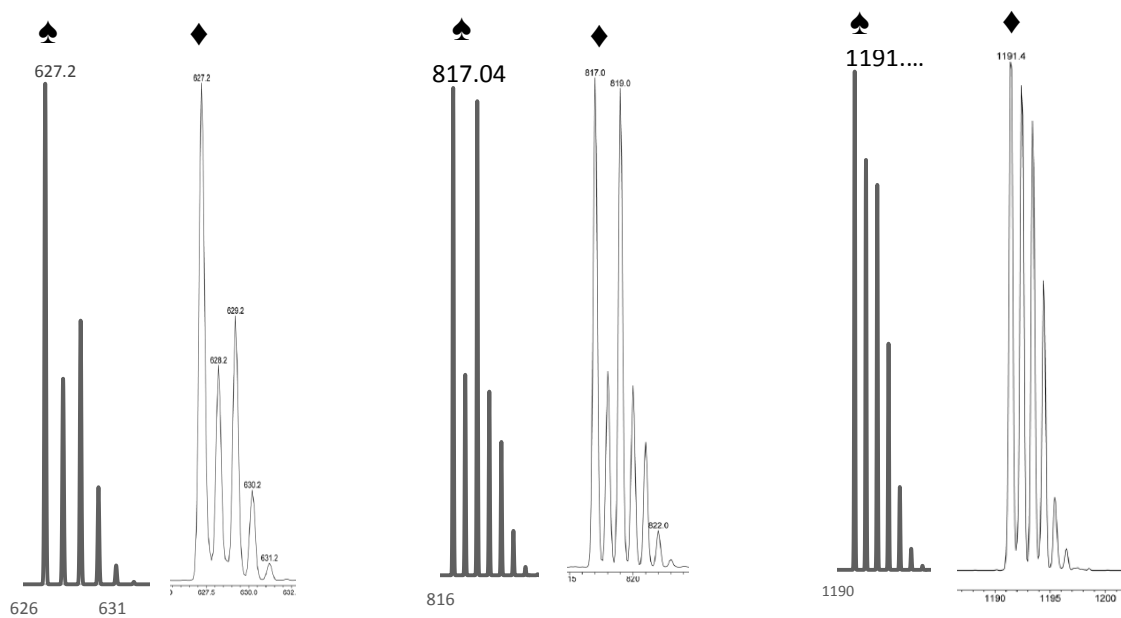


Figura 22. Patrones de distribución isotópica teóricos (♠) y experimentales (◆).

En el espectro no se observa alguna señal que indique la presencia del complejo $[(\text{LN})_2\text{Cu}_2\text{I}_2]$ (mostrado en el esquema 13), como podría ser $[(\text{LN})_2\text{Cu}_2\text{I}]^+$ o $[(\text{LN})_2\text{Cu}_2\text{I}_2 + \text{H}]^+$. La fórmula $[(\text{LN})_2\text{Cu}_2\text{I}_2]$ se determinó, como se mencionó anteriormente, con base en

los estudios de difracción de rayos-X que se muestran más adelante. Sin embargo, las señales de $[(L_N)_2Cu]^+$, $[(L_N)Cu_2I]^+$ y $[L_NCu]^+$, pueden corresponder a los fragmentos de $[(L_N)_2Cu_2I_2]$. Otra posibilidad es que se encuentren en equilibrio las especies $[(L_N)_2CuI]$, $[(L_N)Cu_2I_2]$ y $[L_NCuI]$ debido a la labilidad de Cu(I), dando lugar a la especie $[(L_N)_2Cu_2I_2]$ en estado sólido.

Dado que el ión Cu(I) con configuración d^{10} es diamagnético, se obtuvo el espectro de RMN 1H en $CDCl_3$ del compuesto $[(L_N)Cu_2I_2]$. El espectro muestra las señales de los hidrógenos unidos a los anillos aromáticos como dos singuletes anchos a campo bajo en δ 7.78 y 7.19 con integrales relativas de 4 y 12, una señal ancha asignada a los hidrógenos de los dos carbonos que poseen los sustituyentes bencimidazol en δ 5.35, otra señal similar en δ 3.75 con integral relativa de 12 H que corresponde a los hidrógenos de los grupos N- CH_3 y la señal igualmente ancha del grupo metileno central en δ 3.57 (figura 23).

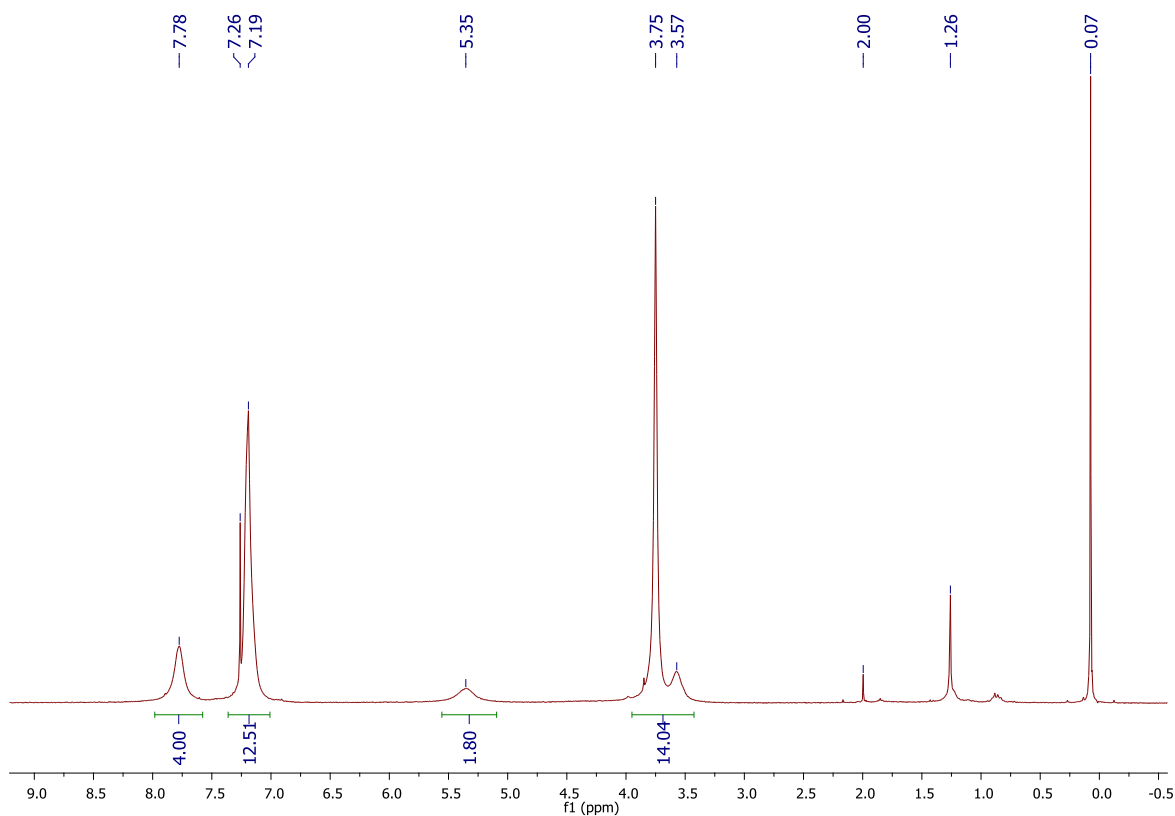


Figura 23. Espectro de RMN 1H en $CDCl_3$ del complejo $[LN_2Cu_2I_2]$.

Las integrales relativas siguen siendo las mismas respecto al ligante L_N , pero las señales se encuentran ligeramente desplazadas a campo bajo, además de que los dos tripletes que se observan en el espectro de L_N aparecen en el complejo como señales anchas. Estas observaciones se deben a la interacción con el Cu(I) y la dinámica del sistema, si se considera el equilibrio entre las especies observadas en el espectro de masas mencionado anteriormente.

Se obtuvieron cristales centrosimétricos en el grupo puntual $P-1$ por evaporación lenta de la disolución de acetonitrilo. Los estudios de difracción de rayos-X de monocristal (figura 24), muestran que en el compuesto cristalizado el complejo tiene una estructura dimérica de cobre con una distancia Cu---Cu de 2.86 Å (tabla 5) puentada por dos yoduros. La geometría en torno a los átomos de cobre es tetraédrica distorsionada, algo común en complejos de Cu(I) (tabla 6). El ligante se encuentra coordinado a cobre través de solo dos bencimidazoles, quedando libres otros 2 grupos bencimidazólicos de cada L_N .

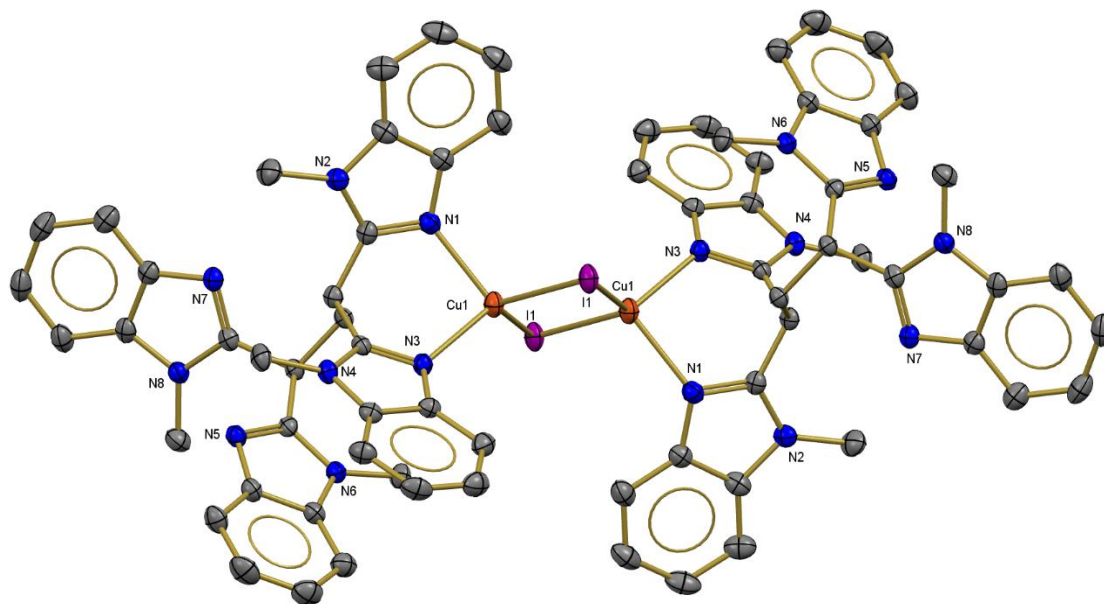


Figura 24. Estructura cristalina del complejo $[(L_N)_2Cu_2I_2]$.

Tabla 5. Distancias de enlace seleccionadas.

Enlace	Distancia de enlace (Å)
Cu1-Cu1	2.865(7)
Cu1-I1	2.623(4)
Cu1-N1	2.119(3)
Cu1-N3	2.120(2)

Tabla 6. Ángulos de enlace seleccionados de la estructura

Átomos	Ángulo
I1-Cu1-I1	113.81°
N3-Cu1-N1	91.29°
I1-Cu1-N1	107.21°
I1-Cu-N3	110.11°

A pesar de haber determinado la estructura del complejo $[(L_N)_2Cu_2I_2]$ por difracción de rayos-X, el análisis elemental no concuerda con lo esperado. En cambio, se ajusta muy bien para un complejo con fórmula $[L_NCu_2I_2]$. Los resultados obtenidos y los calculados se comparan en la (tabla 7).

Tabla 7. Análisis elemental experimental y calculado para $[L_NCu_2I_2]$ y $[(L_N)_2Cu_2I_2]$.

	% C	% N	% H
Teórico para $[(L_N)_2Cu_2I_2]$	55.67	14.84	4.27
Teórico para $[L_NCu_2I_2]$	44.46	11.85	3.41
Experimental	43.66	11.48	3.57

También se realizó la reacción entre CuI y L_N utilizando una relación estequiométrica 2:1 Cu/ L_N bajo las mismas condiciones mostradas en el esquema 13 para intentar obtener racionalmente el complejo $[L_NCu_2I_2]$. El espectro de masas ESI del compuesto obtenido muestra las mismas señales que en la figura 21, $m/z = 1191$ ($[(L_N)_2Cu]^+$), 817

$[(L_N)Cu_2I]^+$, 627 $([L_NCu]^+)$ aunque la intensidad relativa de las señales cambia. En este caso el pico correspondiente a la especie $[L_NCu_2I]^+$ corresponde al pico base (100% de intensidad, figura 33 del anexo). El análisis elemental también concuerda con el esperado para $[L_NCu_2I_2]$ (tabla 8).

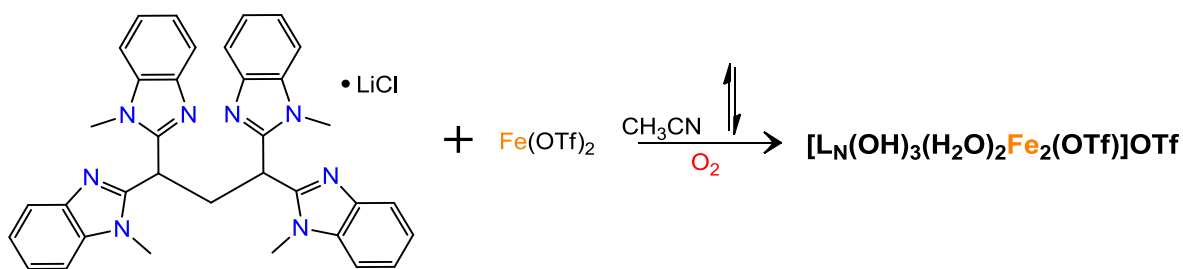
Tabla 8. Comparación del análisis elemental experimental y el calculado para $[L_NCu_2I_2]$.

	% C	% N	% H
Teórico para $[L_NCu_2I_2]$	44.46	11.85	3.41
Experimental	43.95	11.65	3.56

Con estos resultados se deduce que en ambas reacciones (1:1 y 1:2) se obtiene el complejo $[L_NCu_2I_2]$, el cual precipita del medio de reacción por ser menos soluble, y aún cabe la posibilidad de que se trate de un polímero de coordinación, lo que explicaría en parte su baja solubilidad. En cambio, el complejo $[(L_N)_2Cu_2I_2]$ debe hallarse en mayor proporción en disolución después de filtrar $[L_NCu_2I_2]$ formado inicialmente, lo que permitió su cristalización en la reacción con relación estequiométrica 1:1 L_N/Cu .

Síntesis de complejos de Fe con el ligante L_N

También se realizó la síntesis de un complejo de hierro utilizando el ligante L_N y la sal de hierro $Fe(OTf)_2$ en acetonitrilo bajo condiciones ambientales (esquema 14). Se utilizó la sal de hierro(II) esperando que con la ayuda del ligante L_N fuera posible la formación de un complejo de Fe(III) por oxidación con oxígeno del ambiente.



Esquema 14. Reacción entre el ligante L_N y $\text{Fe}(\text{OTf})_2$.

El compuesto obtenido fue analizado por espectroscopia IR, RPE, espectrometría de masas ESI y punto de fusión. En este caso no fue posible realizar experimentos de RMN ^1H debido a que el producto es una especie paramagnética de Fe(III) con configuración d^5 . El espectro de IR muestra una banda ancha en 3381 cm^{-1} , probablemente correspondiente a estiramiento de enlaces O-H; bandas características de los bencimidazoles en 1621 , 1450 , 1263 y 739 cm^{-1} , así como una banda intensa en 1263 cm^{-1} asignada al estiramiento asimétrico de los enlaces S=O del grupo triflato (figura 32 del anexo).

El espectro de masas ESI muestra una señal en $m/z = 1476$ asignada la fórmula $[\text{L}_N(\text{OH})_3(\text{H}_2\text{O})_2\text{Fe}_2(\text{OTf})]^+$ (figura 25), también aparece una señal en $m/z = 571$ que corresponde a la especie $[\text{L}_N + \text{Li}]^+$ con una intensidad relativa del 100%, el litio proviene de la síntesis del ligante donde se empleó BuLi.

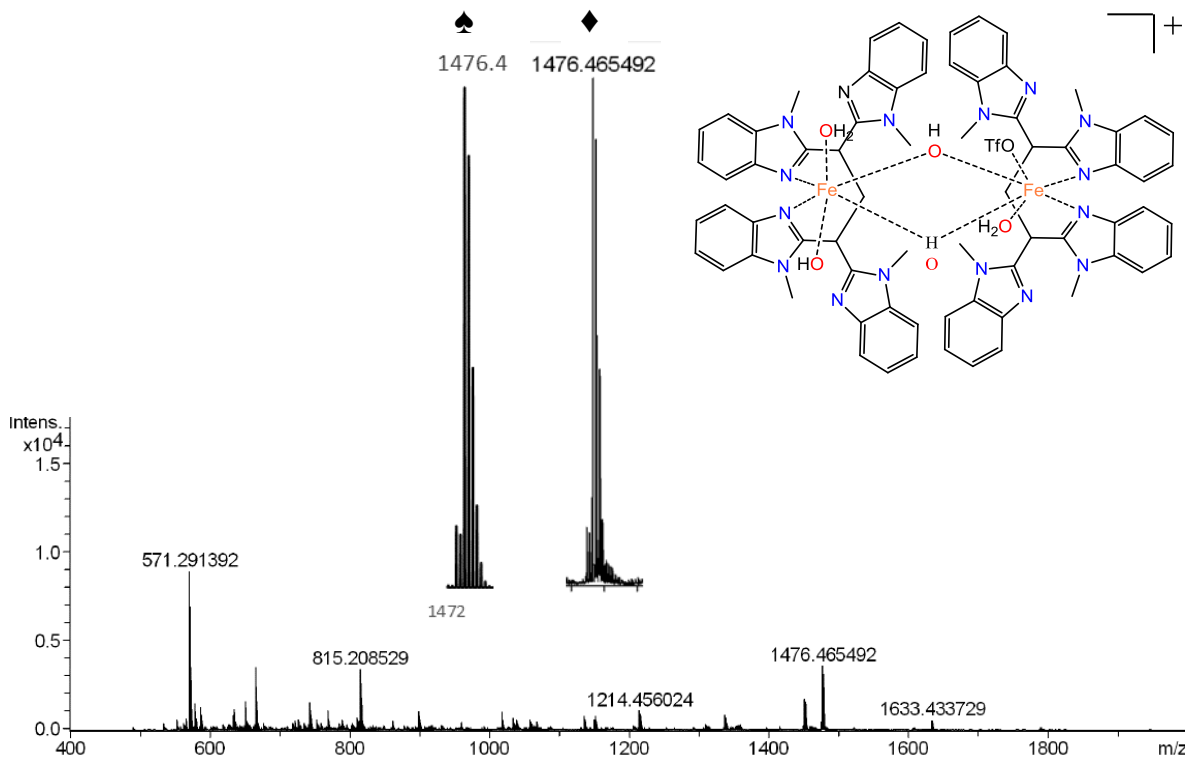


Figura 25. Espectro de masas ESI del complejo propuesto $[\text{L}_\text{N}(\text{OH})_3(\text{H}_2\text{O})_2\text{Fe}_2]\text{OTf}_2$. Patrón de distribución isotópica teórica (♠) para $[\text{L}_\text{N}(\text{OH})_3(\text{H}_2\text{O})_2\text{Fe}_2]\text{OTf}_2$ y ampliación de la señal con $m/z = 1214$ (♦).

Al comparar el patrón de distribución isotópica experimental con el calculado para $[\text{L}_\text{N}(\text{OH})_3(\text{H}_2\text{O})_2\text{Fe}_2]\text{OTf}_2$ se nota que existe gran similitud. El pico en $m/z = 1214$ puede ser asignado a la especie $[(\text{L}_\text{N}\text{O})_2\text{Fe}]^+$, de manera muy similar a lo observado en el complejo de cobre $[\text{L}_{\text{N}_2\text{O}_2}\text{Cu}_2]^{2+}$. La ampliación de la señal así como el patrón de distribución isotópica teórico se muestran en la figura 26.

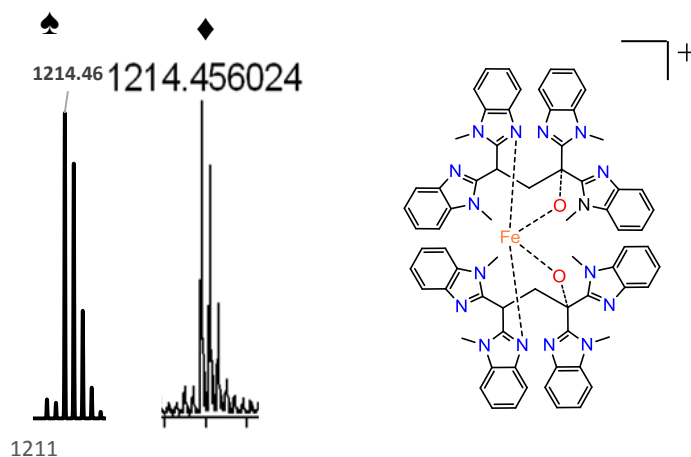


Figura 26. Patrón de distribución isotópica teórica (♠) para $[(LNO)_2Fe]^+$ y ampliación de la señal en $m/z = 1214$ (♦).

El espectro de RPE del complejo muestra que se trata de una especie de Fe(III) de alto espín $S = 5/2$ con valores de $g_{\perp} = 4.34$ y $g_{\parallel} = 2.00$, lo que indica que el complejo posee geometría axial; las señales se deben al doblete de Kramers ($\pm 1/2$) con $E/D = 0.07$ (figura 27).

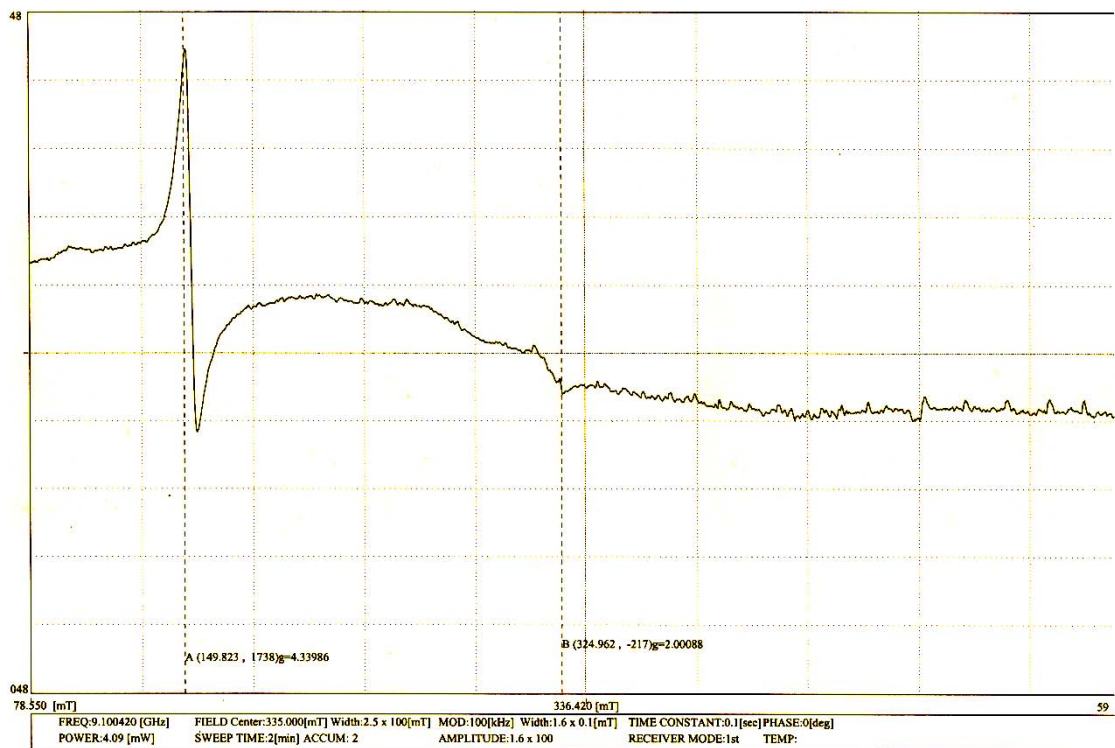


Figura 27. Espectro de RPE del complejo $[\text{L}_\text{N}(\text{OH})_3(\text{H}_2\text{O})_2\text{Fe}_2]\text{OTf}_2$ en THF a 77 K.

Hasta el momento no ha sido posible realizar estudios de difracción de rayos-X ya que no se han obtenido cristales adecuados del complejo. Aun así, existe evidencia experimental para suponer que se ha llevado a cabo la formación de un complejo de Fe(III) con L_N , aunque no se ha podido determinar inequívocamente su estructura.

Conclusiones

- La síntesis del precursor dibencimidazólico utilizando hidrocloreuro de dietilmalon-di-imidato, originalmente reportada para la síntesis de oxazolinas, proporciona un mayor rendimiento que el método clásico en el cual se utiliza un ácido carboxílico o un éster.
- La síntesis del ligante tetrabencimidazólico L_N , utilizando distintas metodologías, sirvió para la obtención de complejos de coordinación de metales de transición con un ambiente rico en donadores por nitrógeno similares a algunas metaloenzimas, en la literatura existen pocos reportes de ligantes de este tipo que no estén conectados a través de una amina alquílica.
- La síntesis del complejo $[(L_N)_2O_2Cu_2](OTf)_2$ implica que se llevó a cabo la hidroxilación intramolecular de L_N en presencia de Cu, cómo fue determinado por los estudios de difracción de rayos-X, lo que muestra que el complejo posee la capacidad de activar O_2 de la atmósfera. Serán necesarios estudios detallados para saber cómo se lleva a cabo este proceso, pero al parecer este tipo de ligantes pueden servir para el desarrollo de complejos biomiméticos de metaloenzimas oxidativas.
- Aunque la reacción de la sal de cobre(I) con el ligante L_N parece formar más de un producto, ejemplificado en la detección de $[(L_N)_2Cu_2I_2]$ y $[L_NCu_2I_2]$, uno de ellos fue caracterizado por difracción de rayos-X, mostrando que en estado sólido puede formar dímeros con una distancia Cu---Cu de 2.8 Å muy parecida a los 2.6 Å del sitio activo de la pMMO.
- La estructura del complejo de hierro con el ligante L_N no ha sido inequívocamente determinada, sin embargo, muestra algunos indicios de haber formado un complejo de Fe(III) enlazado al ligante L_N , de ser cierto esto implicaría además una reacción de oxidación involucrando también la activación O_2 .

Parte experimental

Procedimientos generales. Las reacciones y los compuestos sensibles a la humedad o al oxígeno fueron manipulados en atmósfera de N₂ en una caja de guantes o en línea de vacío utilizando técnicas de Schlenk a menos que se indique otra cosa. Los disolventes fueron secados utilizando métodos estándar y destilados bajo atmósfera de N₂.³⁴ El hidrocloreuro de malonidimidato, N-metilfenileno-1,2-diamina y clometil metiltioéter, así como las sales metálicas Cu(OTf)₂, Fe(OTf)₂ y CuI, fueron comprados a Aldrich. Los espectros de infrarrojo se obtuvieron con un espectrofotómetro Perkin Elmer 203-B en el intervalo 4000-400 cm⁻¹ en pastilla de KBr. Los espectros de RMN se adquirieron a 300 (¹H) o 75 MHz (¹³C) con un espectrómetro JEOL Eclipse 300 en disolventes deuterados utilizando como referencia interna TMS o la señal del disolvente residual no deuterado. Los espectros de masas FAB⁺ se obtuvieron en un espectrómetro de masas JEOL JMS-SX-102A con un voltaje de aceleración de 10 kV, con una matriz de alcohol *m*-nitrobenzílico y átomos de Xenón a 6 keV, o en un espectrómetro Bruker Daltonics Esquire 6000 con trampa de iones (Electrospray). Los análisis elementales fueron realizados en el Instituto de Química en un analizador elemental marca Thermo Scientific, modelo Flash 2000 con una temperatura del horno de 900°C. Las determinaciones de RPE se realizaron a temperatura ambiente o 77 K en tubos de cuarzo con un espectrómetro Jeol JES-TE300 operado en la frecuencia de banda X (9.4 GHz) con un campo de modulación de 100 KHz y una cavidad cilíndrica (modo TE₀₁₁). Las mediciones externas del campo magnético estático se hicieron con un gaussómetro de precisión Jeol ES-FC5. El programa ESPRIT-382, v1.916 fue utilizado para la adquisición y manipulación de espectros.

Cristalografía de rayos-X

Cristales únicos se montaron en un difractómetro Bruker SMART equipado con un detector de área Apex CCD. Los marcos fueron recogidos por barridos omega, y se integraron con el paquete de software Bruker SAINT utilizando la unidad de celda apropiada. Las estructuras fueron resueltas mediante el programa SHELXS-97, y refinadas por la matriz completa de mínimos cuadrados en F^2 con SHELXL-97. Factores ponderados R, R_w, y todo el ajuste de “goodness-of-fit” S , se basaron en F^2 . El criterio observado de ($F^2 > 2\sigma F^2$)

sólo se utilizó para el cálculo de los factores R. Todos los átomos distintos de hidrógeno se refinaron con parámetros térmicos anisotrópicos en los ciclos finales de refinamiento. Los átomos de hidrógeno se colocaron en posiciones idealizadas, con distancias C-H de 0.93 y 0.98 Å para los átomos de carbono aromáticos y saturados, respectivamente. A los parámetros térmicos isotrópicos de los átomos de hidrógeno les fueron asignados los valores de $U_{\text{iso}} = 1.2$ veces los parámetros térmicos del átomo al que se encuentran unidos.

Síntesis de $(N\text{-CH}_3\text{NCNC}_6\text{H}_4)_2\text{CH}_2$. En un matraz bola de dos bocas se colocaron 1.50 g (12 mmol) de *N*-metil-1,2-fenilendiamina y se le agregaron 33 mL de metanol, luego se agregaron 1.39 g (6 mmol) de clorhidrato de dietilmalondiimidato. La disolución se calentó a reflujo por 14 h, una vez transcurrido este tiempo se concentró la disolución en el rotavapor, el sólido precipitado fue filtrado y lavado con 100 mL de agua y 100 ml de NaHCO_3 acuso. Al final se obtuvo un sólido color morado muy tenue (1.36 g, 82%); p.f. 208 – 210°C. IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3312, 3051, 1646, 1612, 1564, 1514, 1473, 1439, 1400, 1333, 1301, 1273, 1235, 1207, 1148, 1123, 1007, 933, 911, 882, 863, 750, 691, 647, 559, 509, 433; RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.75 – 7.70 (m, 2 H, Ar), 7.27 – 7.23 (m, 6 H, Ar), 3.87 (s, 6 H, NCH_3), 4.65 (s, 2 H, CH_2).

Síntesis de $((N\text{-CH}_3\text{NCNC}_6\text{H}_4)_2\text{CH})_2\text{CH}_2$ (L_N)

Síntesis de $L_N \cdot \text{LiCl}$ Ruta A. En un matraz Schlenk se colocaron 0.33 g (1.18 mmol) de di(*N*-metil-2-bencimidazolil)metano y se le agregaron 5 mL de THF anhidro, luego se colocó en un baño de hielo seco y etanol a -78°C durante 5 min. Después, se agregaron 0.84 mL (1.2 equivalentes) de *n*-BuLi en 1.6 M en hexano y se dejó reaccionar por 30 min a 0°C . Luego esta disolución se agregó gota a gota por medio de una cánula a otro matraz Schlenk que contenía 0.84 mL de clorometil metiltioéter (1.2 equivalentes) en THF anhidro a -78°C y se dejó reaccionar a temperatura ambiente por 16 h, finalmente se observó se la presencia de un precipitado, el cual fue filtrado y lavado con éter obteniéndose un sólido color verde olivo (0.35 g, 98%); p.f. 224 – 225°C (descompone). IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3368, 3056, 2947, 1660, 1616, 1497, 1443, 1331, 1278, 1240, 1152, 1126, 1006, 862, 736, 679,

614, 492, 416; RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 7.59 (d, $^3J = 7.06$ Hz, 4 H, Ar), 7.48 (d, $^3J = 7.16$ Hz, 4 H, Ar), 7.24 – 7.15 (m, 8 H, Ar), 5.31 (t, $^3J = 6.60$ Hz, 2 H, CH), 3.76 (s, 12 H, NCH $_3$), RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (DMSO- d_6 , 75 MHz): δ 153.05 (Ar), 141.89 (Ar), 136.03 (Ar), 122.03 (Ar), 121.44 (Ar), 118.69 (Ar), 110.04 (Ar), 43.97 (CH $_2$), 34.54 (CH), 29.77 (CH $_3$), EM FAB $^+$ m/z (int. rel.): 571 ($[\text{L}_N + \text{Li}]^+$, 100), 282 ($[(\text{N-CH}_3\text{NCNC}_6\text{H}_4)_2\text{CH} + \text{Li}]^+$, 39).

Síntesis de L_N Ruta B. En un matraz bola de dos bocas provisto de un condensador se colocaron 0.20 g (0.7 mmol) de di(N-metilbencimidazolil)metano y se disolvieron en 10 mL de CH $_3$ CN anhidro, luego se adicionaron 0.01 g (0.36 mmol) de paraformaldehído y 0.23 g (0.7 mmol) de Cs $_2$ CO $_3$ bajos flujo de N $_2$. Posteriormente la disolución se calentó a reflujo y agitación por 20 h, una vez transcurrido ese tiempo se evaporó el disolvente y el sólido obtenido fue lavado con agua y filtrado. El compuesto fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando una mezcla CH $_2$ Cl $_2$ /CH $_3$ OH 20:1 como eluyente, obteniendo se un sólido color café (0.03 g, 12%). RMN ^1H (CDCl $_3$, 300 MHz): δ 7.74 – 7.72 (m, 4 H, Ar), 7.26 – 7.22 (m, 12 H, Ar), 5.33 (t, $^3J = 7.45$ Hz, 2 H, CH), 3.78 (s, 12 H, NCH $_3$), 3.68 (t, $^3J = 7.43$ Hz, 2 H, CH $_2$); EM FAB $^+$ m/z (int. rel.): 565 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 18%), 277 ($[(\text{N-CH}_3\text{NCNC}_6\text{H}_4)_2\text{CH}_2 + \text{H}]^+$, 100%).

Síntesis de complejos con el ligante L_N

Síntesis de $[\{((\text{N-CH}_3\text{NCNC}_6\text{H}_4)_2\text{CH})\text{CH}_2(\text{CO}(\text{N-CH}_3\text{NCNC}_6\text{H}_4)_2)\}_2\text{Cu}_2]\text{OTf}_2$. En un matraz de bola se colocaron 0.10 g (0.18 mmol) de L_N y se disolvieron en 10 mL de acetonitrilo, formando una disolución café tenue. Posteriormente bajo agitación se agregaron 0.07 g (0.18 mmol) de Cu(OTf) $_2$, la disolución cambia inmediatamente a un color verde intenso. La mezcla se mantuvo en agitación por 4 h, después, se evaporó el disolvente, obteniéndose un sólido color verde que fue filtrado a vacío y lavado con éter (0.11 g, 79%); p.f. 173 – 174°C. IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3339, 1629, 1431, 1259, 1157, 1088, 1029, 862, 804, 737, 659, 472, 407; RPE (T = 77 K, THF) $g_{\perp} = 2.08$; EM ESI m/z (int. rel.): 1286 ($[(\text{L}_N)_2\text{O}_2\text{Cu}_2]^+$, 100%).

Síntesis de $[(((N-CH_3NCNC_6H_4)_2CH)_2CH_2)_2Cu_2I_2]$ y $[(((N-CH_3NCNC_6H_4)_2CH)_2CH_2)Cu_2I_2]$ con relación estequiométrica 1:1 L_N/Cu . La reacción se llevó a cabo dentro de una caja de guantes bajo atmósfera de N_2 . En un matraz de bola se colocaron 0.03 g (0.04 mmol) de L_N y se disolvieron en 5 mL de CH_3CN anhidro. Luego, se agregaron 0.008 g (0.04 mmol) de CuI y se agitaron por 15 min. Después, se filtró el disolvente del cual cristalizó un complejo identificado como $[(L_N)_2Cu_2I_2]$ y el sólido filtrado color blanco que fue identificado como $[L_NCu_2I_2]$ fue lavado con éter anhidro (0.02 g, 66%). IR (KBr) ν_{max}/cm^{-1} : 1614, 1498, 1474, 1450, 1401, 1335, 1274, 1240, 1152, 1123, 1099, 1003, 923, 849, 742, 560, 409; RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.78 (s, 4 H, Ar), 7.19 (s, 12 H, Ar), 5.35 (s, 2 H, 2CH), 3.75 (s, 12 H, CH_3), 3.57 (s, 2 H, CH_2); EM ESI m/z (int. rel.); 1191 ($[(L_N)_2Cu]^+$, 6%), 817 ($[L_NCu_2I]^+$, 64%), 627 ($[L_NCu]^+$, 100%); Análisis elemental calc. (%) para $C_{35}H_{32}Cu_2I_2N_8$: C, 44.46; H, 3.41; N, 11.85; encontrado: C, 43.66; H, 3.57; N, 11.48.

Síntesis de $[(((N-CH_3NCNC_6H_4)_2CH)_2CH_2)Cu_2I_2]$ con relación estequiométrica 1:2 L_N/Cu . La reacción se llevó a cabo dentro de una caja de guantes bajo atmósfera de N_2 . En un matraz de bola se colocaron 0.025 g (0.04 mmol) de L_N y se disolvieron en 5 mL de CH_3CN anhidro. Luego, se agregaron 0.016 g (0.08 mmol) de CuI y se agitaron por 15 min. Después, se filtró el disolvente obteniéndose un sólido color blanco identificado como $[L_NCu_2I_2]$ fue lavado con éter anhidro (0.035 g, 83%). EM ESI m/z (int. rel.); 1191 ($[(L_N)_2Cu]^+$, 11%), 817 ($[L_NCu_2I]^+$, 100%), 627 ($[L_NCu]^+$, 56%); Análisis elemental calc. (%) para $C_{35}H_{32}Cu_2I_2N_8$: C, 44.46; H, 3.41; N, 11.85; encontrado: C, 43.95; H, 3.56; N, 11.65.

Síntesis de $[(((N-CH_3NCNC_6H_4)_2CH)_2CH_2)_2(OH)_3(H_2O)_2Fe_2]OTf_2$. En un matraz de bola se colocaron 0.10 g (0.18 mmol) de L_N y se disolvieron en 10 mL de acetonitrilo, formando una disolución café tenue. Luego, se agregaron 0.06 g (0.18 mmol) de $Fe(OTf)_2$ y se calentó a reflujo por 17 h. Al final se obtuvo una disolución de color naranja oscuro, a la cual se le evaporó el disolvente y el sólido obtenido se lavó con éter. Al final se obtuvo un sólido color naranja oscuro (0.06 g, 20%); p.f. 165 – 166°C. IR (KBr) ν_{max}/cm^{-1} ; 3381,

1621, 1450, 1263, 1169, 1095, 1037, 1007, 972, 926, 862, 842, 785, 763, 739, 635, 543, 503, 482, 416; RPE (T = 77 K, THF): $g_{\perp} = 4.33$, $g_{\parallel} = 2.00$; EM ESI m/z (int. rel.); 1476 ($[\text{Fe}_2(\text{H}_2\text{O})_2(\text{OH})_3(\text{OTf})(\text{L}_N)_2]^+$, 39%), 1214 ($[(\text{L}_N\text{O})_2\text{Fe}]^+$, 11%), 571 ($[\text{L}_N + \text{Li}]^+$, 100%).

Anexos

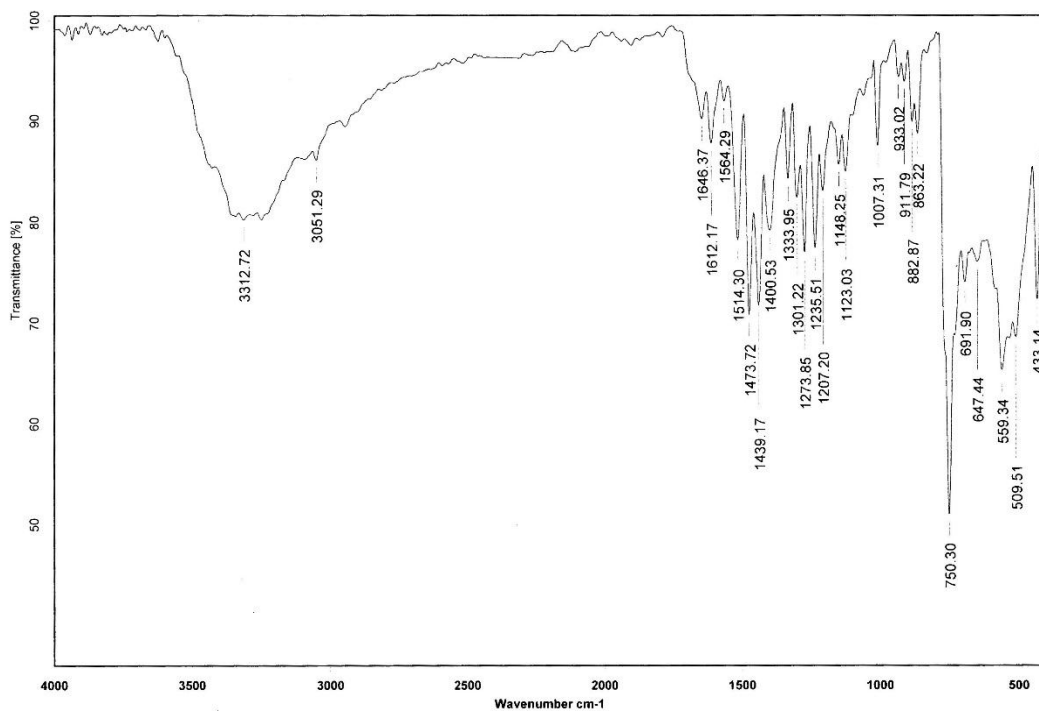


Figura 28. Espectro de IR en pastilla de KBr de di(*N*-metil-2-bencimidazolil)metano.

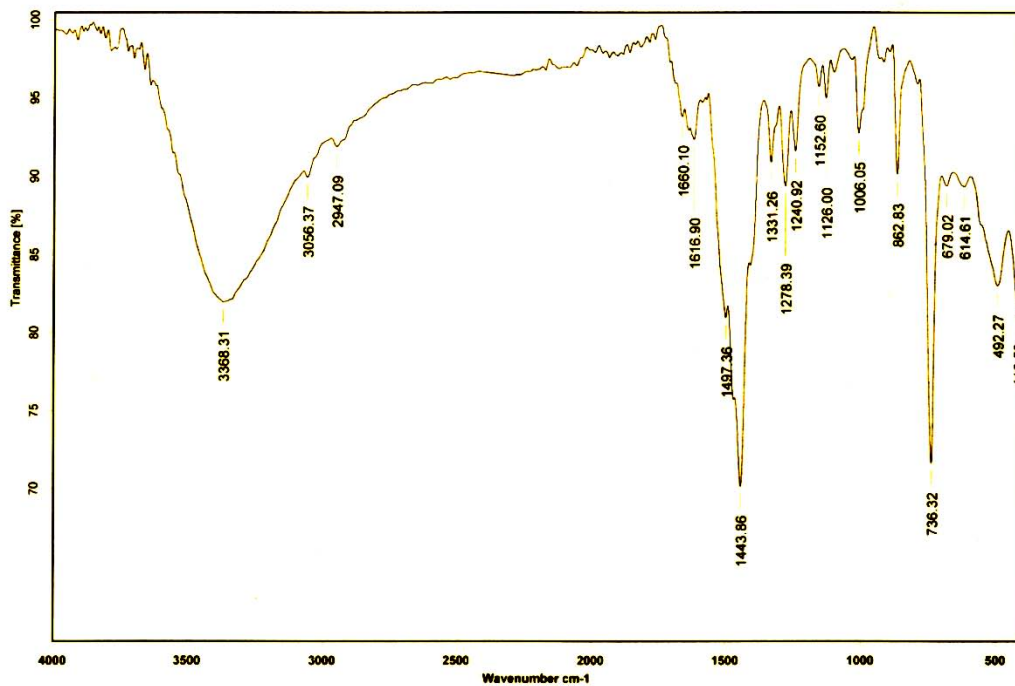


Figura 29. Espectro de IR en pastilla de KBr del ligante LN.

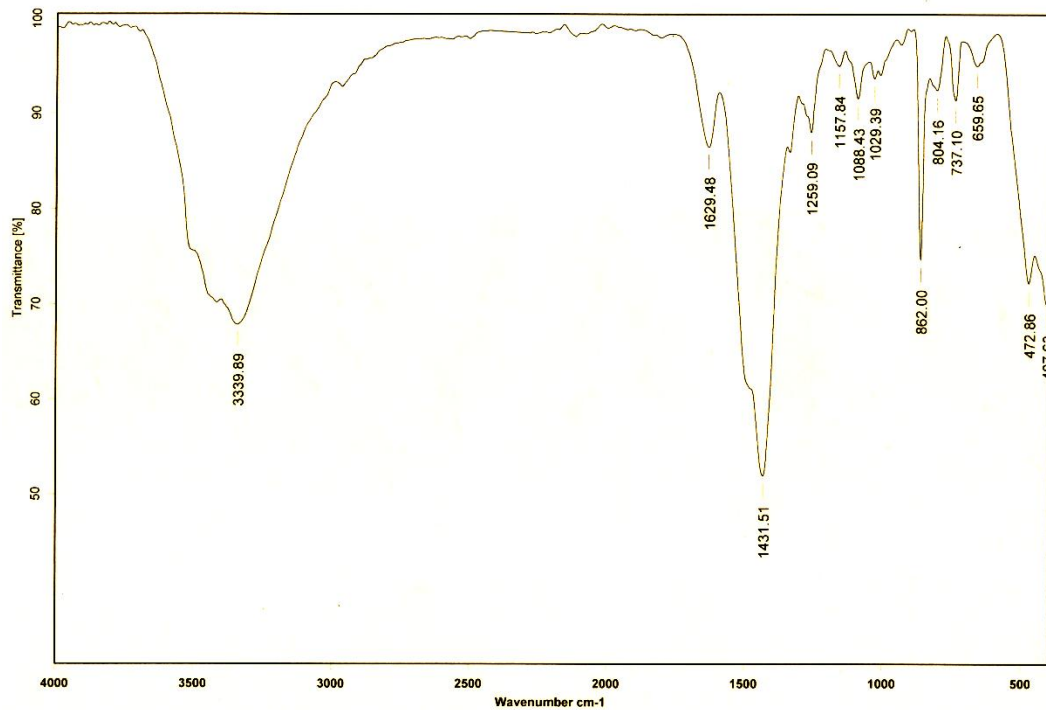


Figura 30. Espectro de IR en pastilla de KBr del complejo LnCu .

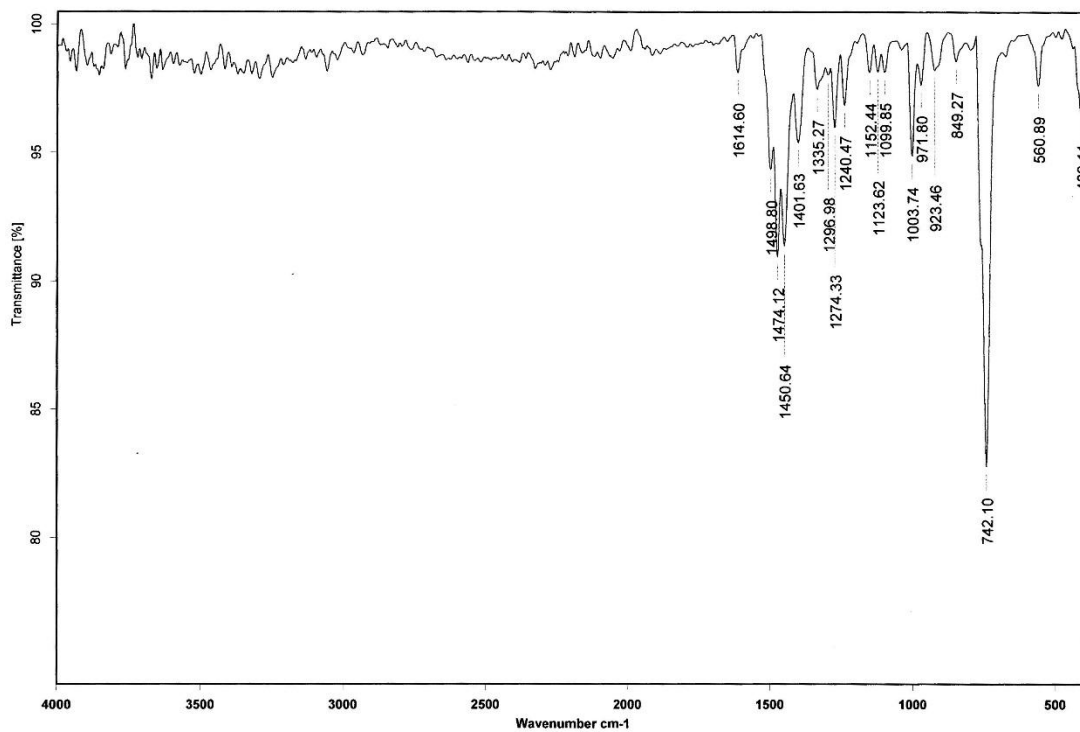


Figura 31. Espectro IR en pastilla de KBr del compuesto $[\text{LnCu}_2\text{L}_2]$

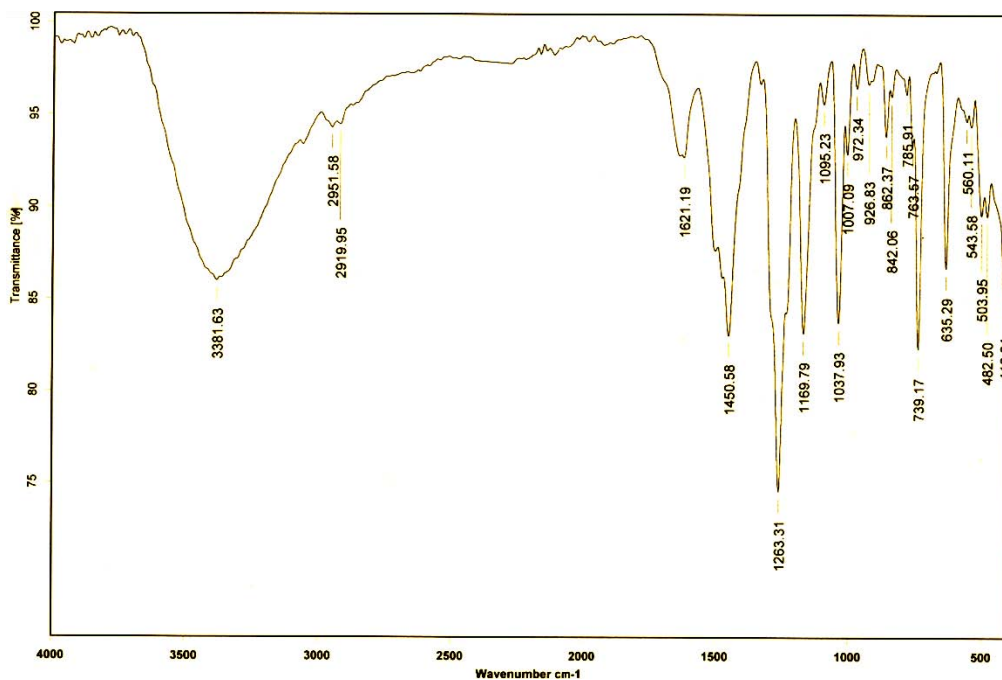


Figura 32. Espectro de IR en pastilla de KBr del complejo L_NFe .

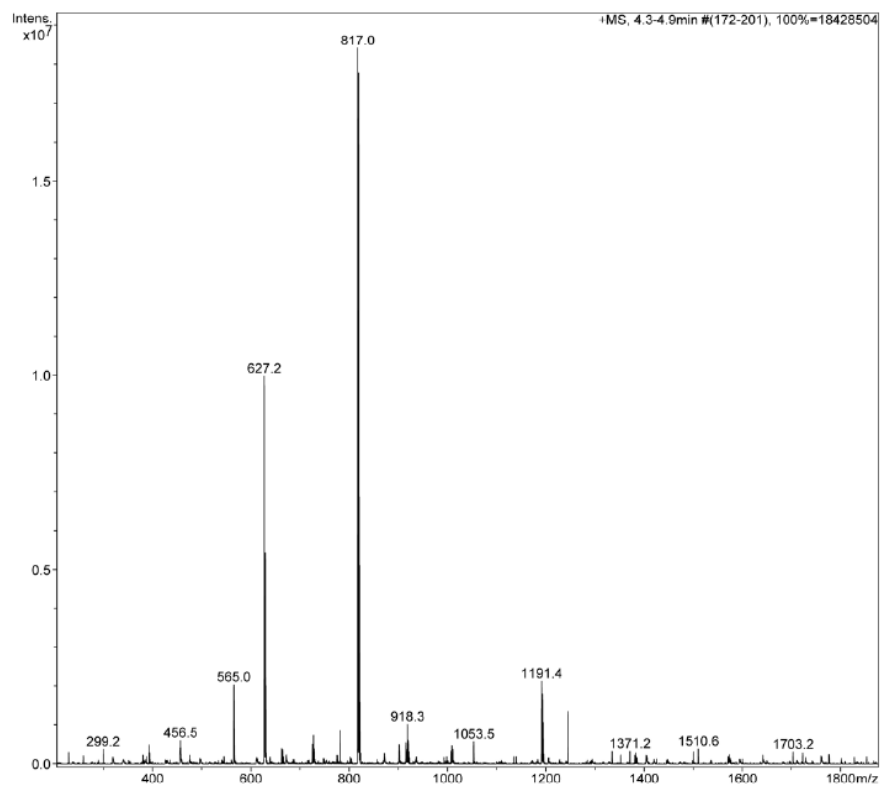


Figura 33. Espectro de masas ESI reacción de la reacción entre CuI y L_N con relación estequiométrica 2:1.

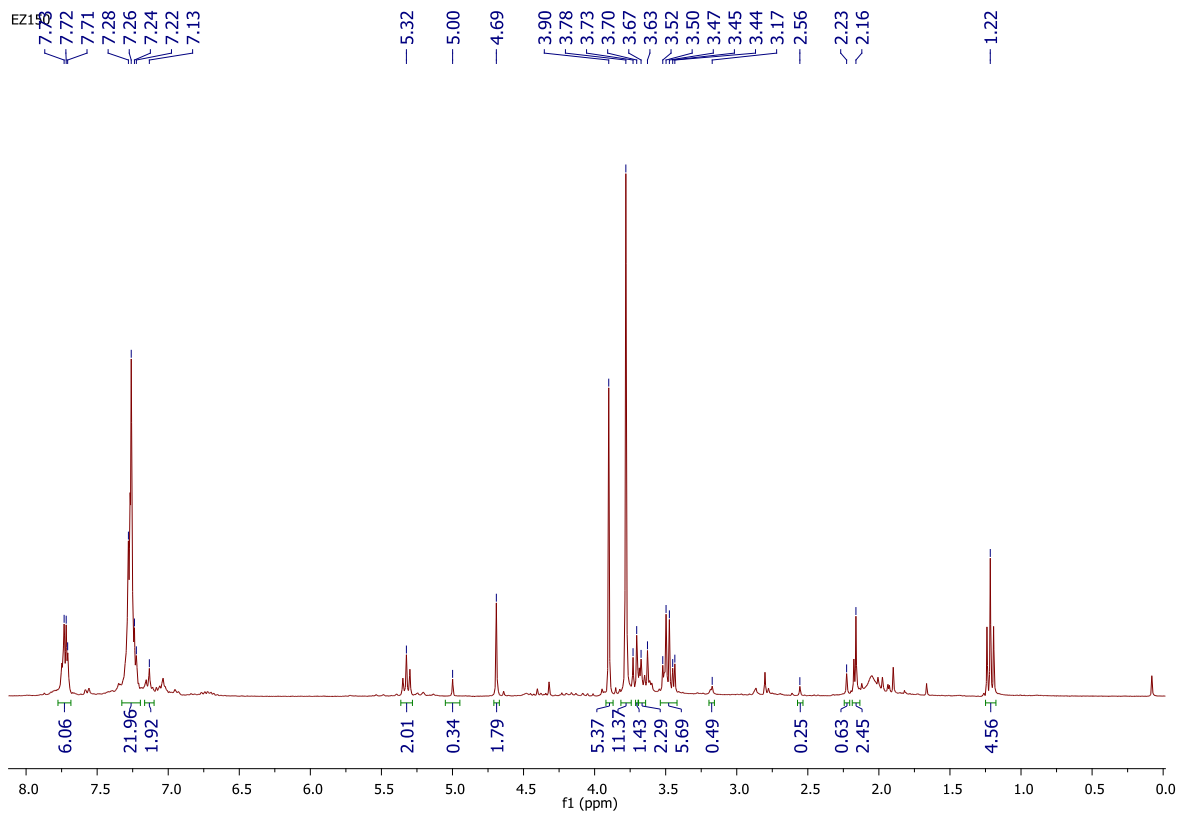


Figura 34. Espectro de RMN ^1H a 300 MHz en CDCl_3 del crudo de reacción de la síntesis del ligante L_N (esquema 10).

Tabla 9. Datos cristalográficos

Compuesto	$[(L_N)_2Cu_2I_2]$
Formula Empírica	$C_{74} H_{70} Cu_2 I_2 N_{18}$
Peso molecular	1592.36
Temperatura	130(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	<i>P</i> -1
Dimensión de la celda unitaria	$a = 11.3324(3) \text{ \AA} \quad \alpha = 103.433(3)^\circ$
	$b = 17.1042(5) \text{ \AA} \quad \beta = 91.578(2)^\circ$
	$c = 18.7876(6) \text{ \AA} \quad \gamma = 108.391(3)^\circ$
Volumen	3340.98(18) Å ³
Z	2
Densidad (Calculada)	1.583 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	1.620 mm ⁻¹
F(000)	1608
Tamaño del cristal	0.300 x 0.210 x 0.070 mm ³
Rango de teta para la colección de datos	3.597 to 29.605°
Rangos de índices	-14<=h<=15, -23<=k<=23, -25<=l<=25
Reflexiones colectadas	44978
Reflexiones independientes	16184 [R(int) = 0.0392]
Completitud de $\theta = 25.242^\circ$	99.7 %
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa F ²
Dato / restricciones / parámetros	16184 / 0 / 875
Calidad de ajuste sobre F ²	1.055
Índice R final [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0390, wR2 = 0.0864
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0555, wR2 = 0.0978
Coefficiente de extinción	n/a
Diferencias de picos y hoyos	1.408 y -1.060 e.Å ⁻³

Tabla 10. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento equivalente ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para $[(\text{L}_N)_2\text{Cu}_2\text{I}_2]$. $U(\text{eq})$ se define como un tercio de la traza del tensor U^{ij} ortogonalizado.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
C(1)	13329(3)	4191(2)	2949(2)	22(1)
C(2)	13758(3)	3502(2)	2923(2)	30(1)
C(3)	13275(3)	2795(2)	2337(2)	34(1)
C(4)	12372(3)	2748(2)	1794(2)	36(1)
C(5)	11935(3)	3418(2)	1811(2)	31(1)
C(6)	12444(3)	4141(2)	2391(2)	24(1)
C(7)	12973(2)	5386(2)	3208(2)	20(1)
C(8)	11381(3)	5157(2)	2134(2)	31(1)
C(9)	12977(2)	6256(2)	3609(2)	18(1)
C(10)	14341(3)	6885(2)	3768(2)	19(1)
C(11)	14452(3)	7835(2)	3944(2)	18(1)
C(12)	12380(2)	6165(2)	4303(2)	17(1)
C(13)	12054(3)	5921(2)	5363(2)	19(1)
C(14)	12139(3)	5757(2)	6053(2)	26(1)
C(15)	11152(3)	5774(2)	6466(2)	30(1)
C(16)	10116(3)	5956(2)	6216(2)	30(1)
C(17)	10027(3)	6119(2)	5536(2)	27(1)
C(18)	11026(3)	6107(2)	5122(2)	21(1)
C(19)	10374(3)	6414(2)	3944(2)	25(1)
C(20)	13631(2)	8058(2)	4519(2)	18(1)
C(21)	12079(3)	8319(2)	5023(2)	21(1)
C(22)	10945(3)	8451(2)	5172(2)	28(1)
C(23)	10612(3)	8482(2)	5870(2)	37(1)
C(24)	11378(3)	8390(2)	6420(2)	35(1)
C(25)	12508(3)	8260(2)	6293(2)	28(1)
C(26)	12834(3)	8226(2)	5582(2)	21(1)
C(27)	14872(3)	7914(2)	5604(2)	25(1)
C(28)	14140(2)	8076(2)	3255(2)	19(1)
C(29)	13523(3)	8019(2)	2157(2)	22(1)
C(30)	13050(3)	7772(2)	1414(2)	28(1)
C(31)	12953(3)	8403(2)	1089(2)	32(1)

C(32)	13317(3)	9255(2)	1484(2)	33(1)
C(33)	13800(3)	9511(2)	2217(2)	29(1)
C(34)	13889(3)	8877(2)	2537(2)	22(1)
C(35)	14755(3)	9666(2)	3855(2)	28(1)
C(36)	10715(3)	7897(2)	-660(2)	26(1)
C(37)	11134(3)	8269(3)	-1230(2)	35(1)
C(38)	11680(3)	7822(3)	-1756(2)	44(1)
C(39)	11830(4)	7056(3)	-1708(2)	47(1)
C(40)	11401(3)	6681(2)	-1158(2)	38(1)
C(41)	10827(3)	7115(2)	-637(2)	29(1)
C(42)	10066(3)	6132(2)	197(2)	36(1)
C(43)	9821(3)	7572(2)	275(2)	22(1)
C(44)	9072(3)	7589(2)	916(2)	22(1)
C(45)	7750(3)	7558(2)	633(2)	22(1)
C(46)	6690(3)	7164(2)	1068(2)	21(1)
C(47)	9731(3)	8372(2)	1521(2)	21(1)
C(48)	10603(3)	9690(2)	2107(2)	21(1)
C(49)	11107(3)	10577(2)	2331(2)	27(1)
C(50)	11735(3)	10931(2)	3032(2)	32(1)
C(51)	11861(3)	10432(2)	3500(2)	33(1)
C(52)	11371(3)	9556(2)	3291(2)	28(1)
C(53)	10744(3)	9196(2)	2582(2)	23(1)
C(54)	10222(3)	7628(2)	2458(2)	29(1)
C(55)	6963(3)	7577(2)	1882(2)	21(1)
C(56)	7416(3)	7801(2)	3044(2)	22(1)
C(57)	7703(3)	7739(2)	3751(2)	26(1)
C(58)	7937(3)	8459(2)	4324(2)	31(1)
C(59)	7903(3)	9231(2)	4200(2)	34(1)
C(60)	7613(3)	9303(2)	3504(2)	31(1)
C(61)	7364(3)	8572(2)	2932(2)	24(1)
C(62)	6860(3)	9022(2)	1802(2)	31(1)
C(63)	6416(3)	6215(2)	907(2)	20(1)
C(64)	6491(3)	4959(2)	490(2)	21(1)
C(65)	6789(3)	4237(2)	159(2)	27(1)
C(66)	6065(3)	3458(2)	254(2)	29(1)
C(67)	5059(3)	3388(2)	677(2)	29(1)

C(68)	4742(3)	4093(2)	1005(2)	26(1)
C(69)	5467(3)	4871(2)	900(2)	21(1)
C(70)	4472(3)	5897(2)	1581(2)	27(1)
C(71)	6730(4)	5312(3)	2713(2)	43(1)
C(72)	7809(4)	5381(2)	2312(2)	40(1)
C(73)	14431(4)	8914(4)	9216(3)	68(2)
C(74)	14616(4)	8664(3)	8444(3)	50(1)
I(1)	16577(1)	6139(1)	4978(1)	25(1)
I(2)	12058(1)	10492(1)	199(1)	28(1)
Cu(1)	14187(1)	5285(1)	4605(1)	23(1)
Cu(2)	9973(1)	9376(1)	387(1)	24(1)
N(1)	13637(2)	4977(2)	3459(1)	22(1)
N(2)	12240(2)	4918(2)	2565(1)	22(1)
N(3)	12897(2)	5955(2)	4836(1)	19(1)
N(4)	11248(2)	6254(2)	4436(1)	20(1)
N(5)	12603(2)	8216(2)	4363(1)	20(1)
N(6)	13848(2)	8077(2)	5244(1)	20(1)
N(7)	13681(2)	7527(2)	2619(1)	21(1)
N(8)	14309(2)	8905(2)	3246(1)	21(1)
N(9)	10097(2)	8176(2)	-76(1)	23(1)
N(10)	10236(2)	6909(2)	-39(2)	26(1)
N(11)	9958(2)	9153(2)	1442(1)	21(1)
N(12)	10186(2)	8357(2)	2192(1)	22(1)
N(13)	7067(2)	5806(2)	502(1)	22(1)
N(14)	5426(2)	5685(2)	1157(1)	21(1)
N(15)	7164(2)	7186(2)	2378(1)	22(1)
N(16)	7050(2)	8410(2)	2179(2)	24(1)
N(17)	8653(3)	5429(2)	1987(2)	53(1)
N(18)	14740(3)	8463(3)	7835(3)	57(1)

Tabla 11. longitudes de enlace [Å] y ángulos [°] para [(L_N)₂Cu₂I₂].

C(1)-N(1)	1.391(4)	C(14)-C(15)	1.383(5)
C(1)-C(6)	1.400(4)	C(14)-H(14)	0.9500
C(1)-C(2)	1.401(4)	C(15)-C(16)	1.401(5)
C(2)-C(3)	1.380(5)	C(15)-H(15)	0.9500
C(2)-H(2)	0.9500	C(16)-C(17)	1.378(5)
C(3)-C(4)	1.395(5)	C(16)-H(16)	0.9500
C(3)-H(3)	0.9500	C(17)-C(18)	1.394(4)
C(4)-C(5)	1.379(5)	C(17)-H(17)	0.9500
C(4)-H(4)	0.9500	C(18)-N(4)	1.383(4)
C(5)-C(6)	1.393(5)	C(19)-N(4)	1.467(4)
C(5)-H(5)	0.9500	C(19)-H(19A)	0.9800
C(6)-N(2)	1.387(4)	C(19)-H(19B)	0.9800
C(7)-N(1)	1.321(4)	C(19)-H(19C)	0.9800
C(7)-N(2)	1.366(4)	C(20)-N(5)	1.317(4)
C(7)-C(9)	1.502(4)	C(20)-N(6)	1.369(4)
C(8)-N(2)	1.460(4)	C(21)-N(5)	1.388(4)
C(8)-H(8A)	0.9800	C(21)-C(22)	1.397(4)
C(8)-H(8B)	0.9800	C(21)-C(26)	1.405(4)
C(8)-H(8C)	0.9800	C(22)-C(23)	1.369(5)
C(9)-C(12)	1.504(4)	C(22)-H(22)	0.9500
C(9)-C(10)	1.553(4)	C(23)-C(24)	1.400(5)
C(9)-H(9)	1.0000	C(23)-H(23)	0.9500
C(10)-C(11)	1.545(4)	C(24)-C(25)	1.386(5)
C(10)-H(10A)	0.9900	C(24)-H(24)	0.9500
C(10)-H(10B)	0.9900	C(25)-C(26)	1.388(4)
C(11)-C(20)	1.505(4)	C(25)-H(25)	0.9500
C(11)-C(28)	1.511(4)	C(26)-N(6)	1.392(4)
C(11)-H(11)	1.0000	C(27)-N(6)	1.460(4)
C(12)-N(3)	1.320(4)	C(27)-H(27A)	0.9800
C(12)-N(4)	1.361(4)	C(27)-H(27B)	0.9800
C(13)-C(18)	1.391(4)	C(27)-H(27C)	0.9800
C(13)-N(3)	1.393(4)	C(28)-N(7)	1.311(4)
C(13)-C(14)	1.395(4)	C(28)-N(8)	1.374(4)

C(29)-N(7)	1.386(4)	C(44)-C(45)	1.557(4)
C(29)-C(34)	1.396(4)	C(44)-H(44)	1.0000
C(29)-C(30)	1.398(4)	C(45)-C(46)	1.537(4)
C(30)-C(31)	1.389(5)	C(45)-H(45A)	0.9900
C(30)-H(30)	0.9500	C(45)-H(45B)	0.9900
C(31)-C(32)	1.395(5)	C(46)-C(55)	1.506(4)
C(31)-H(31)	0.9500	C(46)-C(63)	1.506(4)
C(32)-C(33)	1.383(5)	C(46)-H(46)	1.0000
C(32)-H(32)	0.9500	C(47)-N(11)	1.323(4)
C(33)-C(34)	1.385(4)	C(47)-N(12)	1.357(4)
C(33)-H(33)	0.9500	C(48)-N(11)	1.390(4)
C(34)-N(8)	1.387(4)	C(48)-C(49)	1.395(4)
C(35)-N(8)	1.456(4)	C(48)-C(53)	1.401(4)
C(35)-H(35A)	0.9800	C(49)-C(50)	1.383(5)
C(35)-H(35B)	0.9800	C(49)-H(49)	0.9500
C(35)-H(35C)	0.9800	C(50)-C(51)	1.395(5)
C(36)-C(37)	1.389(5)	C(50)-H(50)	0.9500
C(36)-N(9)	1.391(4)	C(51)-C(52)	1.377(5)
C(36)-C(41)	1.393(5)	C(51)-H(51)	0.9500
C(37)-C(38)	1.389(5)	C(52)-C(53)	1.396(4)
C(37)-H(37)	0.9500	C(52)-H(52)	0.9500
C(38)-C(39)	1.395(6)	C(53)-N(12)	1.382(4)
C(38)-H(38)	0.9500	C(54)-N(12)	1.458(4)
C(39)-C(40)	1.362(6)	C(54)-H(54A)	0.9800
C(39)-H(39)	0.9500	C(54)-H(54B)	0.9800
C(40)-C(41)	1.391(5)	C(54)-H(54C)	0.9800
C(40)-H(40)	0.9500	C(55)-N(15)	1.319(4)
C(41)-N(10)	1.383(4)	C(55)-N(16)	1.375(4)
C(42)-N(10)	1.456(4)	C(56)-N(15)	1.389(4)
C(42)-H(42A)	0.9800	C(56)-C(57)	1.395(4)
C(42)-H(42B)	0.9800	C(56)-C(61)	1.401(4)
C(42)-H(42C)	0.9800	C(57)-C(58)	1.381(5)
C(43)-N(9)	1.314(4)	C(57)-H(57)	0.9500
C(43)-N(10)	1.376(4)	C(58)-C(59)	1.403(5)
C(43)-C(44)	1.492(4)	C(58)-H(58)	0.9500
C(44)-C(47)	1.503(4)	C(59)-C(60)	1.383(5)

C(59)-H(59)	0.9500	I(1)-Cu(1)	2.6232(4)
C(60)-C(61)	1.391(5)	I(1)-Cu(1)#1	2.6247(4)
C(60)-H(60)	0.9500	I(2)-Cu(2)	2.6193(4)
C(61)-N(16)	1.391(4)	I(2)-Cu(2)#2	2.6209(4)
C(62)-N(16)	1.455(4)	Cu(1)-N(1)	2.119(3)
C(62)-H(62A)	0.9800	Cu(1)-N(3)	2.120(2)
C(62)-H(62B)	0.9800	Cu(1)-I(1)#1	2.6247(4)
C(62)-H(62C)	0.9800	Cu(1)-Cu(1)#1	2.8654(7)
C(63)-N(13)	1.312(4)	Cu(2)-N(9)	2.084(3)
C(63)-N(14)	1.373(4)	Cu(2)-N(11)	2.103(3)
C(64)-N(13)	1.384(4)	Cu(2)-I(2)#2	2.6209(4)
C(64)-C(65)	1.393(4)	Cu(2)-Cu(2)#2	2.8367(8)
C(64)-C(69)	1.398(4)		
C(65)-C(66)	1.382(5)	N(1)-C(1)-C(6)	109.5(3)
C(65)-H(65)	0.9500	N(1)-C(1)-C(2)	130.8(3)
C(66)-C(67)	1.398(5)	C(6)-C(1)-C(2)	119.7(3)
C(66)-H(66)	0.9500	C(3)-C(2)-C(1)	117.5(3)
C(67)-C(68)	1.378(5)	C(3)-C(2)-H(2)	121.2
C(67)-H(67)	0.9500	C(1)-C(2)-H(2)	121.2
C(68)-C(69)	1.389(4)	C(2)-C(3)-C(4)	122.1(3)
C(68)-H(68)	0.9500	C(2)-C(3)-H(3)	118.9
C(69)-N(14)	1.379(4)	C(4)-C(3)-H(3)	118.9
C(70)-N(14)	1.448(4)	C(5)-C(4)-C(3)	121.2(3)
C(70)-H(70A)	0.9800	C(5)-C(4)-H(4)	119.4
C(70)-H(70B)	0.9800	C(3)-C(4)-H(4)	119.4
C(70)-H(70C)	0.9800	C(4)-C(5)-C(6)	116.9(3)
C(71)-C(72)	1.441(6)	C(4)-C(5)-H(5)	121.6
C(71)-H(71A)	0.9800	C(6)-C(5)-H(5)	121.6
C(71)-H(71B)	0.9800	N(2)-C(6)-C(5)	131.8(3)
C(71)-H(71C)	0.9800	N(2)-C(6)-C(1)	105.6(3)
C(72)-N(17)	1.139(6)	C(5)-C(6)-C(1)	122.6(3)
C(73)-C(74)	1.453(7)	N(1)-C(7)-N(2)	112.8(3)
C(73)-H(73A)	0.9800	N(1)-C(7)-C(9)	123.4(3)
C(73)-H(73B)	0.9800	N(2)-C(7)-C(9)	123.7(3)
C(73)-H(73C)	0.9800	N(2)-C(8)-H(8A)	109.5
C(74)-N(18)	1.142(6)	N(2)-C(8)-H(8B)	109.5

H(8A)-C(8)-H(8B)	109.5	C(15)-C(16)-H(16)	119.5
N(2)-C(8)-H(8C)	109.5	C(16)-C(17)-C(18)	116.5(3)
H(8A)-C(8)-H(8C)	109.5	C(16)-C(17)-H(17)	121.8
H(8B)-C(8)-H(8C)	109.5	C(18)-C(17)-H(17)	121.8
C(7)-C(9)-C(12)	106.8(2)	N(4)-C(18)-C(13)	105.7(2)
C(7)-C(9)-C(10)	109.6(2)	N(4)-C(18)-C(17)	131.5(3)
C(12)-C(9)-C(10)	112.2(2)	C(13)-C(18)-C(17)	122.7(3)
C(7)-C(9)-H(9)	109.4	N(4)-C(19)-H(19A)	109.5
C(12)-C(9)-H(9)	109.4	N(4)-C(19)-H(19B)	109.5
C(10)-C(9)-H(9)	109.4	H(19A)-C(19)-H(19B)	109.5
C(11)-C(10)-C(9)	114.5(2)	N(4)-C(19)-H(19C)	109.5
C(11)-C(10)-H(10A)	108.6	H(19A)-C(19)-H(19C)	109.5
C(9)-C(10)-H(10A)	108.6	H(19B)-C(19)-H(19C)	109.5
C(11)-C(10)-H(10B)	108.6	N(5)-C(20)-N(6)	113.6(3)
C(9)-C(10)-H(10B)	108.6	N(5)-C(20)-C(11)	122.9(3)
H(10A)-C(10)-H(10B)	107.6	N(6)-C(20)-C(11)	123.5(2)
C(20)-C(11)-C(28)	109.5(2)	N(5)-C(21)-C(22)	129.6(3)
C(20)-C(11)-C(10)	112.4(2)	N(5)-C(21)-C(26)	110.4(3)
C(28)-C(11)-C(10)	110.8(2)	C(22)-C(21)-C(26)	120.0(3)
C(20)-C(11)-H(11)	108.0	C(23)-C(22)-C(21)	117.7(3)
C(28)-C(11)-H(11)	108.0	C(23)-C(22)-H(22)	121.2
C(10)-C(11)-H(11)	108.0	C(21)-C(22)-H(22)	121.2
N(3)-C(12)-N(4)	113.4(3)	C(22)-C(23)-C(24)	121.5(3)
N(3)-C(12)-C(9)	122.3(2)	C(22)-C(23)-H(23)	119.2
N(4)-C(12)-C(9)	124.3(2)	C(24)-C(23)-H(23)	119.2
C(18)-C(13)-N(3)	109.9(3)	C(25)-C(24)-C(23)	122.3(3)
C(18)-C(13)-C(14)	120.5(3)	C(25)-C(24)-H(24)	118.8
N(3)-C(13)-C(14)	129.6(3)	C(23)-C(24)-H(24)	118.8
C(15)-C(14)-C(13)	116.8(3)	C(24)-C(25)-C(26)	115.6(3)
C(15)-C(14)-H(14)	121.6	C(24)-C(25)-H(25)	122.2
C(13)-C(14)-H(14)	121.6	C(26)-C(25)-H(25)	122.2
C(14)-C(15)-C(16)	122.4(3)	C(25)-C(26)-N(6)	132.2(3)
C(14)-C(15)-H(15)	118.8	C(25)-C(26)-C(21)	122.8(3)
C(16)-C(15)-H(15)	118.8	N(6)-C(26)-C(21)	104.9(3)
C(17)-C(16)-C(15)	121.1(3)	N(6)-C(27)-H(27A)	109.5
C(17)-C(16)-H(16)	119.5	N(6)-C(27)-H(27B)	109.5

H(27A)-C(27)-H(27B)	109.5	C(38)-C(37)-H(37)	122.1
N(6)-C(27)-H(27C)	109.5	C(37)-C(38)-C(39)	122.2(4)
H(27A)-C(27)-H(27C)	109.5	C(37)-C(38)-H(38)	118.9
H(27B)-C(27)-H(27C)	109.5	C(39)-C(38)-H(38)	118.9
N(7)-C(28)-N(8)	113.8(3)	C(40)-C(39)-C(38)	122.1(4)
N(7)-C(28)-C(11)	124.0(3)	C(40)-C(39)-H(39)	118.9
N(8)-C(28)-C(11)	122.2(3)	C(38)-C(39)-H(39)	118.9
N(7)-C(29)-C(34)	110.6(3)	C(39)-C(40)-C(41)	116.0(4)
N(7)-C(29)-C(30)	129.8(3)	C(39)-C(40)-H(40)	122.0
C(34)-C(29)-C(30)	119.6(3)	C(41)-C(40)-H(40)	122.0
C(31)-C(30)-C(29)	117.7(3)	N(10)-C(41)-C(40)	131.8(3)
C(31)-C(30)-H(30)	121.2	N(10)-C(41)-C(36)	105.5(3)
C(29)-C(30)-H(30)	121.2	C(40)-C(41)-C(36)	122.6(3)
C(30)-C(31)-C(32)	121.5(3)	N(10)-C(42)-H(42A)	109.5
C(30)-C(31)-H(31)	119.3	N(10)-C(42)-H(42B)	109.5
C(32)-C(31)-H(31)	119.3	H(42A)-C(42)-H(42B)	109.5
C(33)-C(32)-C(31)	121.6(3)	N(10)-C(42)-H(42C)	109.5
C(33)-C(32)-H(32)	119.2	H(42A)-C(42)-H(42C)	109.5
C(31)-C(32)-H(32)	119.2	H(42B)-C(42)-H(42C)	109.5
C(32)-C(33)-C(34)	116.5(3)	N(9)-C(43)-N(10)	112.6(3)
C(32)-C(33)-H(33)	121.8	N(9)-C(43)-C(44)	122.9(3)
C(34)-C(33)-H(33)	121.8	N(10)-C(43)-C(44)	124.3(3)
C(33)-C(34)-N(8)	131.6(3)	C(43)-C(44)-C(47)	109.4(2)
C(33)-C(34)-C(29)	123.2(3)	C(43)-C(44)-C(45)	107.2(2)
N(8)-C(34)-C(29)	105.2(3)	C(47)-C(44)-C(45)	112.8(2)
N(8)-C(35)-H(35A)	109.5	C(43)-C(44)-H(44)	109.1
N(8)-C(35)-H(35B)	109.5	C(47)-C(44)-H(44)	109.1
H(35A)-C(35)-H(35B)	109.5	C(45)-C(44)-H(44)	109.1
N(8)-C(35)-H(35C)	109.5	C(46)-C(45)-C(44)	114.8(2)
H(35A)-C(35)-H(35C)	109.5	C(46)-C(45)-H(45A)	108.6
H(35B)-C(35)-H(35C)	109.5	C(44)-C(45)-H(45A)	108.6
C(37)-C(36)-N(9)	128.9(3)	C(46)-C(45)-H(45B)	108.6
C(37)-C(36)-C(41)	121.1(3)	C(44)-C(45)-H(45B)	108.6
N(9)-C(36)-C(41)	110.0(3)	H(45A)-C(45)-H(45B)	107.5
C(36)-C(37)-C(38)	115.9(4)	C(55)-C(46)-C(63)	111.7(2)
C(36)-C(37)-H(37)	122.1	C(55)-C(46)-C(45)	112.5(2)

C(63)-C(46)-C(45)	110.1(2)	C(57)-C(56)-C(61)	120.1(3)
C(55)-C(46)-H(46)	107.4	C(58)-C(57)-C(56)	117.7(3)
C(63)-C(46)-H(46)	107.4	C(58)-C(57)-H(57)	121.2
C(45)-C(46)-H(46)	107.4	C(56)-C(57)-H(57)	121.2
N(11)-C(47)-N(12)	113.1(3)	C(57)-C(58)-C(59)	121.4(3)
N(11)-C(47)-C(44)	122.9(3)	C(57)-C(58)-H(58)	119.3
N(12)-C(47)-C(44)	124.1(3)	C(59)-C(58)-H(58)	119.3
N(11)-C(48)-C(49)	130.7(3)	C(60)-C(59)-C(58)	121.8(3)
N(11)-C(48)-C(53)	109.0(3)	C(60)-C(59)-H(59)	119.1
C(49)-C(48)-C(53)	120.3(3)	C(58)-C(59)-H(59)	119.1
C(50)-C(49)-C(48)	117.1(3)	C(59)-C(60)-C(61)	116.4(3)
C(50)-C(49)-H(49)	121.5	C(59)-C(60)-H(60)	121.8
C(48)-C(49)-H(49)	121.5	C(61)-C(60)-H(60)	121.8
C(49)-C(50)-C(51)	122.0(3)	N(16)-C(61)-C(60)	132.2(3)
C(49)-C(50)-H(50)	119.0	N(16)-C(61)-C(56)	105.2(3)
C(51)-C(50)-H(50)	119.0	C(60)-C(61)-C(56)	122.6(3)
C(52)-C(51)-C(50)	121.9(3)	N(16)-C(62)-H(62A)	109.5
C(52)-C(51)-H(51)	119.0	N(16)-C(62)-H(62B)	109.5
C(50)-C(51)-H(51)	119.0	H(62A)-C(62)-H(62B)	109.5
C(51)-C(52)-C(53)	116.2(3)	N(16)-C(62)-H(62C)	109.5
C(51)-C(52)-H(52)	121.9	H(62A)-C(62)-H(62C)	109.5
C(53)-C(52)-H(52)	121.9	H(62B)-C(62)-H(62C)	109.5
N(12)-C(53)-C(52)	131.5(3)	N(13)-C(63)-N(14)	113.0(3)
N(12)-C(53)-C(48)	106.0(3)	N(13)-C(63)-C(46)	124.1(3)
C(52)-C(53)-C(48)	122.5(3)	N(14)-C(63)-C(46)	122.8(3)
N(12)-C(54)-H(54A)	109.5	N(13)-C(64)-C(65)	130.6(3)
N(12)-C(54)-H(54B)	109.5	N(13)-C(64)-C(69)	110.2(3)
H(54A)-C(54)-H(54B)	109.5	C(65)-C(64)-C(69)	119.2(3)
N(12)-C(54)-H(54C)	109.5	C(66)-C(65)-C(64)	118.6(3)
H(54A)-C(54)-H(54C)	109.5	C(66)-C(65)-H(65)	120.7
H(54B)-C(54)-H(54C)	109.5	C(64)-C(65)-H(65)	120.7
N(15)-C(55)-N(16)	113.4(3)	C(65)-C(66)-C(67)	121.2(3)
N(15)-C(55)-C(46)	123.7(3)	C(65)-C(66)-H(66)	119.4
N(16)-C(55)-C(46)	122.8(3)	C(67)-C(66)-H(66)	119.4
N(15)-C(56)-C(57)	129.4(3)	C(68)-C(67)-C(66)	121.1(3)
N(15)-C(56)-C(61)	110.4(3)	C(68)-C(67)-H(67)	119.4

C(66)-C(67)-H(67)	119.4	N(3)-Cu(1)-Cu(1)#1	138.33(7)
C(67)-C(68)-C(69)	117.2(3)	I(1)-Cu(1)-Cu(1)#1	56.931(13)
C(67)-C(68)-H(68)	121.4	I(1)#1-Cu(1)-Cu(1)#1	56.883(14)
C(69)-C(68)-H(68)	121.4	N(9)-Cu(2)-N(11)	91.03(10)
N(14)-C(69)-C(68)	132.0(3)	N(9)-Cu(2)-I(2)	106.60(7)
N(14)-C(69)-C(64)	105.3(3)	N(11)-Cu(2)-I(2)	113.69(7)
C(68)-C(69)-C(64)	122.6(3)	N(9)-Cu(2)-I(2)#2	109.88(7)
N(14)-C(70)-H(70A)	109.5	N(11)-Cu(2)-I(2)#2	117.94(7)
N(14)-C(70)-H(70B)	109.5	I(2)-Cu(2)-I(2)#2	114.452(15)
H(70A)-C(70)-H(70B)	109.5	N(9)-Cu(2)-Cu(2)#2	125.31(7)
N(14)-C(70)-H(70C)	109.5	N(11)-Cu(2)-Cu(2)#2	143.51(7)
H(70A)-C(70)-H(70C)	109.5	I(2)-Cu(2)-Cu(2)#2	57.252(13)
H(70B)-C(70)-H(70C)	109.5	I(2)#2-Cu(2)-Cu(2)#2	57.200(13)
C(72)-C(71)-H(71A)	109.5	C(7)-N(1)-C(1)	105.3(2)
C(72)-C(71)-H(71B)	109.5	C(7)-N(1)-Cu(1)	119.2(2)
H(71A)-C(71)-H(71B)	109.5	C(1)-N(1)-Cu(1)	128.6(2)
C(72)-C(71)-H(71C)	109.5	C(7)-N(2)-C(6)	106.7(2)
H(71A)-C(71)-H(71C)	109.5	C(7)-N(2)-C(8)	128.2(3)
H(71B)-C(71)-H(71C)	109.5	C(6)-N(2)-C(8)	125.1(3)
N(17)-C(72)-C(71)	179.1(5)	C(12)-N(3)-C(13)	104.5(2)
C(74)-C(73)-H(73A)	109.5	C(12)-N(3)-Cu(1)	120.2(2)
C(74)-C(73)-H(73B)	109.5	C(13)-N(3)-Cu(1)	129.37(19)
H(73A)-C(73)-H(73B)	109.5	C(12)-N(4)-C(18)	106.4(2)
C(74)-C(73)-H(73C)	109.5	C(12)-N(4)-C(19)	128.1(3)
H(73A)-C(73)-H(73C)	109.5	C(18)-N(4)-C(19)	125.4(2)
H(73B)-C(73)-H(73C)	109.5	C(20)-N(5)-C(21)	104.6(2)
N(18)-C(74)-C(73)	178.9(4)	C(20)-N(6)-C(26)	106.4(2)
Cu(1)-I(1)-Cu(1)#1	66.188(14)	C(20)-N(6)-C(27)	128.4(3)
Cu(2)-I(2)-Cu(2)#2	65.549(15)	C(26)-N(6)-C(27)	125.0(3)
N(1)-Cu(1)-N(3)	91.28(9)	C(28)-N(7)-C(29)	104.4(2)
N(1)-Cu(1)-I(1)	113.79(7)	C(28)-N(8)-C(34)	106.0(2)
N(3)-Cu(1)-I(1)	118.15(7)	C(28)-N(8)-C(35)	128.3(3)
N(1)-Cu(1)-I(1)#1	107.21(7)	C(34)-N(8)-C(35)	125.6(3)
N(3)-Cu(1)-I(1)#1	110.12(7)	C(43)-N(9)-C(36)	105.2(3)
I(1)-Cu(1)-I(1)#1	113.814(14)	C(43)-N(9)-Cu(2)	121.8(2)
N(1)-Cu(1)-Cu(1)#1	129.81(7)	C(36)-N(9)-Cu(2)	131.2(2)

C(43)-N(10)-C(41)	106.6(3)	C(63)-N(13)-C(64)	105.0(2)
C(43)-N(10)-C(42)	127.1(3)	C(63)-N(14)-C(69)	106.5(2)
C(41)-N(10)-C(42)	126.2(3)	C(63)-N(14)-C(70)	128.8(3)
C(47)-N(11)-C(48)	105.3(2)	C(69)-N(14)-C(70)	124.7(3)
C(47)-N(11)-Cu(2)	120.5(2)	C(55)-N(15)-C(56)	104.6(3)
C(48)-N(11)-Cu(2)	129.4(2)	C(55)-N(16)-C(61)	106.3(3)
C(47)-N(12)-C(53)	106.6(3)	C(55)-N(16)-C(62)	128.4(3)
C(47)-N(12)-C(54)	129.0(3)	C(61)-N(16)-C(62)	125.3(3)
C(53)-N(12)-C(54)	124.1(3)		

Transformaciones de simetría usadas para generar átomos equivalentes:

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

Bibliografía

-
- ¹ H. Fromm, M. Hargrove (2012), *Essentials of Biochemistry*, Springer, 53-78.
- ² Albert L. Lehninger, David N. Nelson, Michael M. Cox (1993), *Principios de Bioquímica*, Omega, Segunda edición, 198.
- ³ H. B. Gray, E. I. Stiefel, J. S. Valentine, I. Bertini (2007), *Biological Inorganic Chemistry: Structure and Reactivity*, University Science Books,
- ⁴ Ray, K., Pfaff, F. F., Wang, B. & Nam, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13942–58.
- ⁵ Que, L., Jr. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2004**, *9*, 684-690.
- ⁶ Fraústo da silva, J. J. R.; Williams, R. J. P. (2001), *The biological chemistry of the elements, The inorganic chemistry of life*, Oxford, Segunda edición, 418-429.
- ⁷ Karlin, K.; Itoh, S. (2011), *Copper Oxygen Chemistry*, Wiley, Primera edición, 197-228.
- ⁸ Kunishita, A. et al. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 9455–9480.
- ⁹ Mirica, L. M.; Ottenwaelder, X.; Stack, T. D. P. *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 1013–1045.
- ¹⁰ Castillo, I.; Ugalde-Saldívar, V. M.; Rodríguez Solano, L. A.; Sánchez Eguía, B. N.; Zeglio, E.; Nordlanderc, E. *Dalton Trans.*, **2012**, *41*, 9394-9404.
- ¹¹ Lewis, E. A.; Tolman. W. B. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1047-1076
- ¹² Ingraham, J. L.; Ingraham, C. A. (1998), *Introducción a la Microbiología Vol. II*, Reverte, 719.
- ¹³ Crabtree, R. H. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 987-1007.
- ¹⁴ Solomon, E. I. et al. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 3659–3853.
- ¹⁵ Tinberg, C. E.; Lippard, S. J. *Acc. Chem. Res.*, **2011**, *44*, 280–288.
- ¹⁶ Lieberman, R. L.; Rosenzweig, A. C. *Nature*, **2005**, *434*, 117-182.
- ¹⁷ Quinlan, R. J.; Sweeney, M. D.; Lo Leggio, L.; Otten, H.; Poulsen, J.-C. N.; Johansen, K. S.; Krogh, K. B. R. M.; Jørgensen, C. I.; Tovborg, M.; Anthonsen, A.; Tryfona, T.; Walter, C. P.; Dupree, P.; Xu, F.; Davies, G. J.; Walton, P. H. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2011**, *108*, 15079–15084.
- ¹⁸ Citek, C.; Lin, B.; Phelps, T. E.; Wasinger, E. C.; Stack, T. D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14405–14408

-
- ¹⁹ Citek, C.; Gary J. B.; Wasinger, E. C.; Stack T. D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, DOI: 10.1021/jacs.5b02157.
- ²⁰ Mahadevan, V.; DuBois, J. L.; Hedman, B.; Hodgson, K. O.; Stack T. D. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 5583–558.
- ²¹ Mahapatra, S.; Halfen, J. A.; Wilkinson E. C.; Pan, G.; Cramer, C. J.; Que, L.; Tolman W. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8865-8866
- ²² Jacobson, R. R. *et al. J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 3690–3692.
- ²³ Perrone, M. L. *et al. Eur. J. Inorg. Chem.*, **2015**, DOI:10.1002/ejic.201500046.
- ²⁴ Jacobs, A.; Worwood, M.; (1974), *Iron in Biochemistry and Medicine*, Primera edición, Academic Press Inc., 1-26.
- ²⁵ R. R. Crichton (2012), *Biological Inorganic Chemistry: A new introduction to molecular structure and function*, Segunda edición, Elsevier, 247-275.
- ²⁶ Wallar, B. J.; Lipscomb J. D. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2625-2657.
- ²⁷ Que, Jr. L.; Ho, R. Y. N. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2607-2624.
- ²⁸ Shu, L.; Nesheim, J. C.; Kauffmann, K.; Munck, E.; Lipscomb, J. D.; Que, L. *Science*, **1997**, *275*, 515-518.
- ²⁹ Lee, Y. M. *et al. J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 10668–10670.
- ³⁰ Zang, Y.; Dong, Y.; Que, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 3653-3654.
- ³¹ Zang, Y.; Dong, Y.; Que, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 1169-1170.
- ³² Dauer, D.; Stalke, D. *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 14432-14439.
- ³³ Dobrzynska, D. *et al. J. Mol. Struct.* **2010**, *973*, 62–68.
- ³⁴ Chai, C. L. L.; Armarengo, W. L. F. (2003), *Purification of laboratory chemicals*, Quinta edición, Butterwoeth-Heinemann.