

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE QUÍMICA

**ACOPLAMIENTO OXIDATIVO 2,6-DIMETILFENOL
UTILIZANDO COMPUESTOS DE COORDINACIÓN
DINUCLEARES DE Cu(II) COMO CATALIZADORES**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO

PRESENTA:

ALAN ULISES MENDIETA MARTÍNEZ



MÉXICO, D.F.

AÑO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesora: Laura María Gasque Silva
VOCAL: Profesora: Erika Martin Arrieta
SECRETARIO: Profesor: Blas Flores Pérez
1er. SUPLENTE: Profesora: Claudia Paola Gómez Tagle Chávez
2° SUPLENTE: Profesora: Nuria Esturau Escofet

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Laboratorio 216, Departamento de Química inorgánica y Nuclear, División de Estudios de Posgrado, Edificio B
Facultad de Química, U.N.A.M

ASESORA

SUPERVISOR TÉCNICO

Dra. Laura María Gasque Silva

Dra. Nuria Esturau Escofet

SUSTENTANTE

Alan Ulises Mendieta Martínez

Índice	I
Abreviaturas y símbolo	II
Introducción	1
Capítulo 1. Antecedentes	3
1.1 Química de coordinación del cobre	3
1.2 Cobre presente en los sistemas biológicos	4
1.2.1 Clasificación de las enzimas de cobre	6
1.3 Química Biomimética	9
1.3.1 Catálisis biomimética	10
1.3.2 Modelos biomiméticos de cobre	11
1.4 Trabajo en el grupo de investigación.	13
1.5 Acoplamiento oxidativo de fenoles	17
1.5.1 Acoplamiento oxidativo de 2,6-Dimetilfenol	18
Capítulo 2. Objetivos e hipótesis.	21
Capítulo 3. Resultados y discusión.	22
3.1 Síntesis y caracterización de los ligantes.	22
3.1.1 Ligante <i>dihe</i>	22
3.1.2 Ligante <i>dihp</i>	24
3.2 Síntesis y caracterización de la 3,3', 5,5'-tetrametil-4,4'-difenoquinona	27
3.3 Catalizadores en disolución	31
3.4 Reactividad del DMP en los medios acetonitrilo y acetonitrilo/agua	34
3.4.1 Reactividad en el medio acetonitrilo/agua	35
3.4.2 Reactividad en el medio acetonitrilo	56
Capítulo 4. Conclusiones	68
Capítulo 5. Parte experimental	69
5.1 Equipo y reactivos	69
5.2 Síntesis	70
5.2.1 Síntesis de <i>dihe</i>	70
5.2.2 Síntesis de <i>dihp</i>	70
5.2.3 Síntesis de la 3,3', 5,5'-tetrametil-4,4'-difenoquinona	71
5.3 Preparación de los catalizadores en disolución	71
5.4 Reactividad del DMP en acetonitrilo y acetonitrilo/agua	71
5.4.1 Reactividad en acetonitrilo/agua	72
5.4.2 Reactividad en acetonitrilo	72
Capítulo 6. Referencias	73

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

dihe: 2,8-dimetil-5,11-di-(hidroxietil)-1,4,5,6,7,10,11,12-octahidroimidazo[4,5h]-imidazo[4,5c][1,6]diazecina.

dihp: 2,8-dimetil-5,11-di-(hidroxipropil)-1,4,5,6,7,10,11,12-octahidroimidazo[4,5h]-imidazo[4,5c][1,6]diazecina

DMP: 2,6-Dimetilfenol

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

RPE: Resonancia Paramagnética electrónica

PPE: poli (2,6-dimetil-1,4-fenilenéter)

TMBD: 3,3',5,5'-tetrametil-bifenil-4,4'-diol

DPQ: 3,3',5,5'-tetrametil-4,4'-difenoquinona

MeCN: Acetonitrilo

MeOH: Metanol

DTBC: 3,5-di-tert-butilcatecol

DTBQ: 3,5-di-tert-butilquinona

DTBF: 2,6-di-*terc*-butilfenol

Dt-BEDA: 2,6-di-*terc*-butiletildimina

D-FEDA: 2,6-difeniletildiamina

D-CEDA: 2,6-diciclohexiletildiamina

D-MEDA: 2,6-2,6-dimetiletildiamina

INTRODUCCIÓN

Hace mucho tiempo que se estableció la división convencional de los compuestos químicos en orgánicos e inorgánicos. Los elementos carbono, hidrógeno, oxígeno, nitrógeno y azufre son los que se encuentran en altas cantidades en los organismos vivos, razón por la que la mayor parte de las sustancias en las que intervienen se consideran compuestos orgánicos. Las sustancias que contienen otros elementos diferentes, se agrupan dentro de los llamados compuestos inorgánicos. Este tratamiento ha dado lugar a la idea errónea de que los elementos y compuestos inorgánicos no son muy importantes para los organismos vivos. Lentamente se fue tomando conciencia de que muchos sistemas inorgánicos, presentes solo como trazas, son totalmente esenciales para los seres vivos y que sin ellos la vida no sería de ninguna manera tal como la conocemos [2].

Diversos metales de transición como hierro, níquel, cobalto, cobre, manganeso, zinc, molibdeno, se encuentran en los seres vivos formando parte de un numeroso grupo de proteínas conocidas como metaloproteínas, que constituyen el dominio de la química bioinorgánica. El creciente conocimiento de las metaloproteínas ha permitido establecer toda una serie y variedad de funciones (claramente dependientes de las características de los elementos involucrados) como:

- 1) Funciones estructurales.
- 2) Activación y transporte de oxígeno.
- 3) Transporte de electrones.
- 4) Funciones catalíticas en procesos rédox.
- 5) Funciones catalíticas en reacciones ácido – base.

Entre los metales que pertenecen a la primera serie de transición y que desempeñan funciones biológicas se encuentran el hierro, zinc y cobre formando parte de las metaloenzimas. Las metaloenzimas son enzimas que en su estructura contienen uno o más iones metálicos y son de suma importancia ya que catalizan de diversos procesos biológicos, donde el ion metálico juega un papel muy importante como sitio activo [1,2].

Entre las metaloenzimas que realizan funciones catalíticas se encuentran aquellas en el que cobre forma parte de su sitio activo. La actividad de estas enzimas siempre está asociada a reacciones de transferencia de electrones, debido a las propiedades rédox que posee el metal. Algunos ejemplos de estas metaloenzimas de cobre son la catecol oxidasa y la tirosinasa.

Debido a que las metaloenzimas son macromoléculas complejas, su estudio tiene un alto grado de dificultad y para poder ayudar a entender la forma en que las metaloenzimas catalizan reacciones, saber cómo lo hacen y a qué se debe su efectividad, se modelan compuestos de bajo peso molecular que simulan algunas de las características y propiedades de sus centros activos.

En la gran mayoría de las metaloenzimas de cobre, en el sitio activo se encuentra el metal coordinado a residuos imidazólicos de histidina, por lo que la mayoría de los sistemas que se han propuesto como modelos, los ligantes contienen átomos de nitrógeno heteroaromáticos. En nuestro grupo de investigación se han sintetizado y caracterizado una importante colección de ligantes derivados de imidazol y sus correspondientes complejos de cobre [3,4].

De igual manera, se ha probado la actividad catecolasa en muchos de ellos, y se ha encontrado que presentan una actividad superior a muchos de los sistemas descritos en la literatura. Ante esta importante actividad surgió la idea de explorar la reactividad de esta serie de complejos dinucleares de cobre (II) frente a los fenoles.

Los fenoles pueden llevar acabo reacciones de *acoplamiento oxidativo*. Este tipo de reacciones consisten en la formación de enlaces C-C o C-O entre anillos aromáticos. En las reacciones de acoplamiento oxidativo de fenoles. El fenol sin ningún sustituyente puede formar enlaces en las posiciones *orto* y *para* del anillo aromático. Ante la reactividad en dichas posiciones surgen los problemas de selectividad ya que pueden obtenerse una mezcla de productos. La existencia de sustituyentes en las posiciones *orto* y *para* del anillo aromático del fenol determinaran si se obtiene un solo producto con altos rendimientos o una mezcla de varios productos [5].

El DMP es un fenol que tiene sustituidas las posiciones orto del anillo aromático permitiendo que la reactividad solo se presente en la posición *para*. A partir del 2,6-dimetilfenol se pueden obtener dos productos de acoplamiento oxidativo: la 3,3', 5,5'-tetrametil-4,4-difenoquinona como producto de acoplamiento C-C y el poli(2,6-dimetil-1,4-fenilén éter) producto de acoplamiento C-O [6]. Las condiciones de reacción para obtener selectivamente uno con respecto al otro son variables. Las reacciones pueden llevarse a cabo esquiométricamente por diversos agentes oxidantes o ser catalizadas por complejos dinucleares de Cu(II) en el que el agente oxidante es el O₂.

Este trabajo se enfoca en comparar la reactividad del 2,6-dimetilfenol frente a dos diferentes catalizadores en las mismas condiciones de reacción pero en dos distintos medios acetonitrilo y acetonitrilo/agua, para evaluar si la presencia de agua hace diferencia en la actividad catalítica de los complejos. Los catalizadores son complejos dinucleares de Cu(II), [Cu₂dihe]⁴⁺ y [Cu₂dihp]⁴⁺ estudiados por el grupo de investigación [3,4]. Estos dos complejos en particular presentan una importante actividad catecolasa comparado con otros complejos obtenidos por el grupo de investigación, por lo que en este trabajo también se estudia si son capaces de presentar una importante actividad en la reacción de acoplamiento del 2,6-dimetilfenol. Los productos obtenidos de las reacciones catalíticas fueron caracterizados por resonancia magnética nuclear de ¹H y ¹³C o por espectroscopia UV-Vis.

Capítulo 1

ANTECEDENTES

1.1 Química de coordinación del Cobre

El cobre ocupa el 25avo lugar en abundancia con 68ppm en la corteza terrestre y suele presentarse en ésta en sulfuros, óxidos, carbonatos, etc. Este metal presenta una configuración electrónica $[\text{Ar}] 3d^{10} 4s^1$ y es un elemento que pertenece a los metales de transición ubicándose en la primera serie del bloque “d”; puede presentar distintos estados de oxidación y sus iones forman fácilmente complejos, dando lugar a una gran variedad de compuestos de coordinación. Los estados de oxidación del elemento varían desde Cu (0) hasta Cu (III). Los compuestos en los que el cobre se encuentra como Cu (0) y Cu (III) son muy poco comunes, en cambio los estados de oxidación Cu (I) y Cu (II) son los más frecuentes. El Cu (II) es el más estable de ambos en condiciones normales, produciendo numerosos compuestos sencillos de coordinación. La química del Cu (I) es menos extensa, ya que éste se puede oxidar con facilidad a Cu (II).

El Cu (I), $[\text{Ar}] 3d^{10}$, se comporta como un ácido de lewis “blando”. En general el Cu (I) puede formar una amplia variedad de compuestos de coordinación con aniones de haluro pesados (Cl^- , Br^- y I^-), ligantes con P y/o S como átomos donadores. Dichos complejos se pueden obtener por alguno de los siguientes métodos:

- Interacción directa de los ligantes con sales de Cu (I).
- Reducción de los correspondientes compuestos de Cu (II).
- Reducción del Cu^{2+} en presencia del ligante o por acción de éste.

Los complejos que forma el Cu (I) son diamagnéticos lo que hace posible su estudio por RMN, generalmente son incoloros, debido a que no se producen transiciones d-d, pero en algunas ocasiones presentan color rojo o naranja debido a bandas de transferencia de carga. Entre los complejos de Cu (I) el número de coordinación 4 es el más común, siendo la geometría tetraédrica la que predomina sobre la geometría cuadrada, sin embargo los números de coordinación 2 y 3 que corresponden a una geometría lineal y trigonal plana respectivamente, también son posibles aunque no son muy comunes.

El Cu (II), $[\text{Ar}] 3d^9$, se comporta como un ácido de lewis “intermedio”, siendo éste el estado de oxidación más estable, puesto que la mayoría de los compuestos de Cu (I) se oxidan fácilmente a Cu (II), mientras que la oxidación a Cu (III) resulta mucho más difícil. Este catión metálico divalente forma con facilidad complejos con una amplia variedad de ligantes. Los complejos resultantes que se forman con Cu (II) son paramagnéticos y, generalmente de color azul o verde, en algunas

ocasiones pueden presentar color rojo o marrón debido fundamentalmente a bandas de transferencia de carga en su espectro de UV-vis.

Los números de coordinación que predominan en los complejos de Cu (II) son 4, 5 y 6. A diferencia de la mayoría de los iones metálicos de la serie, los complejos de Cu (II) se caracterizan por presentar una variedad de distorsiones con respecto a las geometrías regulares. La geometría más común en los complejos de Cu (II) hexacoordinados es la octaédrica con elongación tetragonal que también es denominada coordinación "4 + 2" en la que hay 4 enlaces cortos y 2 largos. En el caso de los complejos con número de coordinación 5 predomina por un lado la geometría piramidal con base cuadrada con elongación tetragonal unida a una distorsión trigonal en el plano base de la pirámide y por otro, la geometría bipiramidal trigonal, generalmente distorsionada hacia una pirámide base cuadrada.

Por último la geometría asociada a un número de coordinación 4 suele ser tetraédrica comprimida o bien cuadrada, pudiendo presentar una pequeña distorsión tetraédrica [7].

1.2 Cobre presente en los sistemas biológicos

El cobre es un elemento esencial que se encuentra en concentraciones del orden de partes por millón (ppm) en la mayoría de los organismos vivos, siendo el tercer metal de transición más abundante en el cuerpo humano con un valor de 1.7 ppm [8] por detrás de hierro y cinc. La mayor parte del cobre presente en los sistemas biológicos se encuentra formando complejos con numerosas proteínas, donde la coordinación del cobre dentro de la estructura de la metaloproteína juega un rol muy importante en las funciones bioquímicas que ésta desempeña. La geometría, estequiometría y estabilidad que presenta el cobre cuando se enlaza a la proteína son diferentes, ya que depende de la naturaleza de los ligantes y el estado de oxidación del metal; los estados de oxidación Cu (I) y Cu (II) son lo que presentan relevancia biológica [7,9]. Cuando el Cu (I) se encuentra enlazado a la proteína, algunos de los ligantes provienen de residuos de cisteína o metionina de la macromolécula, siendo el azufre el átomo donador. En el caso del Cu (II), que es un ácido "intermedio", el rango de ligantes aumenta, incluyendo átomos de nitrógeno del grupo imidazol de residuos de histidina, grupos carboxilato provenientes de residuos de aspartato y glutamato, átomos de nitrógeno y grupos carbonilo provenientes del esqueleto de la proteína y por último átomos de azufre de cisteína y metionina [9].

El potencial redox del cobre dentro del polipéptido puede ser alterado dependiendo de la naturaleza de los ligantes y la fuerza con la que la cadena polipeptídica controla la geometría de coordinación del centro metálico. Por ejemplo,

el Cu (II) en un entorno geométrico tetraédrico tiende a cambiar su estado de oxidación a Cu (I) y en consecuencia elevar el potencial rédox del metal.

Las metaloproteínas de cobre cubren funciones que están relacionadas fundamentalmente con la transferencia electrónica, catálisis de oxidación de sustratos orgánicos por O₂; transporte, activación y reducción del O₂, además de la reducción de NO₂⁻ y N₂O.

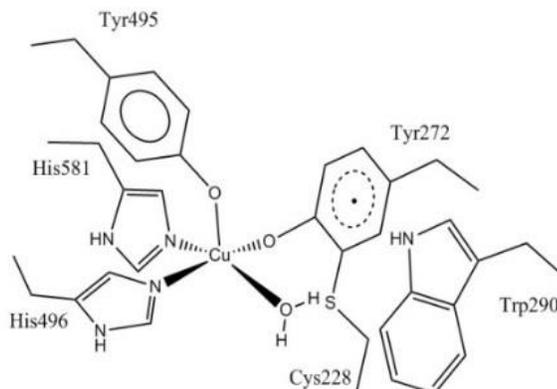


Figura 1.1. Galactosa oxidasa. Entorno del sitio activo de Cu (II) [2].

En la siguiente tabla 1.1 se muestran algunas proteínas de cobre clasificadas según sus propiedades espectroscópicas, junto con el tipo de reacción que realizan, la función biológica que llevan a cabo y su distribución.

Tabla 1.1 Ejemplos de metaloproteínas de cobre [2].

Función	Reacción	Proteína de cobre	Distribución
Transporte de O ₂	$Hc + O_2 \rightleftharpoons [HcO_2]$	Hemocianina	Moluscos y artrópodos
Transporte de electrones	$Cu^I \rightleftharpoons Cu^{II} + e^-$	Plastocianina	Plantas
		Azurina	Bacterias
Oxidasas "azules"	$O_2 \rightarrow 2H_2O$	Lacasa Ascorbato oxidasa	Plantas Plantas
		Ceruloplasmina	Suero humano y animal
Oxidasas "no azules"	$O_2 \rightarrow H_2O_2$	Galactosa oxidasa	Hongos
		Amino oxidasas	Bacterias, levaduras, plantas y animales
Oxidasa terminal	$O_2 \rightarrow 2H_2O$	Citocromo c oxidasa	Bacterias aeróbicas y mitocondrias eucariotas
Monooxigenasas	$O_2 \rightarrow H_2O + \text{sustrato-O}$	Dopamina β -monooxigenasa	Mamíferos
		Tirosinasa	Microorganismos, plantas y animales
Dioxigenasas	$O_2 \rightarrow 2 \text{sustrato-O}$	Quercetinasa	Hongos
Degradación de superóxido	$O_2^- \rightarrow O_2 + O_2^{2-}$	Cu,Zn-Superóxido dismutasa	Citoplasma de células eucariotas
Funciones del ciclo del nitrógeno	$NO_2^- \rightarrow NO + H_2O$	Nitrito reductasa	Bacterias desnitrificantes
	$N_2O \rightarrow N_2 + H_2O$	N ₂ O reductasa	Bacterias desnitrificantes.

1.2.1 Clasificación de las enzimas de cobre

Las enzimas de cobre se han clasificado en función de las características espectroscópicas y magnéticas de los centros metálicos, las cuales reflejan la estructura electrónica y geométrica del centro activo de la metaloenzima. Se han identificado tres tipos de metaloenzimas de cobre, a partir de datos experimentales: **Tipo I, Tipo II y Tipo III**. Estos centros metálicos desempeñan misiones importantes para el buen funcionamiento de las enzimas.

- **Cobre Tipo I o "proteínas azules"**: Este tipo de enzimas se distinguen por tener solo un centro metálico de Cu (II) en su sitio activo; su esfera de coordinación está compuesta por dos átomos de nitrógeno de grupos de imidazol provenientes de histidinas, un átomo de azufre del tiolato de una

cisteína y otro del tioéter de una metionina. El cobre de este tipo presenta una geometría tetraédrica altamente distorsionada, responsable de darle la coloración **azul intensa**, color que caracteriza a las enzimas de este tipo. Todas estas proteínas muestran una banda de absorción intensa característico en la zona del rojo (625 – 588 nm) de su espectro visible causado por la transferencia de carga ligante – metal S (Cisteína) → Cu (II) con un coeficiente de extinción molar $\epsilon \approx 3000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. El centro metálico de este tipo de enzimas es paramagnético. Los espectros de RPE de estas metaloenzimas presentan un valor muy pequeño de la constante de desdoblamiento hiperfino ($A // = 30 - 70 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$), en comparación con la de los complejos ordinarios de Cu (II) ($A // = 120 - 220 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$) como $[\text{Cu}(\text{acac})_2]$ y $[\text{Cu}(\text{bipy})]^{2+}$ [2].

Otra característica importante de las proteínas azules es el de sus potenciales rédox relativamente elevados para el par Cu(II) /Cu(I) (0.3 - 0.8 V), que se asocia a los enlaces de Cu - S y además a la asimetría de su estructura. Algunos ejemplos de este tipo de enzimas son: plastocianina, azurina y estelacianina.

- **Enzimas del tipo II o “cobre normal”**: Las enzimas de este tipo consisten en un centro mononuclear de Cu (II). En algunas de estas metaloenzimas, la esfera de coordinación del cobre contiene cuatro ligantes con nitrógeno y/o oxígeno como átomos donadores, en una geometría cuadrada o tetraédrica distorsionada. Las propiedades espectroscópicas UV-Vis que presentan son típicas de complejos de Cu (II) con una coordinación tetragonal. Sus espectros de UV-Vis no muestran una absorción considerable ya que por lo regular no presentan bandas de transferencia de carga pero presentan un débil color azul debido a las transiciones d-d del único ion Cu (II) presente en la enzima. En el caso de RPE de igual manera presentan características típicas de complejos de Cu (II) con una coordinación tetragonal.

Algunos ejemplos de este tipo de enzimas son encontradas en diferentes oxidasas (galactosa oxidasa) y oxigenasas (dopamina- β -hidroxilasa y fenilalanina hidroxilasa).

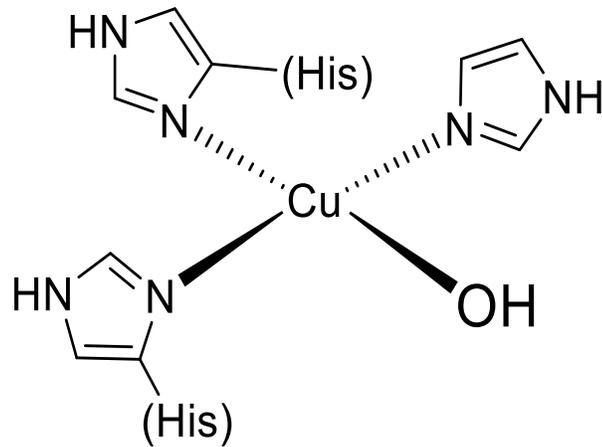


Figura 1.2 Entorno de coordinación del centro metálico en una enzima tipo II.

- **Enzimas del tipo III.** Tienen un centro dinuclear de cobre (II) con un fuerte acoplamiento antiferromagnético, haciéndolo un sistema diamagnético, por lo que no permite su detección en RPE. Este acoplamiento antiferromagnético se debe a que los dos sitios se mantienen en contacto a través de una interacción directa Cu(II)- Cu(II) o mediante uno o más ligantes puente. Otra de las características de estas enzimas es que en su espectro de UV-Vis presentan una banda de absorción intensa aproximadamente en 330 nm. [1,2]. La hemocianina, tirosinasa y la **catecol oxidasa** son ejemplos de enzimas tipo III.

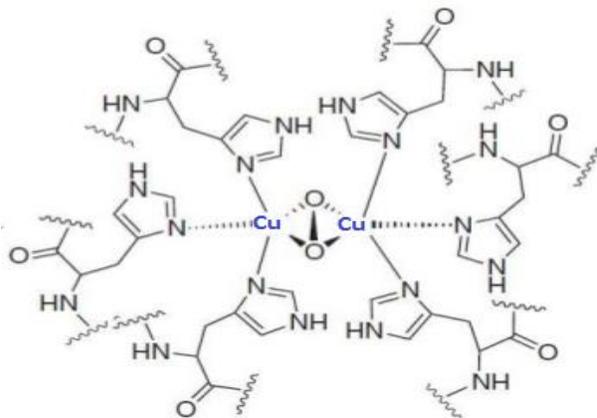


Figura 1.3. Hemocianina. Entorno de coordinación de Cu (II) [16].

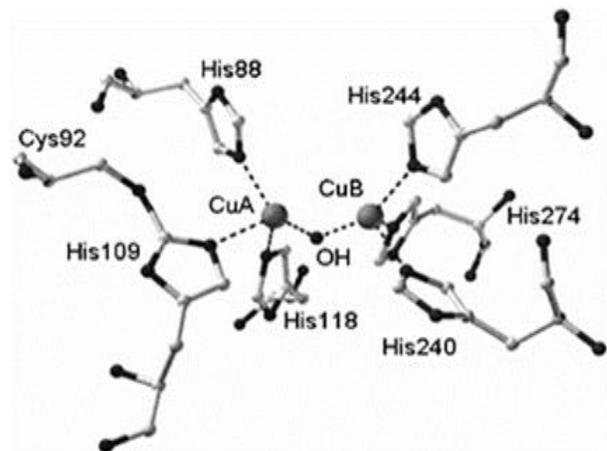


Figura 1.4. Sitio activo de la Catecolasa [10].

- **Enzimas con centro trinuclear.** La reactividad característica de estas enzimas es la oxidación de 4 equivalentes de sustrato acoplados a la reducción de O_2 a H_2O . El centro trinuclear está constituido por cobre tipo II

y III, su entorno lo conforman un total de 8 histidinas subdivididas en 6 y 2. El centro tipo III por 6, 3 por cada centro de Cu(II) y 2 por el centro tipo II. Estas enzimas contienen por lo menos un centro tipo I que es de vital importancia para su actividad catalítica. La Lacasa, Ascorbato oxidasa y la ceruloplasmina son ejemplos de enzimas que contienen centros trinucleares de Cu(II).

En los últimos años ha resultado insuficiente esta clasificación por lo que se ha tenido que ampliar para incluir otros tipos de centros, como el centro dinuclear de valencia mixta denominado Cobre tipo Cu_A, además del centro de la metalotioneína de cobre [Cu-MT].

1.3 Química biomimética

La información que proporciona la química hacia la biología nos ayuda a comprender cómo es el funcionamiento de los sistemas biológicos; además suministra muchas de las herramientas necesarias para explorar y entender a los sistemas biológicos. Sin embargo, hay otras maneras en el que la información de la biología fluye hacia la química. Esto inspira a una nueva química basada en los principios usados por la naturaleza, un nuevo campo que se ha denominado **Química biomimética**. Esta área refleja una actividad que los seres humanos han perseguido durante mucho tiempo: inventar cosas nuevas inspiradas en lo que hace la naturaleza [11,13].

El término de química biomimética se usó por primera vez en 1972 para describir la química que se inspira en los procesos biológicos. Se podría limitar la definición de biomimético a la imitación de los procesos biológicos, por esta razón se prefiere utilizar el término de “bio-inspirado” [11,12].

El campo de la Química biomimética es muy grande, tan grande como la bioquímica en sí. Esta nueva área cubre una extensa gama de temas de investigación como:

- Modelos abióticos de los sitios activos de las enzimas.
- Modelos de los procesos biológicos tales como: fotosíntesis, transferencia de electrones de largo alcance, auto ensamblaje y replicación, compartimentación (reacciones en interfaces líquido – líquido, medios micro heterogéneos como micelas, microemulsiones, vesículas y membranas).
- Modelos abióticos para el transporte de iones.
- Síntesis orgánica inspirada en la biosíntesis.

El diseño de los modelos abióticos es de gran ayuda para: elucidar estructuras de biomoléculas (enzimas) que son desconocidas o que son parcialmente conocidas, elucidar mecanismos biológicos de alto grado de dificultad y sintetizar nuevos catalizadores para usarse en la síntesis química. También en

este campo se pueden derivar nuevos catalizadores para su uso en síntesis, nuevos nutrientes para agroquímica, síntesis de nuevos fármacos y más herramientas para estudiar los sistemas biológicos [14].

También hay que destacar que la química biomimética no solo en la biología, sino que también puede ser un enfoque conceptual para solucionar problemas químicos.

1.3.1 Catálisis biomimética

El desarrollo de la catálisis biomimética ha sido durante mucho tiempo un desafío para la catálisis y parte del área de la química orgánica bioinspirada, teniendo un progreso significativo en los recientes años. La catálisis biomimética generalmente se refiere a la catálisis química que imita las propiedades de los sistemas enzimáticos [13].

Debido a su actividad, las enzimas ya se utilizan directamente en una variedad de aplicaciones como en la síntesis de compuestos de uso farmacéutico como la producción de L-aminoácidos con la ayuda de la enzima L-aminoacilasa, o en la biorremediación de contaminación por ejemplo algunas peroxidasas (de rábano picante, manganeso y lignina) que se utilizan en el tratamiento de aguas residuales. Un enfoque complementario para explotar las características de las enzimas, es desarrollar compuestos sintéticos que imiten las propiedades catalíticas de las enzimas. Imitar características deseables de las enzimas es el objetivo fundamental de la catálisis biomimética. La clave para desarrollar con éxito un catalizador biomimético, es una comprensión precisa y detallada de las propiedades químicas y físicas que dan lugar a la función enzimática para ser imitado, en consecuencia, el campo es bastante interdisciplinario y opera en la interface de la orgánica, la inorgánica y la bioquímica. En el desarrollo del catalizador biomimético, muchos se centran en imitar algún principio de la función enzimática como la unión selectiva de sustrato o directamente el modelado de la estructura del sitio activo de la enzima deseada [15].

Debido a que las enzimas son estructuras muy complejas y además pueden catalizar reacciones que no pueden ser reproducibles a nivel de laboratorio, el desarrollo de los catalizadores biomiméticos puede hacer que dichas transformaciones sean más accesibles. Sin embargo, incluso en los casos en los que ya se conocen rutas más viables para una reacción, los catalizadores biomiméticos siguen siendo un destino atractivo porque muchas de las cualidades de las enzimas se empalman bien con los principios de la química verde (condiciones suaves de reacción, alta selectividad y alta actividad catalítica) y sostenible [13,15].

1.3.2 Sistemas modelo de los sitios activos de metaloenzimas de cobre

Una interesante área bastante activa de investigación en catálisis biomimética es la de reacciones de oxidación con O_2 . De hecho, la oxidación controlada de los enlaces C-H es uno de los procesos más desafiantes y difíciles de la química orgánica, generalmente se requieren cantidades estequiométricas de sales de metales de transición pesados y tóxicos o catalizadores muy costosos que contengan metales de transición tales como paladio o rodio [15].

El cobre desempeña un papel muy importante en las metaloenzimas que realizan la unión, activación y procesos de reducción del O_2 . Por lo que el estudio de estas enzimas es de gran interés debido al importante papel que desempeñan en los sistemas vivos. El estudio de estas macromoléculas ha tenido un alto grado de dificultad por el tamaño y complejidad de la estructura que presentan. Por esta razón se han sintetizado sistemas modelo de bajo peso molecular, basándose en evidencias espectroscópicas y en la función de los sitios activos de las metaloenzimas.

Hay que diseñar modelos para poder estudiar la estructura y el funcionamiento de la metaloenzima:

- **Modelos estructurales:** Este tipo de modelos para los sitios activos de las metaloenzimas puede servir de gran ayuda para poder determinar la estructura molecular del sitio activo. El diseño de estos modelos parte de datos parciales espectroscópicos del sistema modelo y de la propia enzima. La comparación de datos espectroscópicos obtenidos del modelo y de la enzima si son semejantes hará posible proponer una estructura del sitio activo por comparación. Una gran cantidad de estructuras ha sido establecida por este enfoque, y ha sido confirmado por determinaciones estructurales cristalográficas.

Este tipo de modelos también pueden ser modelos funcionales. Imitando la estructura del sitio activo de la enzima pueden conducir a modelos que exhiben la función catalítica de la enzima. Además son herramientas para los estudios relativos al mecanismo enzimático; a menudo algunas especies intermedias que están involucradas para un ciclo catalítico enzimático, que pueden ser caracterizadas. Los modelos para estos productos intermedios de reacción pueden ser pasos importantes para la comprensión del proceso enzimático.

- **Modelos funcionales:** los modelos funcionales en el caso de las metaloenzimas que involucran procesos redox, pueden comenzar desde la estructura conocida, parcialmente conocida o desconocida del sitio activo de la enzima. La estequiometría de la reacción catalizada y los productos de la reacción son las únicas características que tienen que ser conocidas [14].

En la mayoría de las metaloenzimas de cobre, éste se encuentra enlazado a residuos imidazólicos de histidina. Los sistemas que se han propuesto como modelos, contienen átomos de nitrógeno heteroaromáticos coordinados. En gran mayoría de enzimas, se requiere la presencia de al menos 2 átomos de cobre que interactúen entre sí para que presenten actividad catalítica, gran parte de los modelos propuestos involucran complejos dinucleares, los cuales son importantes debido a las propiedades redox que presentan como catalizadores en los procesos que involucran transferencia de electrones. En la figura 1.5 se muestran algunos sistemas modelo dinucleares de Cu(II) que presentan actividad catecolasa (oxidación de catecoles) [16].

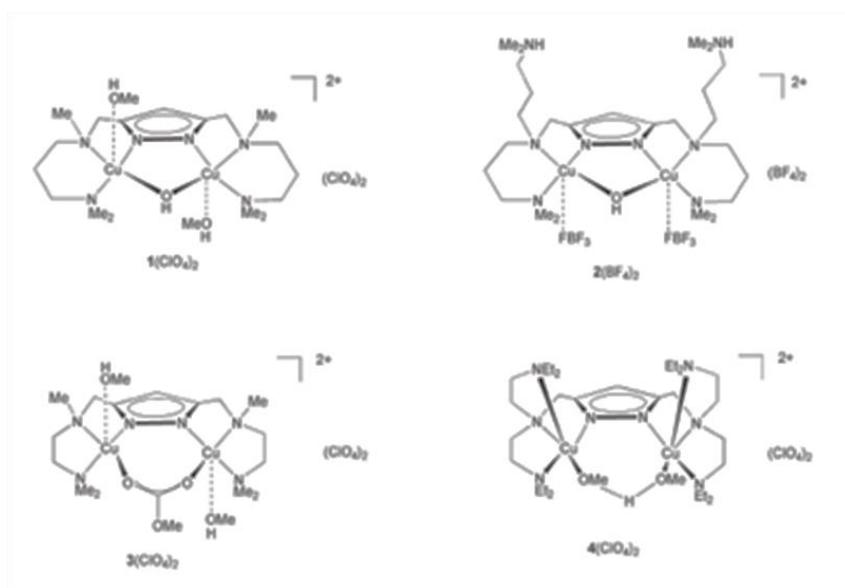


Figura 1.5. Catalizadores dinucleares de Cu(II) que presenta actividad catecolasa [17].

Se propone que un buen sistema para modelar proteínas de cobre tipo (III) deben cumplir las siguientes características:

- El Cu debe estar coordinado a algún ligante donador por nitrógeno.
- Los ligantes debe ser capaz de estabilizar al cobre en sus dos estados de oxidación.
- Los debe ser capaz de mantener a los dos iones de cobre a una distancia de 3 a 5 Å y mantener este arreglo en disolución.
- El ligante debe coordinar a los iones metálicos con una constante de estabilidad alta, dejando por lo menos un sitio vacante en cada núcleo para poder llevar a cabo las funciones catalíticas.

1.4 Trabajo en el grupo de investigación

En el grupo de investigación se han estudiado las propiedades estructurales, espectroscópicas y catalíticas de una importante colección de sistemas bioinspirados de bajo peso molecular, *complejos dinucleares de Cu (II)*, que presentan actividad catecolasa.

La catecolasa o catecol oxidasa es una metaloenzima que tiene como función la oxidación de diversos *orto*-di fenoles a sus respectivas *orto*-benzoquinonas de manera eficiente. La enzima es aislada de algunas frutas y vegetales (papa, manzana, entre otras). El sitio activo de esta enzima se compone estructuralmente en su estado nativo, por dos átomos de cobre (II); cada uno de ellos se encuentra coordinado a tres histidinas, separados entre sí por una distancia de 2.9 Å, y además unidos por un puente hidroxilo favoreciendo un acoplamiento anti-ferromagnético fuerte, debido a la comunicación de los dos átomos de cobre (II) observar figura 1.4.

Los compuestos obtenidos en el grupo de trabajo son complejos dinucleares con ligantes derivados de imidazol, que a pesar de no ser buenos modelos estructurales de la catecol oxidasa, presentan actividad catecolasa importante. Los ligantes se sintetizan por medio de la reacción de Mannich, que involucra en términos generales la formación de enlaces entre carbono de un aldehído, un átomo que actúe como nucleófilo y una amina primaria o secundaria; esta reacción se puede llevar a cabo en medio ácido o en medio básico.

Particularmente, en el grupo de trabajo la síntesis de los ligantes se lleva a cabo utilizando formaldehído, una amina primaria o algún aminoácido y 2-metilimidazol como nucleófilo. La reacción se lleva a cabo en medio básico para lograr la adición del formaldehído en las posiciones 4 y 5 del anillo imidazólico. Bajo estas condiciones se han obtenido dos diferentes familias de ligantes: abiertos y cerrados.

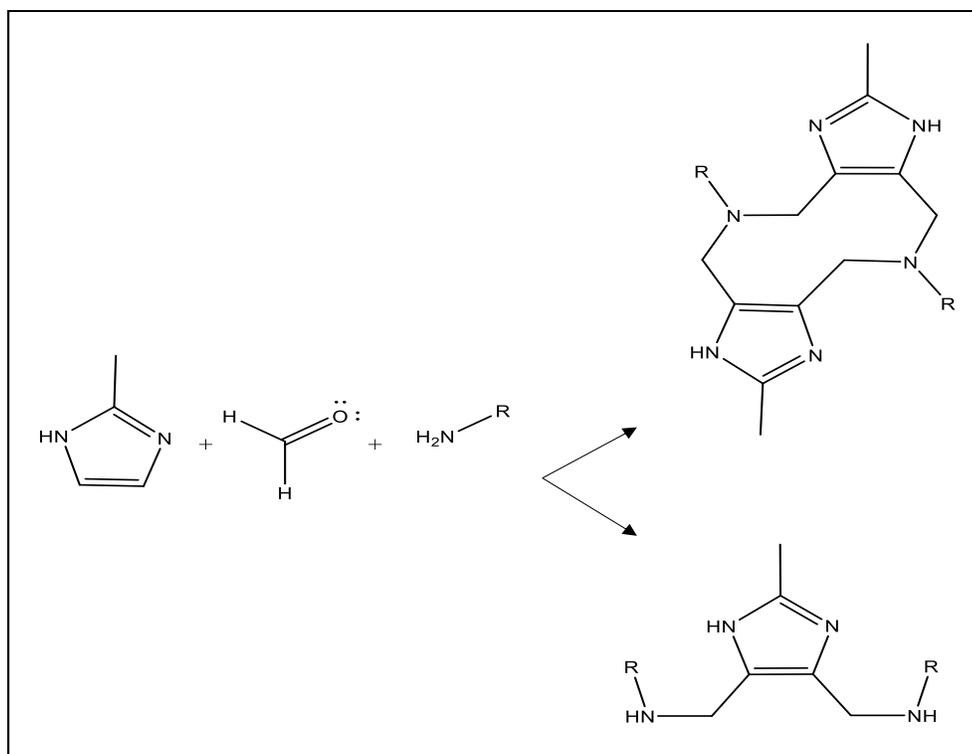


Figura 1.6. Síntesis de ligantes abiertos y cerrados por medio de la reacción de Mannich.

La reacción se lleva a cabo en medio acuoso, a pH=12. Entre la colección de ligantes obtenidos en el grupo de trabajo, se tienen ligantes tipo abierto sólo cuando se utiliza como amina primaria a un aminoácido como alanina, leucina, valina, metionina y fenilalanina.

Los ligantes cerrados se caracterizan por formar un anillo de diazocina (anillo de 10 miembros con 2 átomos de nitrógeno y 8 átomos de carbono) producto de una doble reacción de Mannich. En estos ligantes existen dos sitios de coordinación equivalentes. La variable entre los diferentes ligantes cerrados es la amina primaria que forma parte del anillo de diez miembros. Esta amina puede ser propilamina, *N,N*-dimetiletilendiamina, *N,N*-dimetilpropilendiamina [18,19], glicina [20], 2-(aminometil)-piridina [21], 2-(2-aminoetil)-piridina, etanolamina [3] y propanolamina [4].

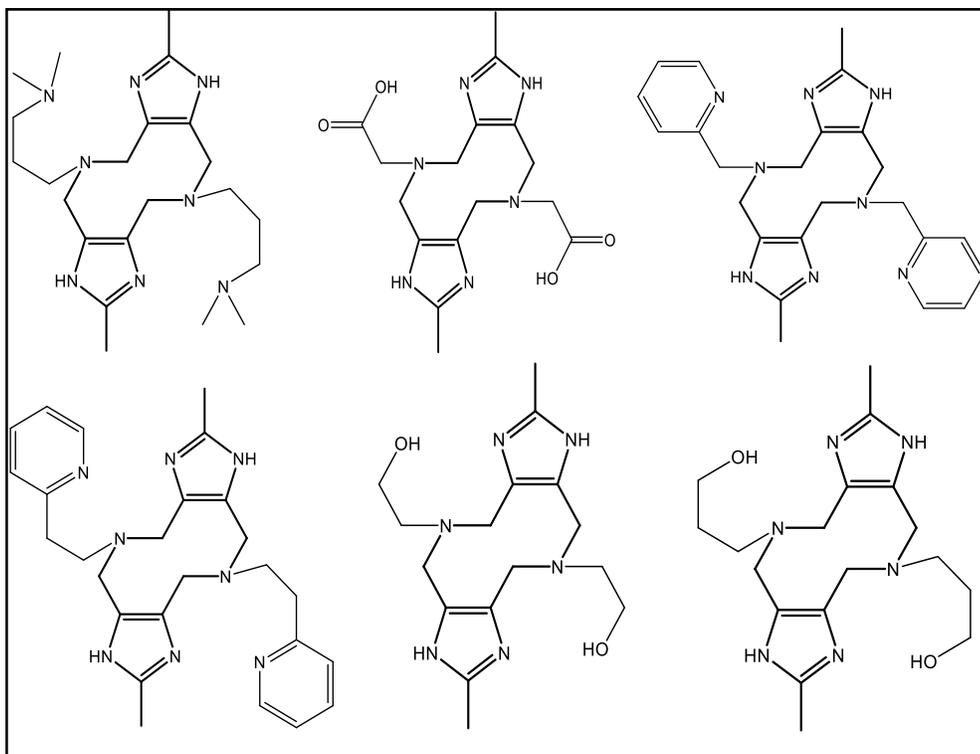


Figura 1.7. Ligantes cerrados obtenidos en el grupo de trabajo.

En los ligantes abiertos, dos aminas primarias se adicionan a un solo anillo imidazólico. Estos ligantes se han obtenido a partir solo de L-aminoácidos: alanina [22], leucina [23,24], fenilalanina [24,25], metionina [24] y valina. En el entorno de coordinación de los ligantes abiertos también se encuentran dos sitios de coordinación tridentados.

Posteriormente se han obtenido los correspondientes complejos dinucleares de Cu(II), con distintas sales de Cu(II). Para todos ellos se han determinado tanto las constantes de acidez de los ligantes como las constantes de formación de los complejos y con estos datos se han podido realizar gráficas de abundancia de las diferentes especies involucradas. Se sabe entonces que los complejos dinucleares se forman de manera cuantitativa al mezclar estequiométricamente dos equivalentes de una sal de Cu(II) y un equivalente de ligante. Por otro lado, se ha podido determinar la estructura cristalina de la mayoría de estos complejos por difracción de rayos X. Una de las características que comparten los complejos de los ligantes cerrados es que la distancia Cu-Cu es mayor a 7Å; este valor es muy grande en comparación con la distancia que se presenta en la propia enzima y en otros sistemas modelo. Pero aun así, todos los compuestos modelo obtenidos por el grupo de trabajo han presentado una importante actividad catecolasa.

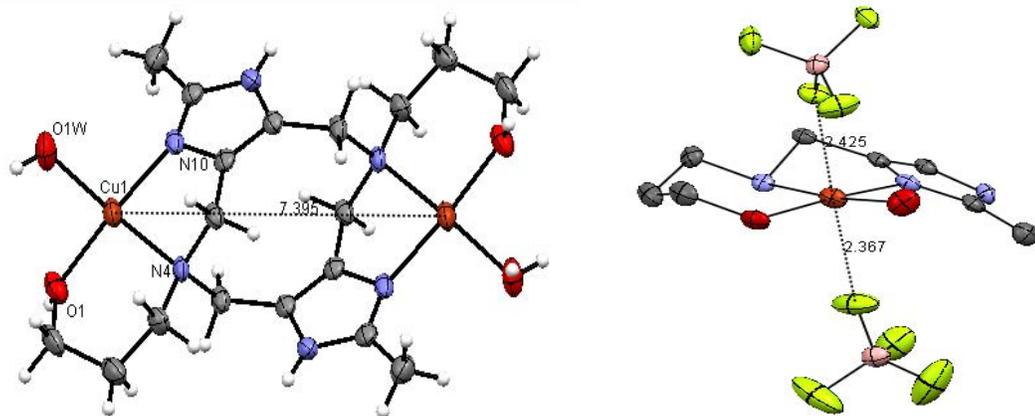


Figura 1.8. Estructura de $[Cu_2dihp(H_2O)_2](BF_4)_4$ obtenida mediante difracción de rayos X. A la derecha entorno de coordinación de un ion de cobre(II) en el cristal [4].

En años recientes se han publicado trabajos que muestran que muchos compuestos de coordinación de cobre con muy diversas características, presentan actividad catecolasa, que puede evaluarse mediante estudios cinéticos de la reacción de oxidación del sustrato modelo 3,5-di-*tert*-butilcatecol (DTBC) a 3,5-di-*tert*-butilquinona (DTBQ). Estos estudios motivaron la exploración de la actividad de los compuestos estudiados en el grupo de trabajo como catalizadores para esta reacción. Se ha estudiado la actividad catalítica de todos los complejos dinucleares de la Figura 1.7, encontrándose que los complejos derivados de los últimos dos ligantes, presentan la mayor actividad. En estudios mecanísticos para esta reacción, [26] se demostró que durante el ciclo catalítico los iones de Cu(II) se reducen a Cu(I) al reaccionar con el DTBC, reoxidándose con el oxígeno ambiental formando de nuevo Cu(II) y ion superóxido. Este ion superóxido dismuta a ion peróxido y oxígeno molecular. El primer paso de la oxidación del DTBC es la formación de un radical semiquinona, que dismuta para dar una molécula de quinona y una de DTBC.

1.5 Acoplamiento oxidativo de fenoles

Las oxidaciones aeróbicas son importantes para la industria química debido a la abundancia de oxígeno molecular. A pesar del gran crecimiento de las oxidaciones aeróbicas en el campo, su aplicación en fenoles sigue en desarrollo debido a problemas de selectividad obteniéndose una mezcla de productos.

Hay una importante colección de agentes oxidantes (AgO_2 , $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, FeCl_3), entre ellos el O_2 , que transforman a los fenoles en compuestos donde se generan enlaces entre anillos aromáticos. Las reacciones de oxidación que dan lugar a la formación de enlaces carbono – carbono o a enlaces carbono-oxígeno se denominan reacciones de **acoplamiento oxidativo** [5].

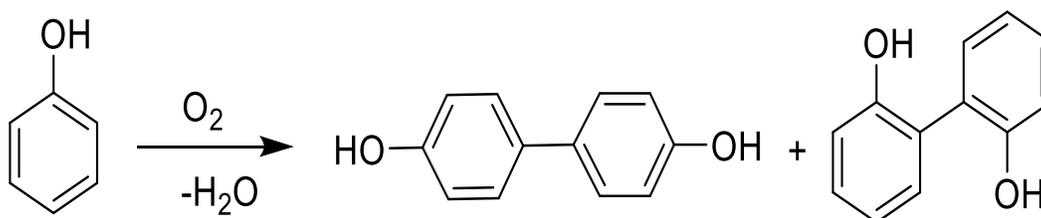


Figura 1.9. Productos de acoplamiento oxidativo del fenol.

En el proceso de acoplamiento oxidativo la reacción se inicia con la eliminación o pérdida de un átomo de hidrógeno del fenol para después propiciar la formación de un radical. Normalmente esto requiere la desprotonación del fenol por un medio básico en la reacción y después la separación de un electrón del ion fenolato por el agente oxidante. El radical de tipo fenoxi que se estabiliza por la deslocalización del electrón desapareado en las posiciones *orto* y *para* del anillo aromático, para posteriormente conducir a los productos de acoplamiento [5,16].

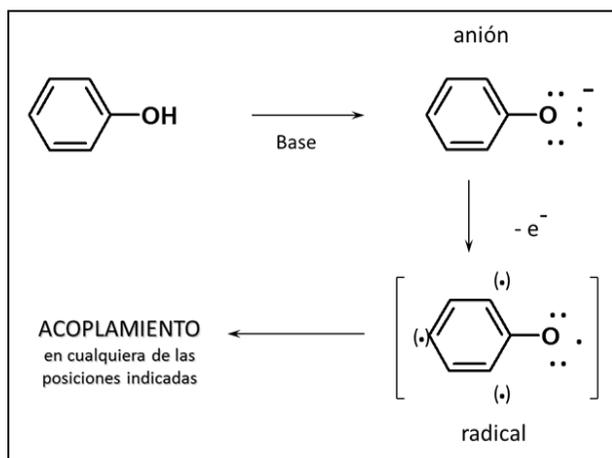


Figura 1.10. Proceso de obtención de productos de acoplamiento oxidativo de fenoles.

Las reacciones de acoplamiento oxidativo de fenoles mediante este proceso solamente pueden ser útiles sintéticamente cuando algunas posiciones del anillo aromático están bloqueadas por sustituyentes de tal manera que se pueda obtener un producto único con un alto rendimiento. Un ejemplo es la oxidación, en medio básico y presencia de oxígeno, del 2,6-di-terc-butilfenol:

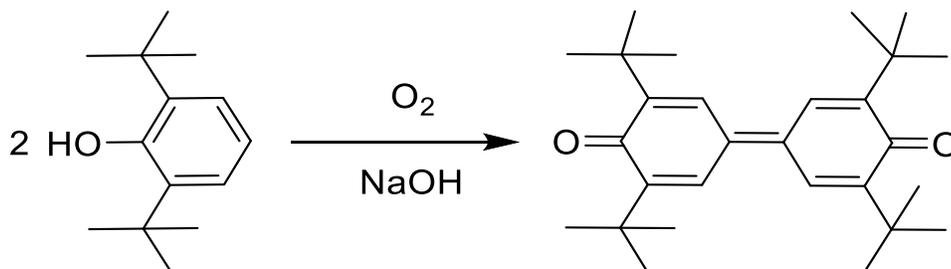


Figura 1.11. Obtención del producto de acoplamiento C-C del 2,6-di-terc-butilfenol.

En esta reacción el oxígeno actúa como agente oxidante en dos etapas: primero formando el radical fenoxi y en la segunda elimina átomos de hidrógeno del intermediario de acoplamiento oxidándolo a la quinona correspondiente con un rendimiento del 98%.

1.5.1 Acoplamiento oxidativo del 2,6-dimetilfenol

La polimerización oxidativa de 2,6-dimetilfenol (DMP) catalizada por complejos de cobre con aminas fue descubierta por primera vez en el año de 1959 utilizando un complejo de CuCl-piridina como catalizador bajo O₂ en disolventes orgánicos como tolueno. Desde entonces, un número de compuestos de coordinación de cobre con ligantes donantes de nitrógeno se han investigado y varios de ellos han demostrado ser catalizadores eficientes en este sistema.

La reacción puede proceder por dos vías distintas: la primera produciendo el PPE mediante acoplamientos C-O. El PPE es un importante termoplástico de ingeniería utilizado en muchas aplicaciones industriales debido a su alta estabilidad térmica, baja absorción de humedad y su resistencia química; su apariencia física es un sólido blanco [27]. Esta vía es altamente favorecida en el caso donde el sistema oxidativo se compone de cantidades catalíticas de una sal de cobre (II), un ligante donador de nitrógeno y una base. La segunda vía es el acoplamiento C-C, que da lugar a la TMBD que posteriormente se oxida espontáneamente a su respectiva quinona DPQ que se caracteriza por ser de color naranja. El proceso de controlar la reacción de acoplamiento C-C en la etapa de TMBD tiene un grado de dificultad. [28, 29,30].

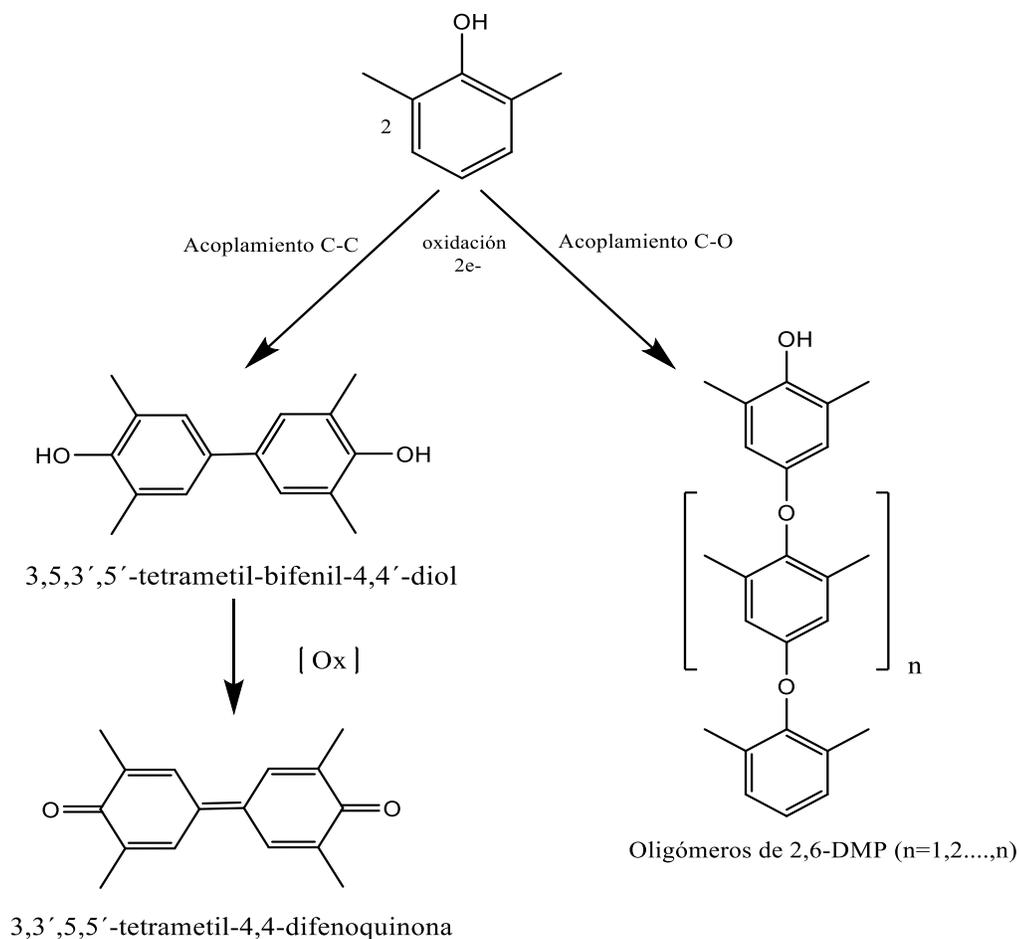


Figura 1.12. Productos de acoplamiento oxidativo de 2,6-Dimetilfenol.

Se ha estudiado la obtención de PPE con distintos complejos mononucleares de Cu(II) con ligantes derivados de etilendiamina y distintas composiciones del medio de reacción, se reporta [32] que el complejo de Cu(II) con Dt-BEDA como ligante en un medio Anisol o tolueno/Alcohol se lleva a cabo la reacción catalítica más eficiente. Los complejos con ligantes con sustituyentes más voluminosos como D-FEDA o D-CEDA no se obtiene producto PPE aislable. El alcohol es necesario para sintetizar polímero de alto peso molecular ($M_n > 10000$). En la siguiente tabla 1.2 se muestran valores reportados [32] de M_n , M_w y PDI del polímero PPE en el medio tolueno/MeOH.

Tabla 1.2. Valores reportados de M_w , M_n e IPD de polímero PPE [32].

Ligante	Tiempo (h)	Rendimiento (%)	M_w	M_n	IPD
Dt-BEDA	0.5	73	104200	24600	4.24
D-FEDA	2	-	-	-	-
D-CEDA	2	-	-	-	-
D-MEDA	2	9	3000	2200	1.36

También se ha estudiado la actividad catalítica en MeCN de complejos mononucleares de Cu(II) con diferentes imidazoles como ligantes, en la obtención de PPE. Se reporta [33] que al usar ligantes como 1-metilimidazol y 1,2-dimetilimidazol presentan %conversión mayores al 99%.

Otros estudios catalíticos de acoplamiento del 2,6-dimetilfenol con O_2 como agente oxidante son la obtención de solo productos de acoplamiento C-C (TMBD y/o DPQ) en diferentes medios (MeOH, MeCN, H_2O , dioxano, acetona, THF e isopropanol). El catalizador es complejo dinuclear de Cu(II) con ligantes que contienen átomos de nitrógeno heteroaromáticos como átomos donadores. Se reporta [34] que los mejores resultados se obtienen utilizando isopropanol y dioxano a $90^\circ C$ con % de conversión mayores al 99%.

El mecanismo de reacción para la obtención del PPE también ha sido objeto de estudio. Se proponen dos vías [36,37]:

- Vía radicales por radicales libres:

La formación de PPE se da por medio de radicales libres. Estos radicales libres se forman cuando una molécula de DMP se coordina a un átomo de Cu(II) del catalizador reduciéndolo a Cu(I) formando un radical tipo fenoxi. El electrón desapareado puede deslocalizarse en el anillo aromático en la posición *para* y formar los productos de acoplamiento C-O.

- Vía aniónica:

Esta vía propone la formación de un catión fenoxonio. Este ion se forma por la coordinación del DMP a dos átomos de Cu(II) del catalizador, estos son reducidos a Cu(I) formando el catión. La carga del catión puede ser deslocalizada hasta la posición *para* donde ya es susceptible al ataque nucleofílico por un anión fenolato y formar los productos de acoplamiento C-O.

Capítulo 2

OBJETIVOS E HIPÓTESIS

Objetivo general

Explorar el alcance de la actividad catalítica de dos complejos dinucleares de Cu(II) con ligantes derivados de 2-metilimidazol en el acoplamiento oxidativo de 2,6-dimetilfenol en dos distintos medios: acetonitrilo y acetonitrilo-agua.

Hipótesis

En el grupo de trabajo se ha demostrado que los complejos $[\text{Cu}_2\text{dihe}]^{4+}$ y $[\text{Cu}_2\text{dihp}]^{4+}$ presentan una importante actividad catecolasa: de hecho, de entre los compuestos estudiados, estos son los que han demostrado tener una mayor eficiencia catalítica. Se sabe además que estos compuestos son capaces de reducirse en presencia de un sustrato y reoxidarse en presencia de oxígeno atmosférico, generando radicales libres en el sustrato.

Como este tipo de comportamiento es útil en la reacción de acoplamiento de fenoles catalizada por compuestos de cobre, se propone que los complejos $[\text{Cu}_2\text{dihe}]^{4+}$ y $[\text{Cu}_2\text{dihp}]^{4+}$ que han presentado una importante actividad catecolasa, presentarán una importante actividad catalítica en el acoplamiento oxidativo del 2,6-dimetilfenol. Dicha actividad catalítica dependerá del medio de reacción: acetonitrilo o acetonitrilo/agua.

Objetivos particulares.

- Sintetizar y caracterizar los ligantes dihe y dihp por medio de la reacción de Mannich, utilizando como reactivos: 2-metilimidazol, etanolamina o propanolamina y formaldehído.
- Estudiar la reacción de acoplamiento oxidativo del 2,6-dimetilfenol catalizada por los complejos $[\text{Cu}_2\text{dihe}]^{4+}$ y $[\text{Cu}_2\text{dihp}]^{4+}$ en los medios acetonitrilo y acetonitrilo/agua, identificando y cuantificando los productos obtenidos en cada caso.
- Comparar la actividad catalítica entre los complejos $[\text{Cu}_2\text{dihe}]^{4+}$ y $[\text{Cu}_2\text{dihp}]^{4+}$ en los medios acetonitrilo y acetonitrilo agua.
- Evaluar el efecto del medio en la reacción de acoplamiento oxidativo de 2,6-dimetilfenol catalizada por los complejos dinucleares de Cu(II).

Capítulo 3

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1.3 Síntesis y caracterización de ligantes

1.3.1 Ligante dihe

Por medio de la reacción de Mannich en medio básico se obtiene el ligante dihe (2,8-dimetil-5,11-di-(hidroxietil)-1,4,5,6,7,10,11,12-octahidroimidazo[4,5h]-imidazo[4,5c][1,6]diazecina).

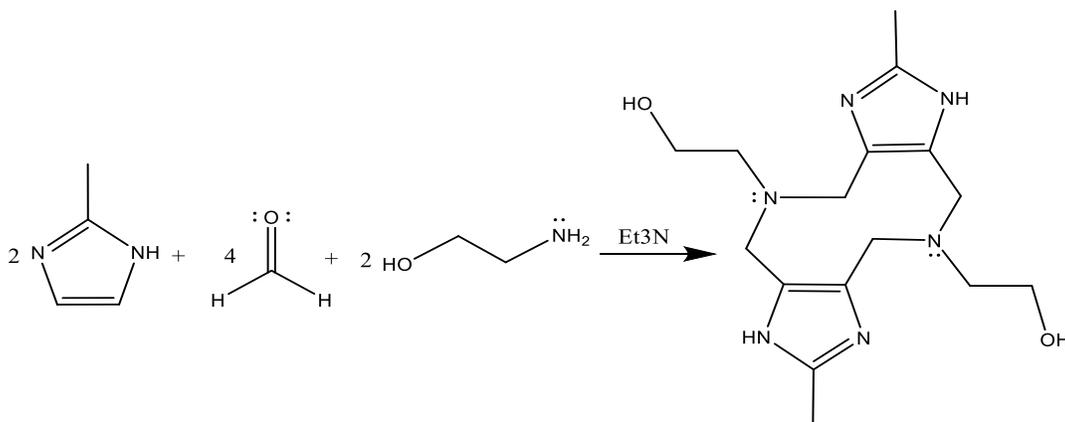


Figura 3.1. Síntesis del ligante dihe.

La reacción se realiza en medio básico para favorecer la sustitución en los carbonos sp^2 (posiciones 4 y 5) del anillo heterocíclico, ya que en medio ácido el nitrógeno sp^2 es susceptible a reaccionar y formar compuestos sustituidos de manera irreversible.

Se obtiene un sólido blanco con un rendimiento del 25%, comparable a rendimientos obtenidos por el grupo de investigación [3].

El ligante obtenido se caracterizó mediante análisis elemental y resonancia magnética nuclear (RMN). Los resultados se muestran a continuación:

Análisis Elemental

Esta técnica nos proporciona el valor de los porcentajes de C, H y N en la muestra para identificar la probable estructura del ligante. Los valores experimentales concuerdan con los valores esperados para la especie $C_{16}H_{30}N_6O_4 \cdot 2H_2O$. La comparación entre estos valores se muestra en la siguiente tabla 3.1:

Masa molar $C_{16}H_{30}N_6O_4 \cdot 2H_2O$: 370.45 g/mol

Tabla 3.1. Análisis elemental del ligante dihe.

Elemento	Experimental	Calculado para $C_{16}H_{30}N_6O_4 \cdot 2H_2O$	% Error
C	52.36	51.88	0.92
H	8.09	8.16	0.85
N	22.62	22.69	0.30

Resonancia magnética nuclear (RMN)

Se logró comprobar que el ligante sintetizado es de tipo cerrado. En la figura 3.1.2 se observan las asignaciones de cada una de las señales que nos ayudan a comprobar la existencia del anillo de 10 miembros en la estructura del ligante.

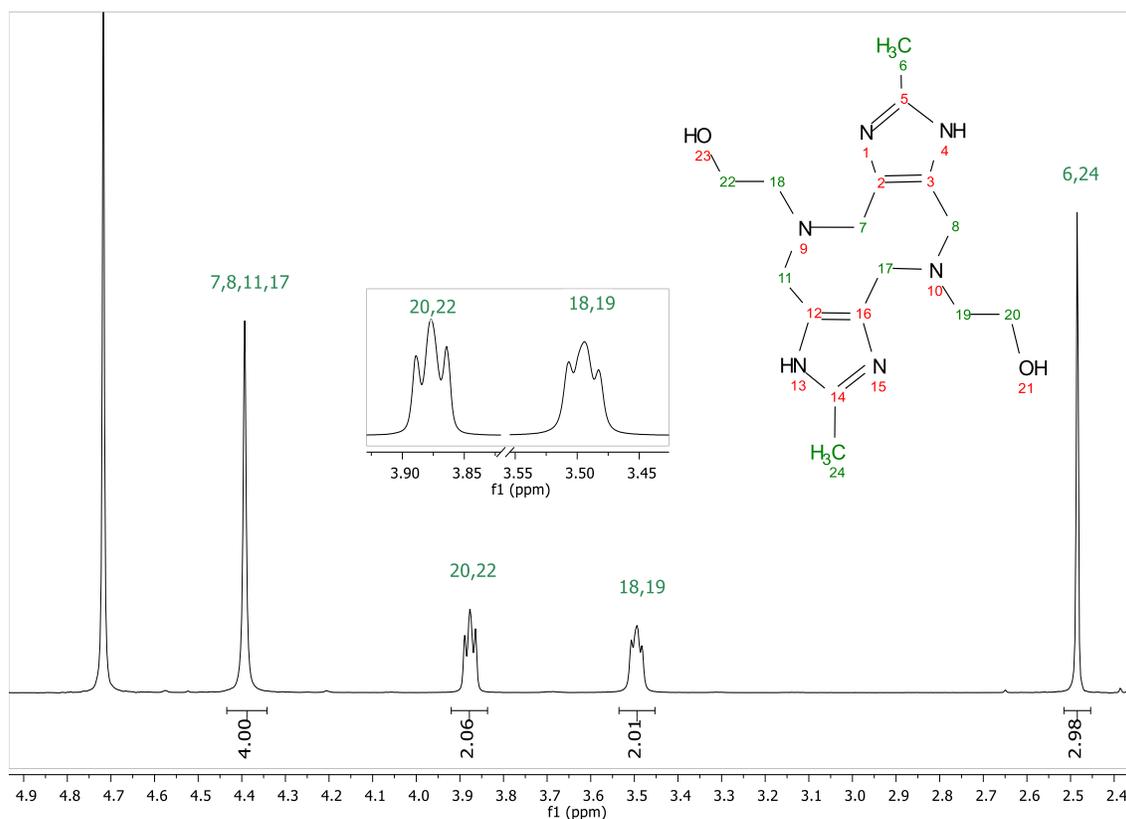


Figura 3.2. Espectro de RMN de 1H (400 MHz) en (D_2O/DCl) a $25^\circ C$ del ligante dihe con su asignación.

El experimento se llevó a cabo en D_2O acidificando con DCl para poder disolver totalmente el ligante. El uso de este disolvente implica que los protones unidos a los heteroátomos (oxígeno y nitrógeno), son intercambiados por átomos de deuterio,

por lo que no aparecen en el espectro. En la tabla 3.2 se resumen los desplazamientos químicos de cada protón, la multiplicidad y la integral de cada uno. La molécula *dihe* es simétrica por lo que el valor de la integración de las señales del espectro de RMN-¹H es reducida a la mitad

Tabla 3.2. Asignación, multiplicidad, desplazamientos químicos (δ), integración y constantes de acoplamiento (J) para el espectro de RMN-¹H (400 Hz) en (D₂O /DCI) a 25°C del ligante *dihe*.

Asignación	Multiplicidad	δ (ppm)	Integración	J(Hz)
CH ₃ del imidazol (6,24)	Singulete	2.49	3	-
-CH ₂ - vecinos a nitrógeno (18,19)	Triplete	3.49	2	$J_{19-20}= J_{18-22}=3.49$
-CH ₂ - vecinos al grupo -OH (20,22)	Triplete	3.88	2	$J_{20-19}= J_{22-18}=3.88$
-CH ₂ - situados entre el imidazol y nitrógeno (7,8,11,17)	Singulete	4.39	4	-

La señal de 4.72 ppm se debe a la presencia de moléculas de agua en la muestra.

1.3.2 Ligante *dihp*

El ligante *dihp* (2,8-dimetil-5,11-di-(hidroxipropil)-1,4,5,6,7,10,11,12-octahidroimidazo[4,5h]-imidazo[4,5c][1,6]diazecina) se obtiene por medio de la reacción de Mannich en medio básico.

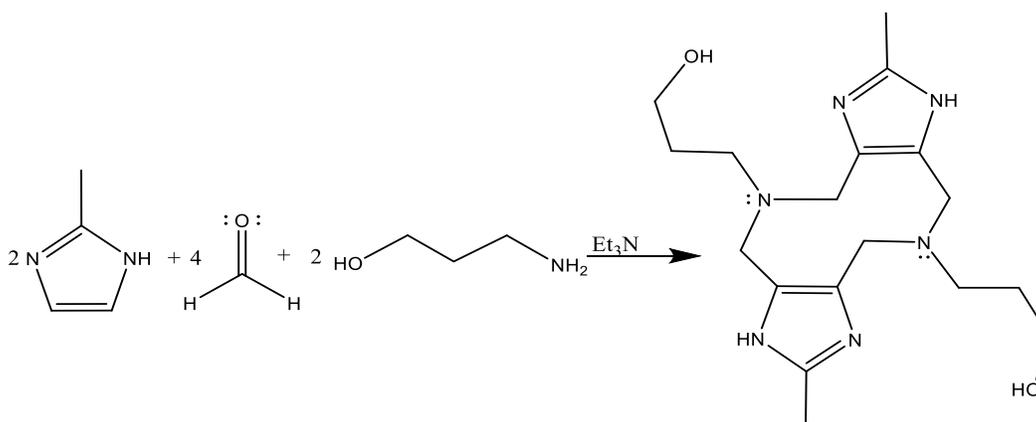


Figura 3.3. Síntesis del ligante *dihp*.

Las condiciones experimentales para obtener el ligante *dihp* son similares a las del *dihe*. La única diferencia es el uso de propanolamina como reactivo para obtener *dihp*. Se obtiene un sólido blanco con un rendimiento del 26%. Los rendimientos para obtener los ligantes son bajos y prácticamente los mismos. Esto puede indicar que los factores que afectan el rendimiento de la reacción para sintetizar los ligantes sean los mismos. Estos factores pueden ser:

- El formaldehído es un gas, la concentración de este reactivo va disminuyendo con el tiempo de reacción y el aumento de la temperatura.
- Existe la formación de subproductos que no han sido identificados pero que son solubles en el medio de la reacción. Estos subproductos son favorecidos con el avance de la reacción y tornan la mezcla de color amarillo [3,4].

El ligante se caracterizó mediante análisis elemental y resonancia magnética nuclear (RMN). Los resultados obtenidos se muestran a continuación

Resonancia magnética nuclear (RMN)

En la figura 3.4 se muestra la asignación de cada una de las señales que nos ayudan a corroborar la existencia del anillo de 10 miembros en la estructura del ligante.

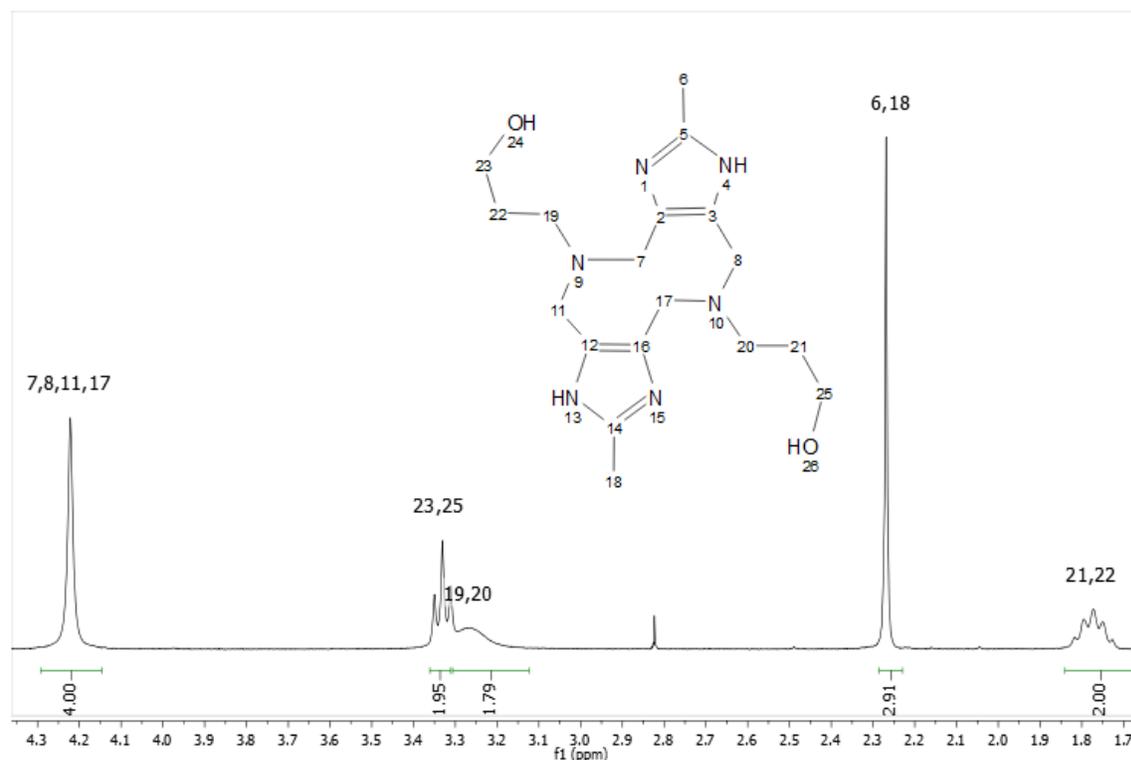


Figura 3.4. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) en (D₂O/DCI) a 25°C del ligante *dihp* con su asignación.

El experimento se llevó a cabo en D₂O acidificando con DCI para poder disolver totalmente el ligante. Los protones unidos a los heteroátomos (oxígeno y nitrógeno) no aparecen en el espectro, son intercambiados por los átomos de deuterio. En la siguiente tabla 3.3 se resumen los desplazamientos químicos de cada protón, la multiplicidad y la integral de cada uno. La molécula *dihp* es simétrica por lo que el valor de la integración de las señales del espectro de RMN-¹H es reducido a la mitad.

Tabla 3.3. Asignación, multiplicidad, desplazamientos químicos (δ), integración y constantes de acoplamiento (J) para el espectro de RMN-¹H (400 Hz) en (D₂O/DCI) a 25°C del ligante *dihp*.

Asignación	Multiplicidad	δ (ppm)	Integración	J(Hz)
CH ₂ – unido a otros CH ₂ (21,22)	Quintuplete	1.77	2	J ₂₁₋₂₀ =J ₂₁₋₂₅ =1.77
CH ₃ - del imidazol (6,18)	Singulete	2.27	3	--
CH ₂ - unido a nitrógeno y a otro -CH ₂ - (19,20)	Señal ancha	3.27	2	--
-CH ₂ - unido al grupo -OH (23, 25)	Triplete	3.33	2	J ₂₅₋₂₁ = J ₂₃₋₂₂ =3.33
-CH ₂ - unido al nitrógeno y al imidazol (7,8,11,17)	Singulete	4.22	4	-

La señal que aparece en 3.27 ppm se asigna a un triplete que corresponde al -CH₂- unido al átomo de nitrógeno y -CH₂-. En el grupo de investigación ya se ha sintetizado y caracterizado este ligante. Los resultados obtenidos indican que la señal en esa posición corresponde a la multiplicidad de triplete [4].

Con la interpretación de ambos espectros RMN de ¹H de los ligantes *dihp* y *dihp*. La única diferencia que existe entre ellos es un -CH₂-.

Análisis elemental

Al igual que en el ligante *dihe*, esta técnica nos ayuda a identificar la probable estructura del *dihp*. Los resultados experimentales concuerdan con los valores encontrados para la molécula $C_{18}H_{30}N_6O_4 \cdot 1/2H_2O$. La comparación entre estos valores se muestra en la siguiente tabla:

Masa molar $C_{18}H_{30}N_6O_4 \cdot 1/2H_2O$: 371.48 g/mol

Tabla 3.4. Análisis elemental del ligante *dihp*.

Elemento	Experimental	Calculado para $C_{18}H_{30}N_6O_4 \cdot 1/2 H_2O$	%Error
C	58.09	58.20	0.19
H	8.43	8.41	0.24
N	22.35	22.62	1.19

3.1 Síntesis y caracterización de la 3,3', 5,5'-tetrametil-4,4'-difenoquinona

Como ya se mencionó en los Antecedentes, (1.5.1 Acoplamiento oxidativo del 2,6-dimetilfenol) la reacción de acoplamiento de DMP se ha estudiado ampliamente. Se sabe que uno de los posibles productos es la 5,5'-tetrametil-4,4'-difenoquinona, producto del acoplamiento C-C a través de las posiciones *para* de dos moléculas de DMP. Dado que la cuantificación de este producto se lleva a cabo mediante espectrofotometría, fue necesario sintetizarlo para obtener su absorptividad molar en el medio empleado para la reacción catalítica.

El DMP reacciona con un agente oxidante, $K_3[Fe(CN)_6]$, para producir la 3,3',5,5'-tetrametil-4,4'-difenoquinona en medio acuoso [36]. Es necesario utilizar una base (NaOH) capaz de desprotonar al DMP para iniciar la reacción de acoplamiento.

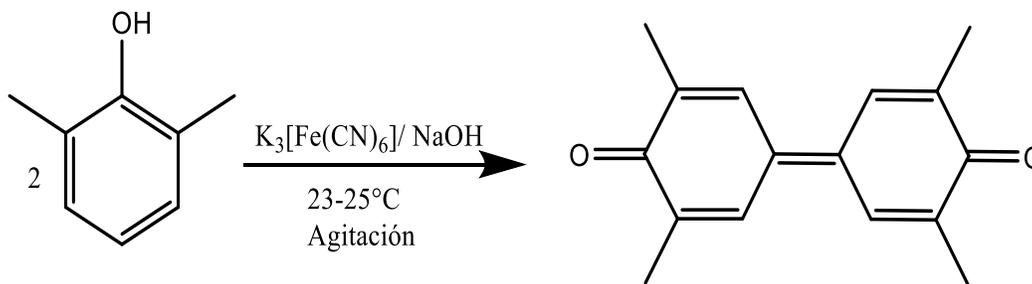


Figura 3.5. Síntesis de la 3,3', 5,5'-tetrametil-4,4'-difenoquinona.

Se obtiene un sólido color naranja con un rendimiento del 35%. Se reporta [36] que el bajo rendimiento se debe a que el producto de acoplamiento C-C no es el único producto que se forma bajo estas condiciones de reacción. Por medio de cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas identifican la presencia de productos oligoméricos (acoplamiento C-O) de cadena corta.

La solubilidad del producto es muy alta en algunos disolventes no polares, como tolueno y cloroformo. En disolventes polares apróticos como acetonitrilo y acetona la solubilidad es parcial. El sólido naranja se caracterizó por resonancia magnética nuclear (RMN) y por espectroscopia UV-Vis en disolución.

Resonancia magnética nuclear (RMN)

El espectro de RMN de ^1H permitió a identificar la estructura del producto naranja y corroborar la presencia de un sistema conjugado. En la figura 3.6 se muestra la asignación de las señales que identifican ala 3,3', 5,5'-tetrametil-4,4-difenoquinona.

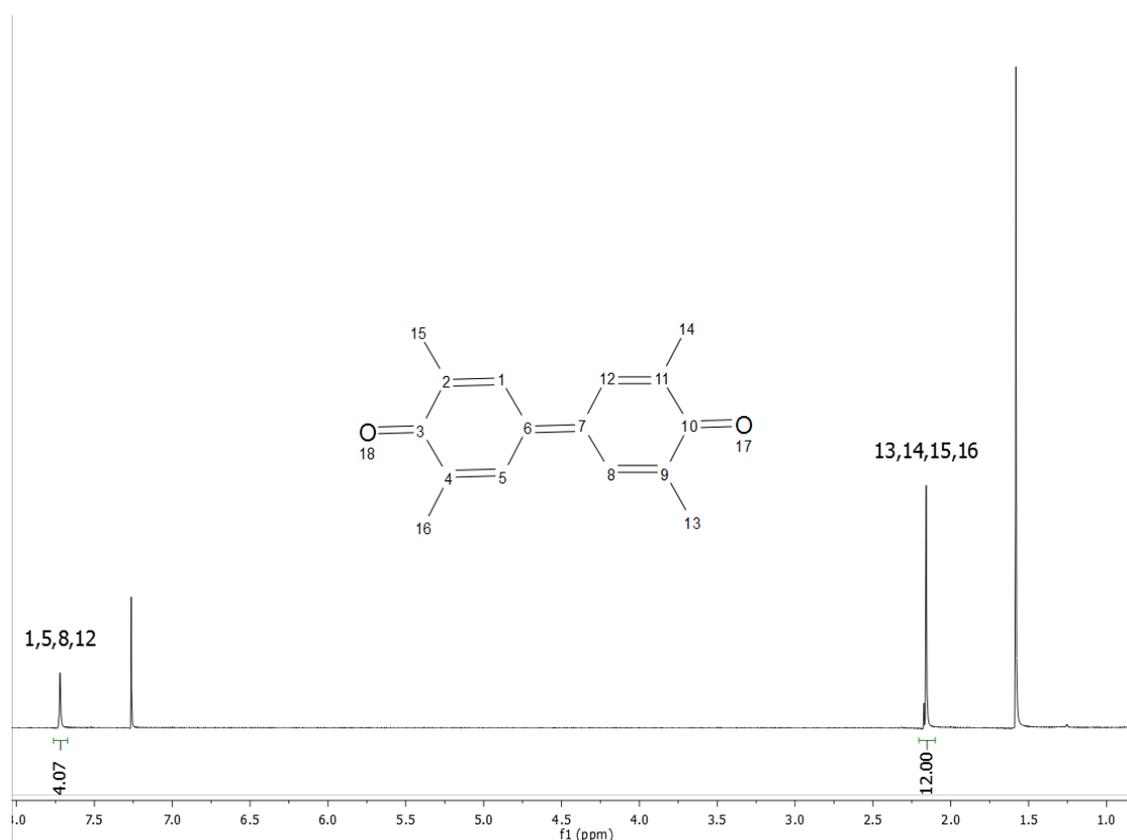


Figura 3.6. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en (CDCl_3) a 25°C del producto de oxidación estequiométrica del DMP con su asignación.

El experimento se llevó a cabo disolviendo el producto en CDCl_3 . En la siguiente tabla 3.5 se resume el desplazamiento químico, integración y multiplicidad de las señales.

Tabla 3.5. Asignación, multiplicidad, desplazamientos químicos (δ) e integración para el espectro de RMN- ^1H (400 Hz) en CDCl_3 a 25°C del producto de oxidación estequiométrica del DMP.

Asignación	Multiplicidad	δ (ppm)	Integración
CH_3 - (13,14,15,16)	Singlete	2.16	3
-CH- aromático(1,5,8,12)	Singlete	7.72	1

La señal que se encuentra en 7.26 ppm corresponde al hidrógeno del CHCl_3 y la que se encuentra en 1.58 ppm corresponde a los hidrógenos de moléculas de agua.

Espectroscopia UV-Vis

Se obtuvo el espectro de UV-Vis del sólido naranja en cloroformo/acetonitrilo 1:5. El uso de cloroformo es para poder disolver completamente el sólido naranja, puesto que la solubilidad de la quinona en acetonitrilo es baja. Para lograr observar la banda se tuvieron que hacer diluciones con acetonitrilo. Las reacciones catalíticas se llevan a cabo en acetonitrilo y el análisis espectroscópico de la quinona se realiza en otro medio pero este medio contiene una mayor proporción de acetonitrilo, no es válido realizar este análisis y extrapolarlo para cuantificar la cantidad de quinona que se obtiene de las reacciones catalíticas el medio acetonitrilo. Pero debido a que no se tiene otro método de cuantificación viable de quinona y los problemas de solubilidad de la quinona en MeCN. Se realiza la cuantificación usando los datos que se obtienen del medio cloroformo/acetonitrilo.

El color de la disolución es amarillo. El espectro de UV-Vis se muestra en la figura 3.7

Figura 3.7. Espectro de UV-Vis de la quinona.

El espectro de UV-Vis muestra una banda en $\lambda_{\text{max}} = 411\text{nm}$. El color de la 3,3', 5,5'-tetrametil-4,4-difenoquinona puede atribuirse a que la banda aparece en la región del visible, y se debe a la transición electrónica desde un orbital molecular no enlazante hasta el orbital molecular π^* ($n \rightarrow \pi^*$). Esta transición es característica de *orto* y *para*-quinonas y puede modificarse dependiendo de los sustituyentes en el anillo [39].

El valor del coeficiente de absorptividad molar (ϵ) se obtiene mediante una curva patrón. Se prepararon 5 estándares a partir de una disolución stock $1.7 \times 10^{-3}\text{ M}$ de quinona en cloroformo/acetonitrilo. Los resultados se muestran en la siguiente figura 3.8.

Figura 3.8. Curva patrón para determinar el valor de ϵ .

El valor del coeficiente de absorptividad molar que se obtuvo para la 3,3', 5,5'-tetrametil-4,4-difenoquinona fue de $70375 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

Ya se han realizado estudios espectroscópicos UV-Vis en $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ de la 3,3', 5,5'-tetrametil-4,4'-difenoquinona y muestran una banda en 412nm con un valor de $\epsilon \sim 70000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ [13,19].

3.3 Catalizadores en disolución.

En la estructura de cada uno de los ligantes “cerrados” (*dihe* y *dihp*) hay dos sitios tridentados de coordinación idénticos, donde los átomos donadores corresponden al nitrógeno sp^2 del imidazol, al nitrógeno alifático que forma parte al anillo y al grupo -OH (figuras 3.9 y 3.11). Por esto, los catalizadores son complejos con dos centros metálicos, en particular con Cu(II).

La preparación de los complejos en disolución se realiza en acetonitrilo con un equivalente de ligante (*dihe* o *dihp*) y dos equivalentes de Cu(II), la fuente de este catión divalente es $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Disolución del Catalizador $[Cu_2dihe]^{4+}$

Se prepara una disolución 5mM de $[Cu_2dihe]^{4+}$ en acetonitrilo. En la figura 3.9 se muestra la formación del complejo.

Anteriormente en el grupo de trabajo ya se ha determinado la estructura cristalina de los complejos formados a partir del ligante *dihe* con diferentes sales de Cu (II). La geometría que presenta el Cu (II) en el cristal es la de una pirámide de base cuadrada distorsionada [3].

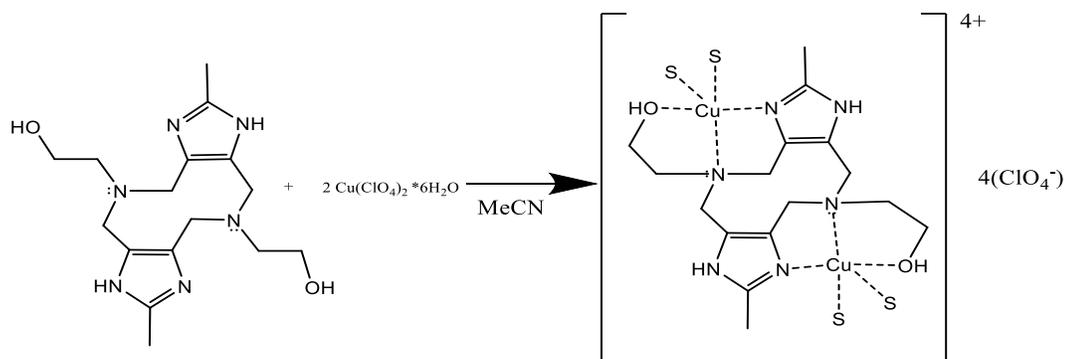


Figura 3.9. Catalizador $[Cu_2dihe]^{4+}$. "S" puede ser una molécula de acetonitrilo o de agua.

El color de la disolución es de color verde fuerte. El complejo dinuclear de cobre (II) se caracterizó por espectroscopia UV-Vis en acetonitrilo. El espectro obtenido se muestra en la figura 3.10.

Figura 3.10. Espectro UV-Vis de la disolución del complejo $[Cu_2dihe]^{4+}$.

El espectro UV-Vis muestra una $\lambda_{\text{max}} = 678 \text{ nm}$ con un valor de $\epsilon = 166 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. Esta absorción corresponde a las transiciones d-d del cobre (II).

Disolución del Catalizador $[\text{Cu}_2\text{dihp}]^{4+}$

Se prepara una disolución a la misma concentración a la del complejo $[\text{Cu}_2\text{dihe}]^{4+}$. En la figura 3.11 se muestra la formación del $[\text{Cu}_2\text{dihp}]^{4+}$ en acetonitrilo.

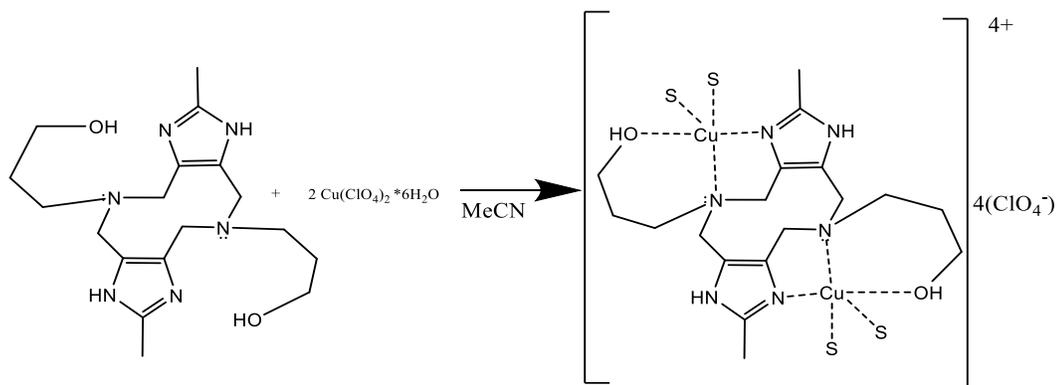


Figura 3.11. Catalizador $[\text{Cu}_2\text{dihp}]^{4+}$. "S" puede ser una molécula de acetonitrilo o de agua.

La disolución es de color verde pero un poco más claro en comparación a la disolución del complejo $[\text{Cu}_2\text{dihe}]^{4+}$. El catalizador se caracterizó por espectroscopia UV-Vis en acetonitrilo.

Figura 3.12. Espectro UV-Vis de la disolución del complejo $[\text{Cu}_2\text{dihp}]^{4+}$.

El espectro UV-Vis del catalizador $[\text{Cu}_2\text{dihp}]^{4+}$ presenta una $\lambda_{\text{max}} = 675 \text{ nm}$ con un valor de $\epsilon = 146 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. La absorción en la región del visible corresponde a las transiciones d-d del catión metálico Cu (II).

3.4 Reactividad del DMP en acetonitrilo y acetonitrilo/agua.

El 2,6-dimetilfenol reacciona en condiciones estequiométricas o catalíticas para formar productos de acoplamiento oxidativo C-C y/o C-O. El producto de acoplamiento C-C es la 3,3',5,5'-tetrametil-4,4'-difenoquinona ya mencionada. El otro producto de acoplamiento es el poli(2,6-dimetil-1,4-fenilenéter) que está formado por oligómeros que resultan de la unión del grupo -OH (fenol) de un monómero con la posición *para* del anillo aromático de otro monómero.

Se sabe que en las reacciones catalizadas de oxidación del DMP usan complejos de Cu (II) de distinta naturaleza, donde los ligantes por lo general contienen átomos de nitrógeno. Dependiendo de las condiciones de reacción que se manejen desde el catalizador hasta el medio, los resultados varían, es decir que uno de los productos de acoplamiento C-C o C-O se favorezca o que los dos productos se formen en las mismas condiciones.

En nuestro caso las condiciones de reacción para estudiar la reactividad del DMP catalizada por los complejos $[\text{Cu}_2\text{dihe}]^{4+}$ y $[\text{Cu}_2\text{dihp}]^{4+}$ en los medios acetonitrilo y acetonitrilo/agua fueron las siguientes:

- La relación entre [Sustrato]: [Catalizador] es de 20:1 (5% mol cat.)
- El O_2 del aire como agente oxidante.
- Se usa trietilamina como base.
- Condiciones ambientales de temperatura y presión.

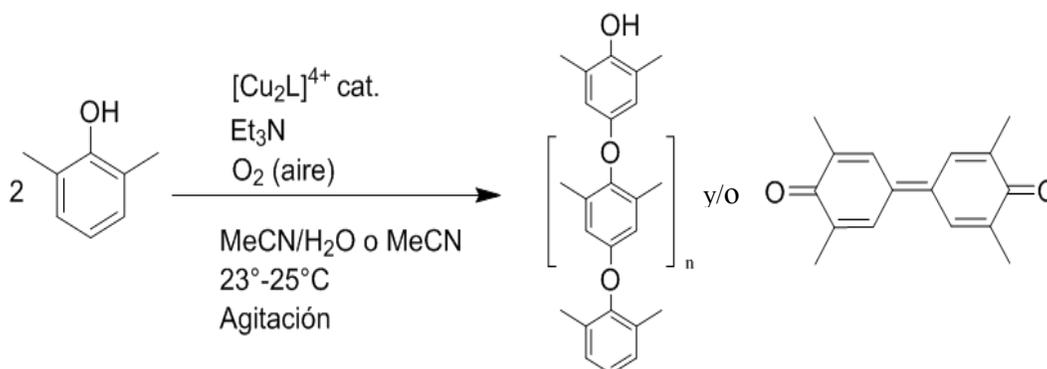


Figura 3.13. Reacción de acoplamiento oxidativo del DMP catalizada por los complejos $[\text{Cu}_2\text{dihe}]^{4+}$ o $[\text{Cu}_2\text{dihp}]^{4+}$.

3.4.1 Reactividad en el medio acetonitrilo/agua.

La reactividad del DMP en este medio utilizando $[\text{Cu}_2\text{dihe}]^{4+}$ y $[\text{Cu}_2\text{dihp}]^{4+}$ es semejante. Para ambos casos después de las primeras 24 horas ya se observa precipitado. El color del producto es diferente dependiendo del catalizador que se esté utilizando. Con el uso de $[\text{Cu}_2\text{dihe}]^{4+}$ se obtiene un sólido de color verde claro, en cambio el color del producto obtenido utilizando $[\text{Cu}_2\text{dihp}]^{4+}$ es de color blanco crema. Los colores del sólido y de la disolución no cambian al paso de los tiempos de reacción establecidos (4, 6 y 8 días). El producto que se obtiene utilizando $[\text{Cu}_2\text{dihe}]^{4+}$ se obtiene más impuro a comparación del producto obtenido por el segundo catalizador, la impureza del producto puede ser una especie compuesta de cobre.

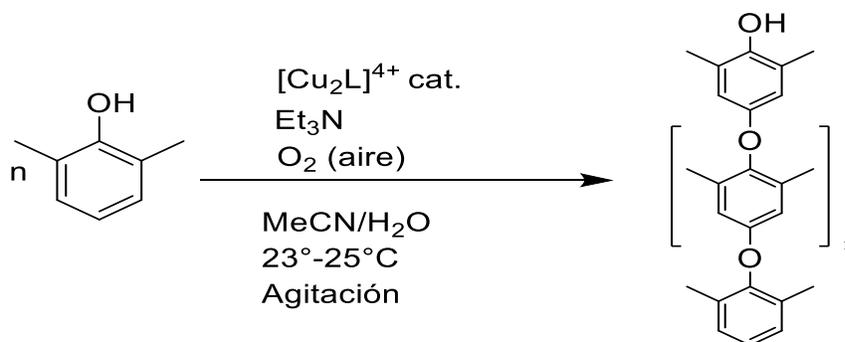


Figura 3.14. Reacción de acoplamiento oxidativo del DMP catalizada por los complejos $[\text{Cu}_2\text{dihe}]^{4+}$ o $[\text{Cu}_2\text{dihp}]^{4+}$ en el medio $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$.

La purificación del producto consiste en disolverlo en cloroformo o tolueno y precipitarlo con metanol y unas gotas de EDTA al 5%. Esta técnica aplica para todos aquellos productos sólidos que se obtengan de este medio.

Para ambos casos el producto es un polvo blanco después del proceso de purificación. En las siguientes tablas se muestran las cantidades de producto obtenido. La tabla 3.6 muestra las cantidades de sólido “puro” que se obtiene al utilizar $[\text{Cu}_2\text{dihe}]^{4+}$ y en la tabla 3.7 se muestran los valores utilizando $[\text{Cu}_2\text{dihp}]^{4+}$.

Los productos que se obtienen en este medio no rebasan más del 56% de rendimiento. Por lo que se pensaría que la reacción se está deteniendo o hay cadenas oligoméricas cortas que se mantienen solubles en el medio.

Tabla 3.6. Producto obtenido con $[Cu_2dihe]^{4+}$.

Tiempo de reacción (días)	Masa del producto obtenido (g)	Rendimiento (%)
4	0.0990	40.6
6	0.1262	51.7
8	0.1365	56

Tabla 3.7. Producto obtenido con $[Cu_2dihp]^{4+}$.

Tiempo de reacción (días)	Masa del producto obtenido (g)	Rendimiento (%)
4	0.0982	40.2
6	0.1181	48.4
8	0.1232	50.5

Al comparar los valores obtenidos por el catalizador $[Cu_2dihe]^{4+}$ se observa que sí hay diferencia en obtener producto a los 4 que a los 8 días, señal de que la reacción catalítica se está parando ya que no hay un cambio significativo después de los 4 días. Lo mismo sucede al comparar los valores obtenidos por el catalizador $[Cu_2dihp]^{4+}$. Sin embargo por la técnica de identificación del producto los valores de %Rendimiento no pueden ser comparados del todo a la actividad catalítica de los complejos.

De los valores obtenidos entre catalizadores se observa que con $[Cu_2dihe]^{4+}$ se obtiene más producto conforme se avanza el tiempo de reacción. En la tabla 3.8 se muestra esta diferencia. En las tablas 3.6 y 3.7 también se observa esta diferencia al comparar los valores de rendimiento.

Tabla 3.8. Comparación de cantidad de producto obtenido con cada catalizador.

Tiempo de reacción (días)	Producto obtenido con $[Cu_2dihe]^{4+}$ (g)	Producto obtenido con $[Cu_2dihp]^{4+}$ (g)	Diferencia de valores (g y %)
4	0.0990	0.0982	0.0008 ; 0.7%
6	0.1262	0.1181	0.0081 ; 6.4 %
8	0.1365	0.1232	0.0133; 9.7%

El polvo blanco presenta una solubilidad alta en disolventes no polares como tolueno y cloroformo. Es totalmente insoluble en disolventes polares como acetonitrilo, agua, metanol y etanol.

De los estudios que se han realizado sobre el acoplamiento oxidativo del DMP, se sabe que el producto de acoplamiento C-O es un sólido de color blanco. Con esta información y el producto obtenido se puede proponer que en este medio se obtiene el producto de acoplamiento C-O [32,34].

El producto obtenido se caracterizó mediante resonancia magnética nuclear (RMN).

Resonancia magnética nuclear (RMN)

Para fines comparativos se obtiene el espectro RMN de ^1H del sustrato. A continuación se muestra en la figura 3.15 la asignación de las señales que identifican al 2,6-Dimetilfenol.

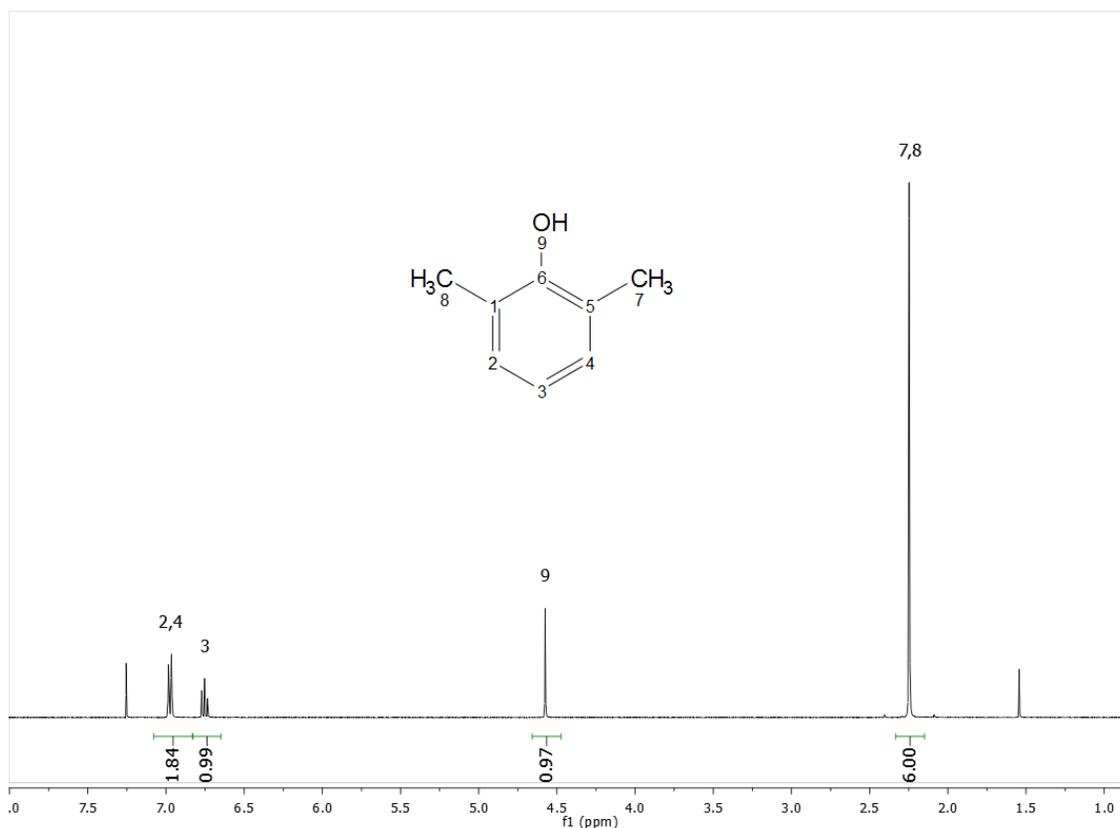


Figura 3.15. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en (CDCl_3) a 25°C del DMP con su asignación.

El experimento se llevó a cabo disolviendo el sustrato en CDCl_3 . En la siguiente tabla 3.9 se resume el desplazamiento químico, integración y multiplicidad de las señales. Aunque la molécula es simétrica se muestra el valor total de la integración de las señales.

Tabla 3.9. Asignación, multiplicidad, desplazamientos químicos (δ), integración y constantes de acoplamiento (J) para el espectro de RMN- ^1H (400 Hz) en CDCl_3 a 25°C del sustrato..

Asignación	Multiplicidad	Desplazamiento (ppm)	Integración	J(Hz)
CH ₃ -(7,8)	Singulete	2.25	6	-
-OH de fenol (9)	Singulete	4.58	1	-
-H aromático en la posición <i>para</i> (3)	Triplete	6.75	1	$J_{4-3} = J_{4-5} = 6.75$
-H aromático en las posiciones <i>meta</i> (2,4)	Doblete	6.97	2	$J_{3-4} = J_{5-4} = 6.97$

La señal que se encuentra en 7.25 ppm corresponde al hidrógeno metílico CHCl_3 y la que se encuentra en 1.54 ppm corresponde a hidrógenos de moléculas de agua.

El triplete que se encuentra en 6.75 ppm corresponde a la señal del H en la posición *para* del anillo aromático. Esta señal es importante porque nos ayudará a determinar si el sólido blanco corresponde al producto de acoplamiento C-O. Como ya se describió anteriormente, el enlace C-O se da en la posición *para* del anillo por lo que esta señal tendrá que desaparecer en el espectro RMN de ^1H del producto.

Producto de acoplamiento C-O obtenido por $[\text{Cu}_2\text{dihe}]^{4+}$

La comparación de espectros RMN de ^1H entre el producto obtenido a los 8 días por la oxidación aeróbica del sustrato en presencia de $[\text{Cu}_2\text{dihe}]^{4+}$ se observa en la figura 3.16. Por el momento, solo se realiza comparación entre ambos espectros. Las asignaciones del sustrato se encuentran en la tabla 3.9.

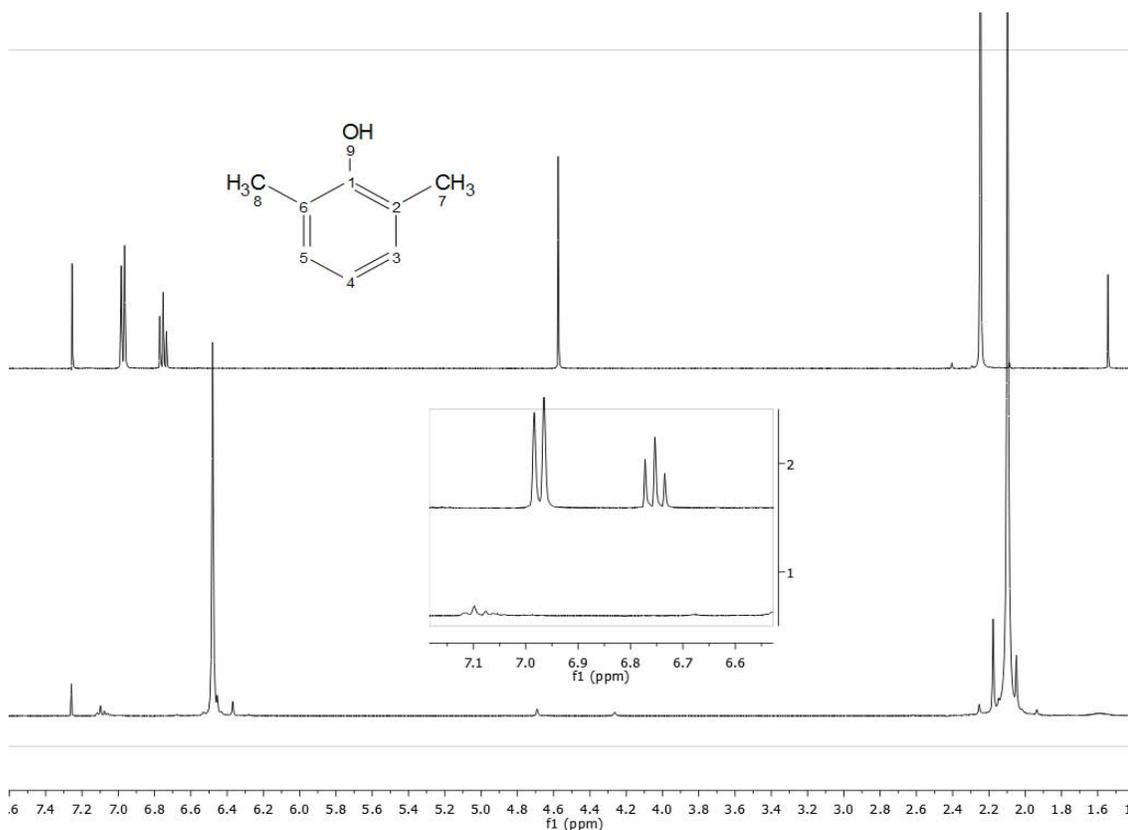


Figura 3.16. Comparación de espectros RMN de ^1H (400 MHz) en (CDCl_3) a 25°C de sustrato (superior) y producto obtenido por $[\text{Cu}_2\text{dihe}]^{4+}$ (inferior).

Al observar la figura 3.16 se encuentra que sí hay diferencias entre ambos espectros. En el espectro del producto se observan nuevas señales y más anchas. La interpretación de estas señales se realiza más adelante. La parte que nos interesa es la zona de las señales H aromáticos y en específico el triplete centrado en 6.75 ppm que corresponde al sustrato. Esta señal ya no se observa en el espectro del producto (figura parte inferior), lo que significa que el H de la posición *para* del anillo desapareció por la formación de un enlace en dicha posición.

Para identificar el producto también se obtuvo el espectro RMN de ^{13}C . Este espectro de RMN nos ayudó a concluir que el sólido blanco corresponde a dicho producto de acoplamiento C-O.

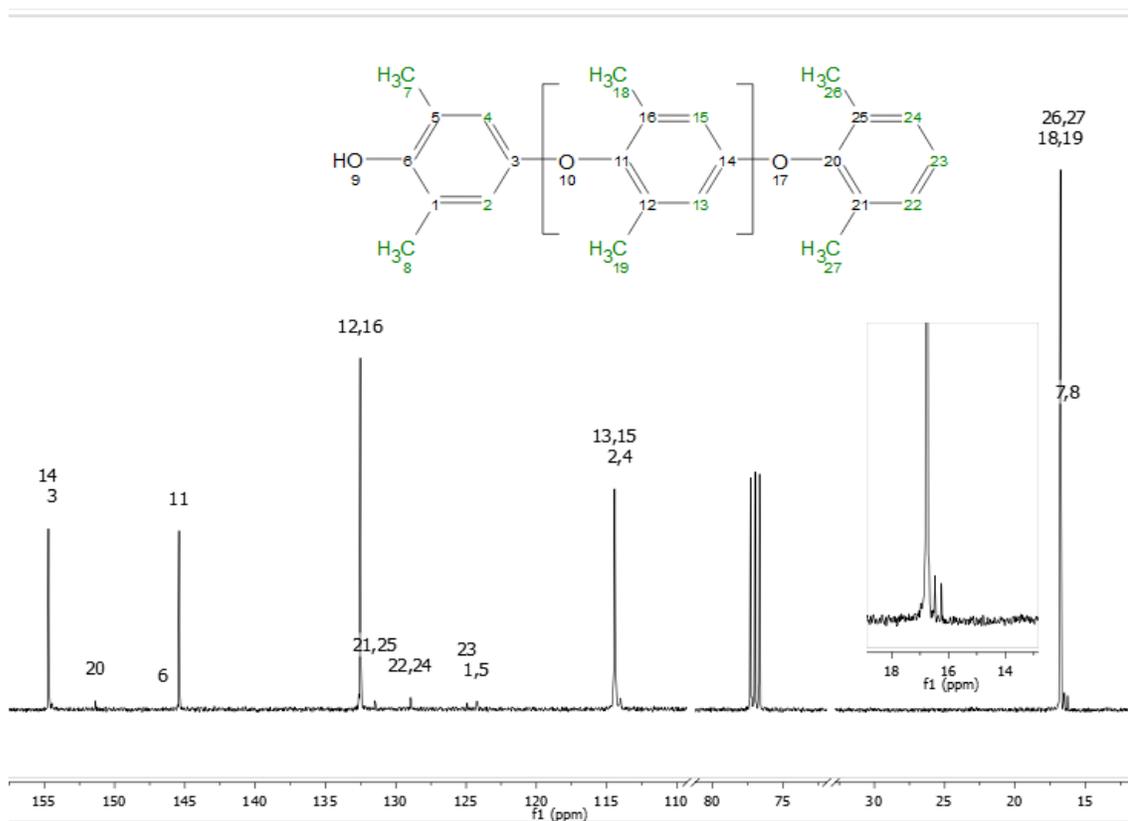


Figura 3.17. Espectro de RMN de ¹³C (400 MHz) en (CDCl₃) a 25°C del producto obtenido por [Cu₂dihe]⁴⁺ con su asignación.

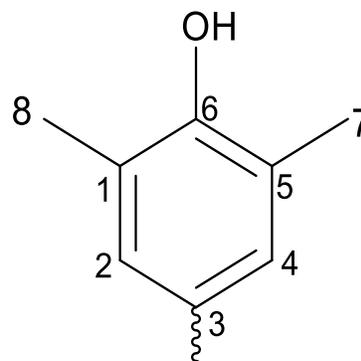
El producto de acoplamiento C-O como ya se mencionó, está constituido por oligómeros. Estos oligómeros formados a partir del DMP son cadenas que tienen una cabeza, cuerpo y cola. La cabeza corresponde a un DMP sustituido en la posición *para* del anillo aromático. El cuerpo corresponde a todos los monómeros enlazados por oxígeno y la posición *para* del anillo aromático. La cola es un DMP que se enlaza por el oxígeno a la posición *para* de otro anillo. El monómero de la cola mantiene el H de la posición *para* del anillo. Se hace esta descripción porque el espectro muestra las señales que corresponden a la cabeza, cuerpo y cola de la cadena.

El experimento se llevó a cabo disolviendo el producto en CDCl₃. En las siguientes tablas se resume el desplazamiento químico de las señales que describen la estructura del producto de acoplamiento.

Cabeza

Tabla 3.10. Asignación y desplazamientos químicos (δ) para el espectro de RMN- ^{13}C (400 Hz) en CDCl_3 a 25°C de la cabeza de la cadena.

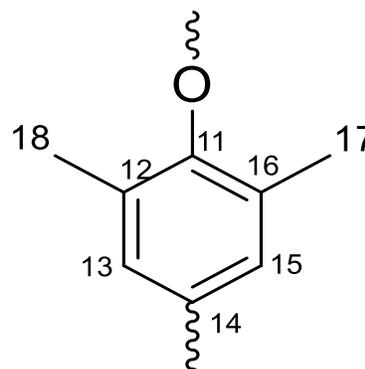
Asignación	δ (ppm)
-CH ₃ (7,8)	16.25
C orto del anillo (1,5)	124.24
C meta del anillo (2,4)	114.01
C para del anillo (3)	154.42
C sustituido por el -OH(6)	146.6



Cuerpo

Tabla 3.11. Asignación y desplazamientos químicos (δ) para el espectro de RMN- ^{13}C (400 Hz) en CDCl_3 a 25°C del cuerpo de la cadena.

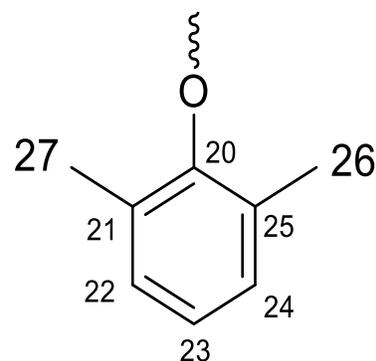
Asignación	δ (ppm)
-CH ₃ (18,17)	16.77
C orto del anillo (12,16)	132.53
C meta del anillo (13,15)	114.43
C para del anillo(14)	154.70
C sustituido por el -OR(11)	145.41



Cola

Tabla 3.12. Asignación y desplazamientos químicos (δ) para el espectro de RMN- ^{13}C (400 Hz) en CDCl_3 a 25°C de la cola de la cadena.

Asignación	δ (ppm)
-CH ₃ (26,27)	16.48
C orto del anillo (21,25)	131.48
C meta del anillo (22,24)	128.94
C para del anillo (23)	124.91
C sustituido por el -OR(20)	151.37



La señal que aparece en 76.99 ppm corresponde al CDCl_3 . Nótese que las señales que corresponden al cuerpo de la cadena al tener un número mayor de C son mas grandes en comparacion con las señales de la cabeza y cola.

Anteriormente se obtuvo el espectro RMN de ^1H del producto con la finalidad de compararlo con el del sustrato. En este análisis del espectro RMN de ^1H se confirma nuevamente que el sólido blanco corresponde al producto de acoplamiento C-O y además nos proporciona una idea de la longitud de la cadena. En la siguiente figura se muestra las asignaciones de cada una de las señales.

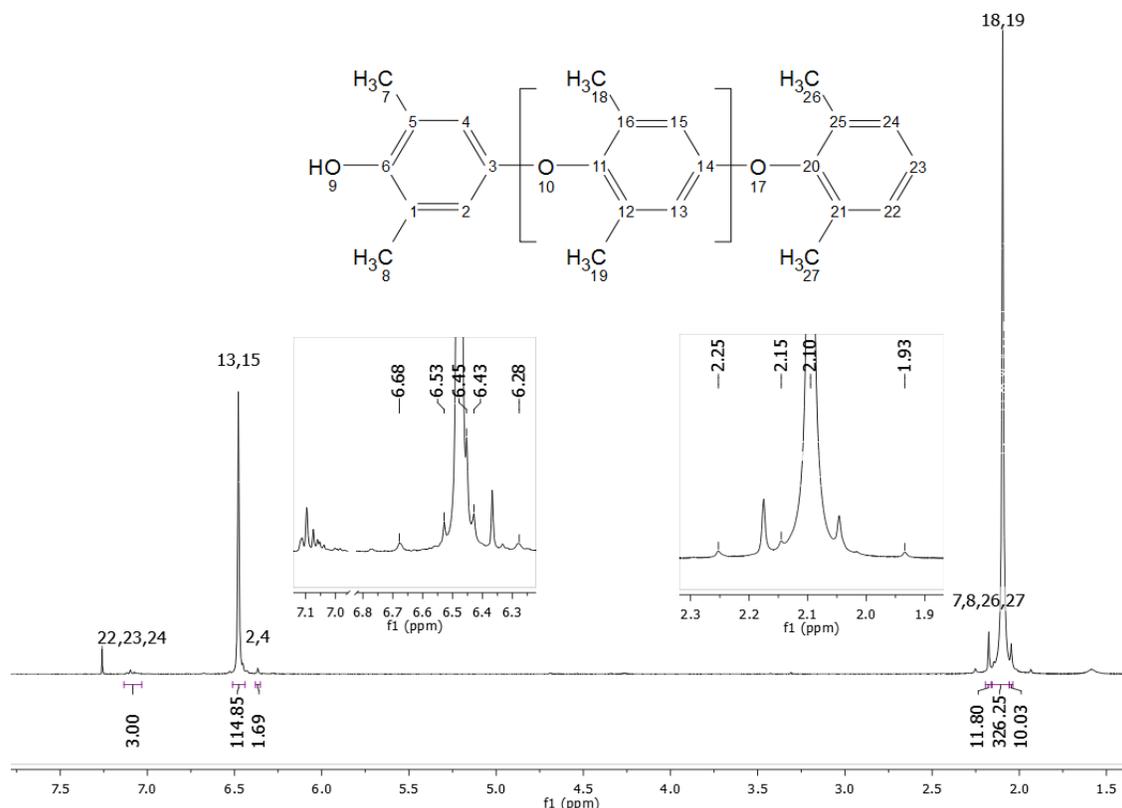


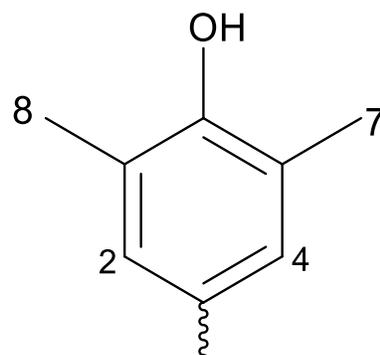
Figura 3.18. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en (CDCl_3) a 25°C del producto obtenido por $[\text{Cu}_2\text{dih}]^{4+}$ con su asignación.

El experimento se llevó acabo disolviendo el producto en CDCl_3 . En las siguientes tablas se resume el desplazamiento químico, integración y multiplicidad de las señales. Se realiza la misma separación como en el espectro de ^{13}C en cabeza, cuerpo y cola de la cadena. La integración de las señales nos da la información sobre la longitud de la cadena. A pesar de que las moléculas del producto de acoplamiento son simétricas se da el valor total de las integraciones. Hay algunas señales que son señales satélites, estas señales aparecen en todos los espectros RMN de ^1H de los productos.

Cabeza

Tabla 3.13. Asignación, multiplicidad, desplazamientos químicos (δ) e integración para el espectro de RMN- 1H (400 Hz) en $CDCl_3$ a 25°C de la cabeza de la cadena.

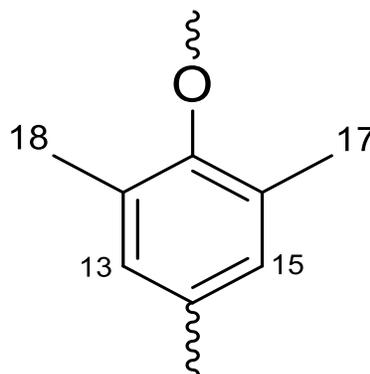
Asignación	Multiplicidad	δ (ppm)	Integración
-CH ₃ (7,8)	Singulete	2.18	6
-CH- de la posición <i>meta</i> del anillo (2,4)	Singulete	6.37	2



Cuerpo

Tabla 3.14. Asignación, multiplicidad, desplazamientos químicos (δ) e integración para el espectro de RMN- 1H (400 Hz) en $CDCl_3$ a 25°C de la cabeza de la cadena.

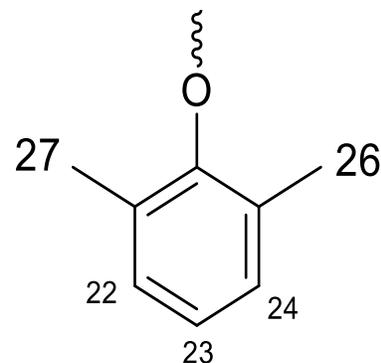
Asignación	Multiplicidad	δ (ppm)	Integración
-CH ₃ (18,17)	Singulete	2.10	326
-CH- de la posición <i>meta</i> del anillo. (13,15)	Singulete	6.48	114



Cola

Tabla 3.15. Asignación, multiplicidad, desplazamientos químicos (δ) e integración para el espectro de RMN- 1H (400 Hz) en $CDCl_3$ a $25^\circ C$ de la cabeza de la cadena.

Asignación	Multiplicidad	δ (ppm)	Integración
-CH ₃ (26,27)	Singulete	2.18	6
-CH- de la posición <i>meta</i> y <i>para</i> del anillo. (22,23,24)	multiplete	7.09	3



En el espectro también se observan señales que también forman parte de la cadena, el singulete alrededor de 2.05 ppm cuya integración es menor a 12 puede ser 4 -CH₃ que correspondan a un monómero posterior a la cabeza y al penúltimo de la cadena. La señal que aparece en 6.45 corresponde a monómeros que forman parte del cuerpo de la cadena.

Las señales que aparecen en 7.26 ppm corresponden al hidrógeno metílico de $CHCl_3$ y en 1.58 ppm a hidrógenos de moléculas de agua. Otras señales que aparecen en 1.93, 2.25, 6.28, 6.43, 6.53, 6.68 ppm corresponden a señales satélite.

Con la información que se obtuvo del espectro RMN de 1H , en particular la integración de las señales, podemos estimar la longitud de la cadena en 58 o 59 unidades. En la siguiente tabla se resume esta información.

Tabla 3.16. Valores obtenidos del espectro RMN de 1H para la reacción catalítica con $[Cu_2dihe]^{4+}$.
^aValor de integración considerando 12 H de la señal 2.05 ppm.

Sección	Asignación	Integración	# de monómeros
Cabeza	-CH ₃	6	1
	-CH- (posición <i>meta</i>)	2	
Cuerpo	-CH ₃	338 ^a	56
	-CH- (posición <i>meta</i>)	114	57
Cola	-CH ₃	6	1
	-CH (posición <i>meta</i> y <i>para</i>)	3	

Por medio del espectro bidimensional HMBC que muestra la correlación entre ^1H y ^{13}C a dos o tres enlaces de distancia, se realizan las asignaciones de la cabeza, cuerpo y cola en los espectros que se analizaron anteriormente. De igual manera se realiza el mismo análisis de cabeza, cuerpo y cola.

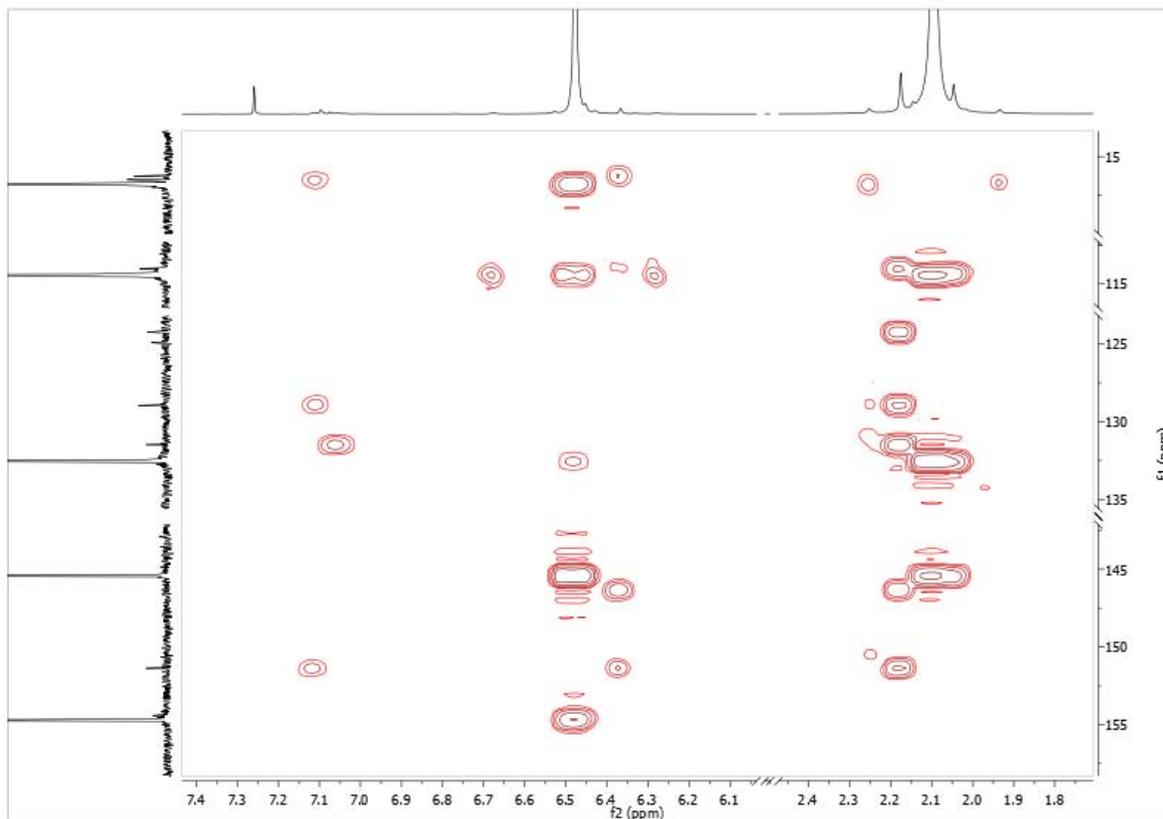
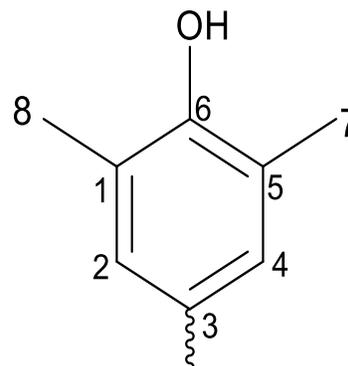


Figura 3.19. Espectro bidimensional HMBC (400 MHz) en CDCl_3 a 25°C del producto obtenido por $[\text{Cu}_2\text{dihe}]^{4+}$.

Cabeza

Tabla 3.17. Correlación de las señales del espectro bidimensional HMBC (400 Hz) en CDCl_3 a 25°C de la cabeza de la cadena.

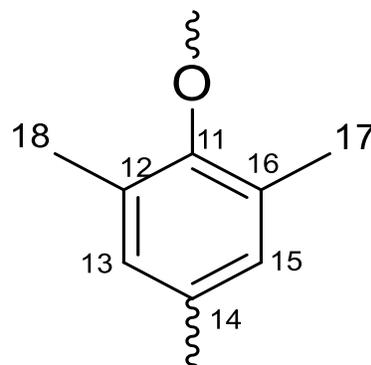
Hidrogeno	$\delta(\text{ppm})$	Carbono	$\delta(\text{ppm})$
H(7,8)	2.18	C(6)	146.6
		C(2,4)	114.01
		C(1,5)	124.24
H(2,4)	6.37	C(7,8)	16.27
		C(6)	146.6
		C(3)	154.42



Cuerpo

Tabla 3.18. Correlación de las señales del espectro bidimensional HMBC (400 Hz) en CDCl_3 a 25°C del cuerpo de la cadena.

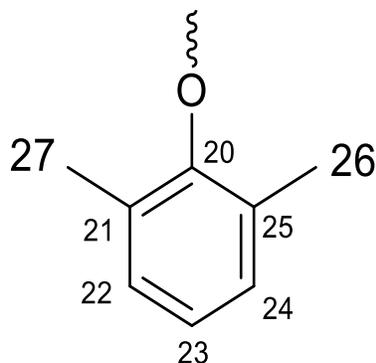
Hidrogeno	$\delta(\text{ppm})$	Carbono	$\delta(\text{ppm})$
H(18,17)	2.10	C(12,16) C(11) C(13,15)	132.53 145.41 114.43
H (13,15)	6.48	C(18,17) C(12,16) C((11) C(14)	16.77 132.53 145.41 154.7



Cola

Tabla 3.19. Correlación de las señales del espectro bidimensional HMBC (400 Hz) en CDCl_3 a 25°C de la cola de la cadena.

Hidrogeno	$\delta(\text{ppm})$	Carbono	$\delta(\text{ppm})$
H(26,27)	2.18	C(22,24) C(21,25) C(20)	128.94 131.48 151.37
H (22,23,24)	7.09	C(26,27) C(21,25) C(22,24) C(20)	16.48 131.48 128.94 151.37



El espectro bidimensional HMBC también se observan la correlación de las señales satélite. Las señales 6.28, 6.43, 6.53, 6.68 ppm de ^1H correlacionan con la señal en 114.43 ppm de ^{13}C , las otras señales 1.93, 2.25 ppm correlacionan con la señal en 16.78 ppm de ^{13}C . Se observa en el espectro que la señal que aparece e 2.15 ppm correlaciona con señales del cuerpo de la cadena con 132.53 145.41, 114.43 ppm con los C(12,16), C(11) y C(13,15). Por lo que se piensa que pueden corresponder al monómero posterior a la cabeza y penúltimo de la cadena.

Producto de acoplamiento C-O obtenido por $[\text{Cu}_2\text{dihp}]^{4+}$

Se analizó el sólido que se obtuvo después de 8 días de reacción de oxidación aeróbica usando $[\text{Cu}_2\text{dihp}]^{4+}$ como catalizador. La comparación de los espectros RMN de ^1H entre producto y sustrato se muestra en la siguiente figura 3.20

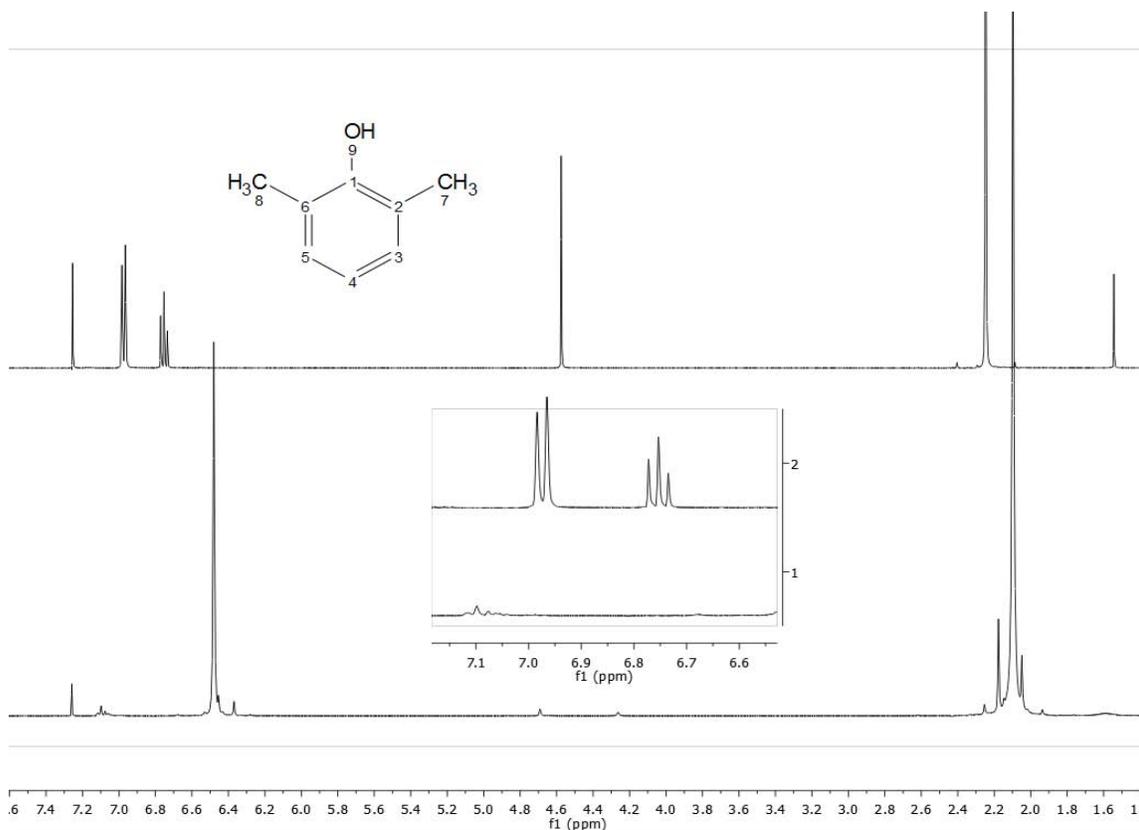


Figura 3.20. Comparación de espectros RMN de ^1H (400 MHz) en (CDCl_3) a 25°C de sustrato (superior) y producto obtenido por $[\text{Cu}_2\text{dihp}]^{4+}$ (inferior).

En la figura 3.20 se observa que las diferencias entre los espectros, de igual manera es la aparición de nuevas señales y anchas. Si se observa la zona de los H aromáticos, el triplete que corresponde al H de la posición *para* del anillo aromático del sustrato desaparece del espectro del producto, lo que indica que en esa posición existe la formación de un enlace y la obtención de algún producto de acoplamiento oxidativo. La asignación de las señales del producto se coloca más adelante.

La comparación de los espectros entre producto y sustrato en ambos casos hasta el momento indica que los productos obtenidos en el medio acetonitrilo/agua utilizando $[\text{Cu}_2\text{dihp}]^{4+}$ o $[\text{Cu}_2\text{dihe}]^{4+}$ son los de acoplamiento C-O. De igual manera se realiza el mismo análisis que el caso anterior de espectros RMN de ^{13}C y ^1H .

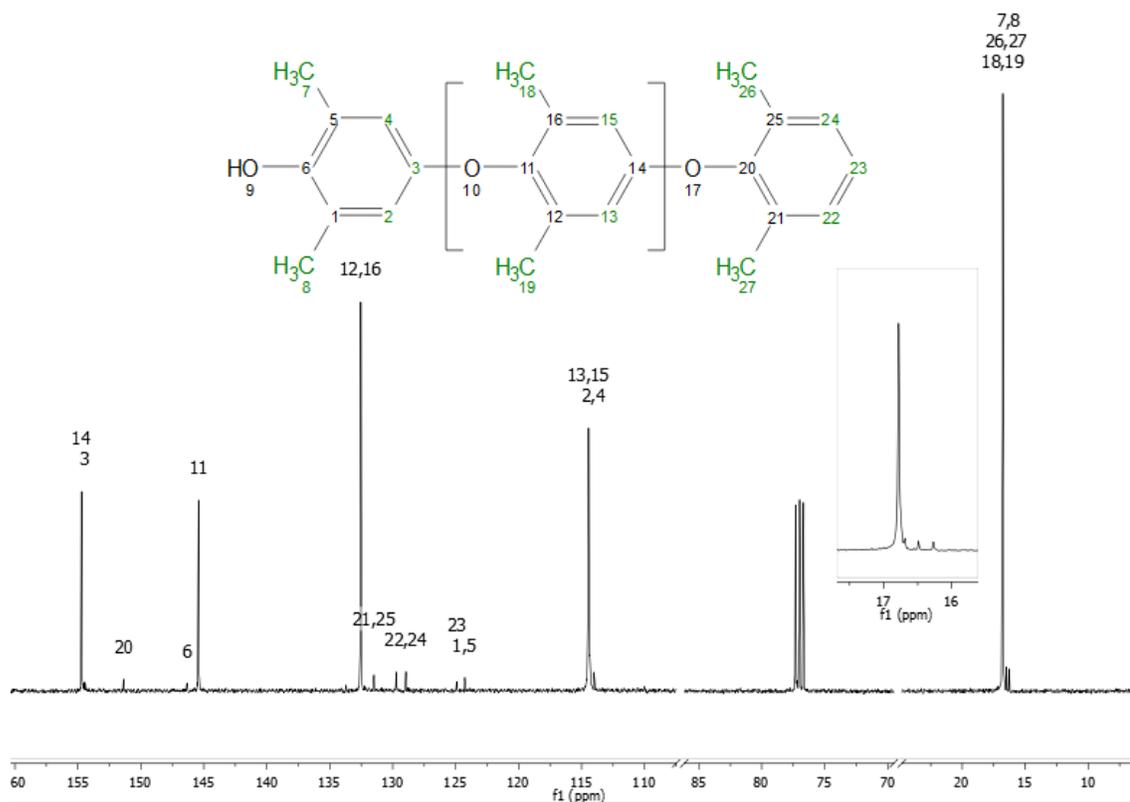


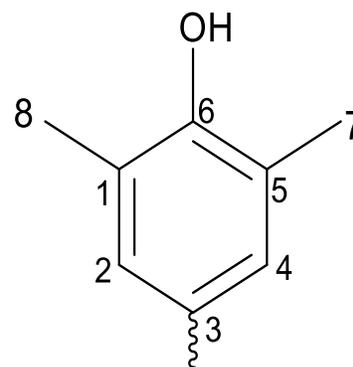
Figura 3.21. Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz) en (CDCl_3) a 25°C del producto obtenido por $[\text{Cu}_2\text{dihp}]^{4+}$ con su asignación.

El experimento se llevó a cabo disolviendo el producto en CDCl_3 . En las siguientes tablas se resume el desplazamiento químico de las señales que describen la estructura del producto de acoplamiento.

Cabeza

Tabla 3.20. Asignación y desplazamientos químicos (δ) para el espectro de RMN- ^{13}C (400 Hz) en CDCl_3 a 25°C de la cabeza de la cadena.

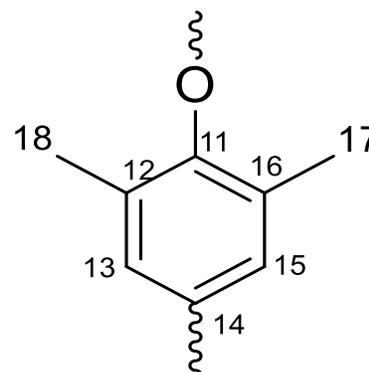
Asignación	δ (ppm)
-CH ₃ (7,8)	16.27
C orto del anillo (5,1)	124.28
C meta del anillo (2,4)	114.01
C para del anillo (3)	154.43
C sustituido por el -OH (6)	146.35



Cuerpo

Tabla 3.21. Asignación y desplazamientos químicos (δ) para el espectro de RMN- ^{13}C (400 Hz) en CDCl_3 a 25°C del cuerpo de la cadena.

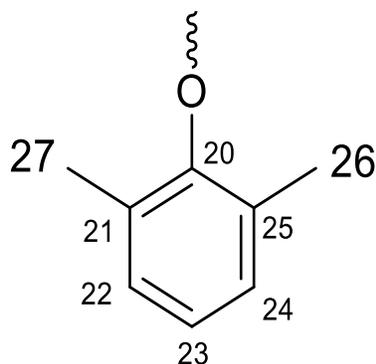
Asignación	δ (ppm)
-CH ₃ (17,18)	16.78
C orto del anillo (12,16)	132.54
C meta del anillo (13,15)	114.44
C para del anillo (14)	154.71
C sustituido por el -OR (11)	145.42



Cola

Tabla 3.22. Asignación y desplazamientos químicos (δ) para el espectro de RMN- ^{13}C (400 Hz) en CDCl_3 a 25°C de la cola de la cadena.

Asignación	δ (ppm)
-CH ₃ (26,27)	16.49
C <i>orto</i> del anillo (21,25)	131.49
C <i>meta</i> del anillo (22,24)	128.95
C <i>para</i> del anillo (23)	124.92
C sustituido por el -OR (20)	151.37



La señal que aparece en 76.99 ppm corresponde al hidrógeno metílico de CHCl_3 . Observando el espectro RMN de ^{13}C las señales que corresponden al cuerpo de la cadena son mas grandes por tener un número mayor de C con respecto a las señales de la cabeza y cola. Las señales son muy similares a las del producto que se obtiene de la reacción catalizada por $[\text{Cu}_2\text{dihp}]^{4+}$.

En la figura 3.22 se observa el espectro RMN de ^1H del producto utilizando $[\text{Cu}_2\text{dihp}]^{4+}$ en la reacción catalítica. El espectro RMN también nos confirma que este producto corresponde al acoplamiento C-O. A continuación se muestran las asignaciones de cada una de las señales.

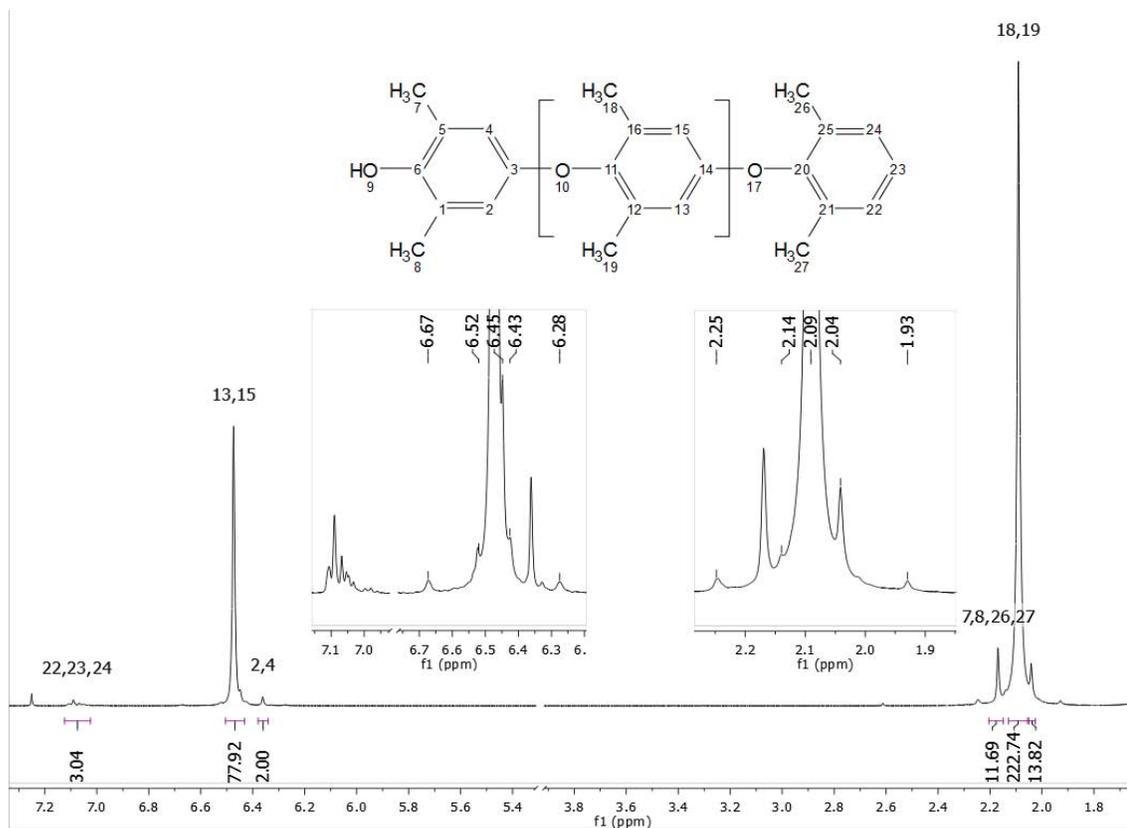


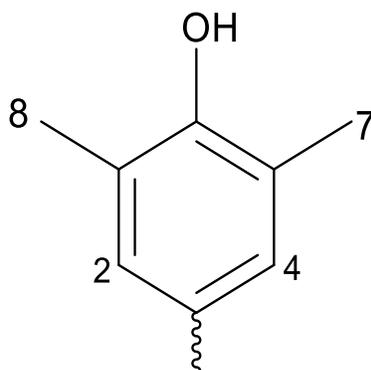
Figura 3.22. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) en (CDCl₃) a 25°C del producto obtenido por [Cu₂dihp]⁴⁺ con su asignación.

El experimento se llevó a cabo disolviendo el producto en CDCl₃. En las siguientes tablas se resume el desplazamiento químico, integración y multiplicidad de las señales. Se realiza la misma separación de cabeza, cuerpo y cola de la cadena. La integración de las señales nos da una estimación de la longitud de la cadena. A pesar de que las moléculas del producto de acoplamiento son simétricas se da el valor total de las integraciones de las señales.

Cabeza

Tabla 3.23. Asignación, multiplicidad, desplazamientos químicos (δ) e integración para el espectro de RMN- 1H (400 Hz) en $CDCl_3$ a 25°C de la cabeza de la cadena.

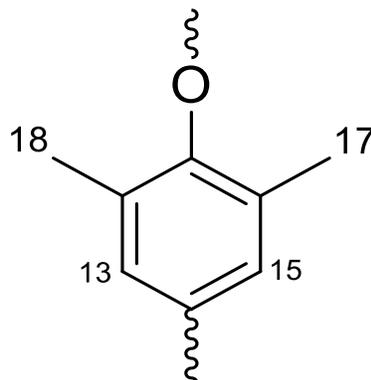
Asignación	Multiplicidad	δ (ppm)	Integración
-CH ₃ (7,8)	Singulete	2.18	6
-CH- de la posición <i>meta</i> del anillo (2,4)	Singulete	6.37	2



Cuerpo

Tabla 3.24. Asignación, multiplicidad, desplazamientos químicos (δ) e integración para el espectro de RMN- 1H (400 Hz) en $CDCl_3$ a 25°C del cuerpo de la cadena.

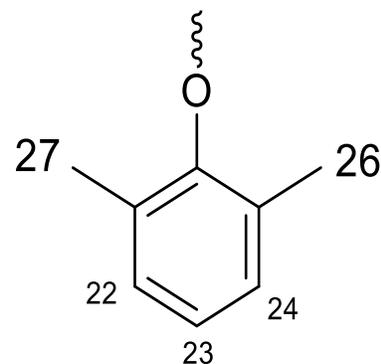
Asignación	Multiplicidad	δ (ppm)	Integración
-CH ₃ (18,17)	Singulete	2.10	223
-CH- de la posición <i>meta</i> del anillo. (13,15)	Singulete	6.48	78



Cola

Tabla 3.25. Asignación, multiplicidad, desplazamientos químicos (δ) e integración para el espectro de RMN- ^1H (400 Hz) en CDCl_3 a 25°C del cuerpo de la cadena.

Asignación	Multiplicidad	δ (ppm)	Integración
-CH ₃ (26,27)	Singlete	2.18	6
-CH- de la posición <i>meta</i> y <i>para</i> del anillo. (22,23,24)	multiplete	7.09	3



En el espectro también se observan señales que también forman parte de la cadena, el singlete alrededor de 2.04 ppm cuya integración mayor a 12 puede ser 4 -CH₃ que correspondan al monómero posterior a la cabeza y al penúltimo de la cadena. La señal que aparece en 6.45 corresponde a monómeros que forman parte del cuerpo de la cadena.

Las señales que aparecen en 7.26 ppm corresponden al hidrógeno metílico de CHCl_3 y en 1.58 ppm a hidrógenos de moléculas de agua. Otras señales que aparecen en 1.93, 2.25, 6.28, 6.43, 6.52, 6.67 ppm corresponden a señales satélite.

Con la información que se obtuvo del espectro RMN de ^1H , en particular la integración de las señales, podemos estimar la longitud de la cadena en 41 unidades. En la siguiente tabla se resume esta información.

Tabla 3.26. Valores obtenidos del espectro RMN de ^1H para la reacción catalítica con $[\text{Cu}_2\text{dihp}]^{4+}$. ^aValor de integración considerando 12 H de la señal 2.04 ppm.

Sección	Asignación	Integración	# de monómeros
Cabeza	-CH ₃	6	1
	-CH- (posición <i>meta</i>)	2	
Cuerpo	-CH ₃	235 ^{aa}	39
	-CH- (posición <i>meta</i>)	78	39
Cola	-CH ₃	6	1
	-CH (posición <i>meta</i> y <i>para</i>)	3	

Para ambos catalizadores en el medio acetonitrilo/agua se obtiene el producto de acoplamiento C-O. La diferencia está en que la estructura del producto no se

obtiene la misma longitud de la cadena ya que la reacción catalizada por $[\text{Cu}_2\text{dihe}]^{4+}$, la longitud de la cadena es más larga por 18 monómeros a comparación del producto obtenido al utilizar $[\text{Cu}_2\text{dihp}]^{4+}$.

Por medio del espectro bidimensional HMBC se realizan las asignaciones de la cabeza, cuerpo y cola en los espectros que se analizaron anteriormente. De igual manera se realiza el mismo análisis de cabeza, cuerpo y cola que el caso anterior.

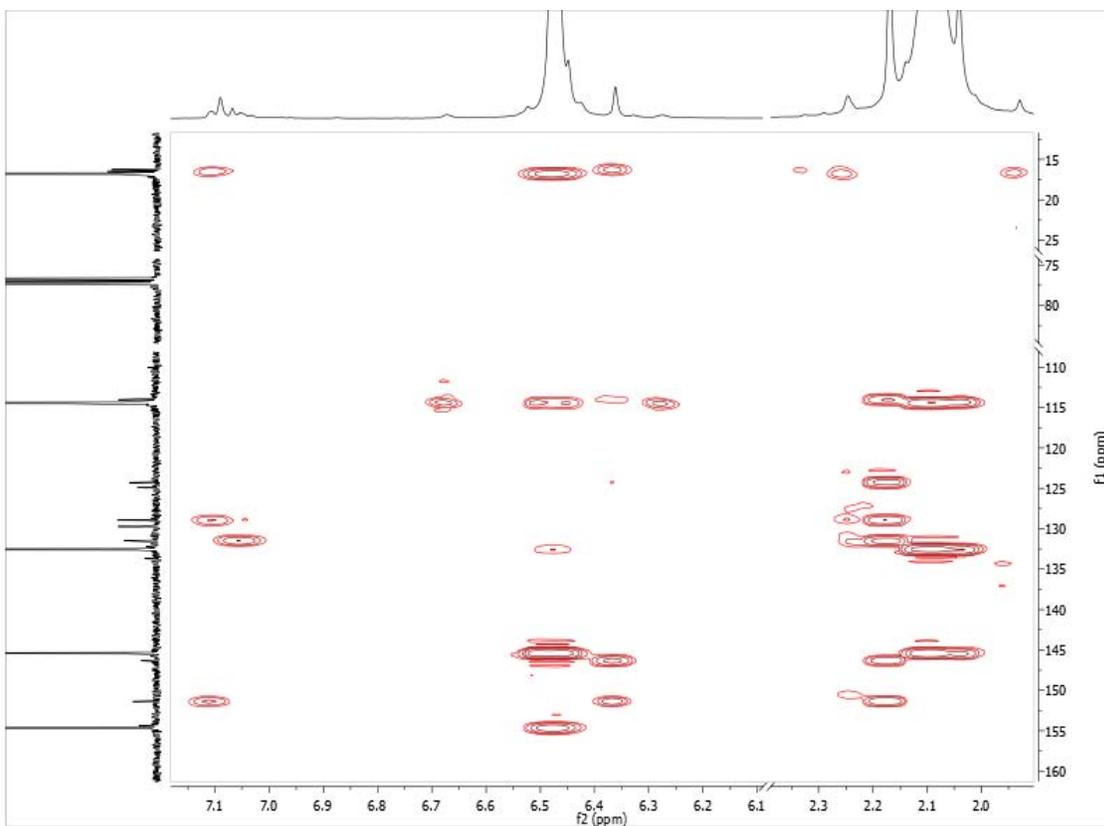
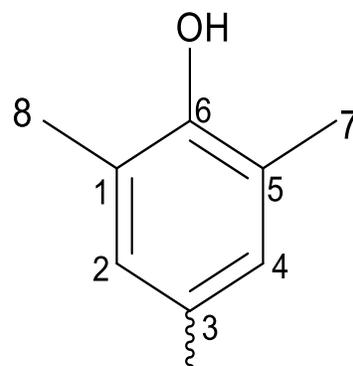


Figura 3.23. Espectro bidimensional HMBC (400 MHz) en (CDCl_3) a 25°C del producto obtenido por $[\text{Cu}_2\text{dihp}]^{4+}$.

Cabeza

Tabla 3.27. Correlación de las señales del espectro bidimensional HMBC (400 Hz) en CDCl_3 a 25°C de la cabeza de la cadena.

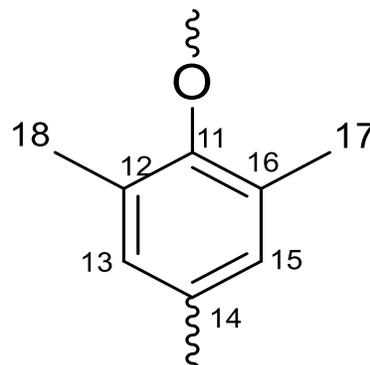
Hidrogeno	$\delta(\text{ppm})$	Carbono	$\delta(\text{ppm})$
H(7,8)	2.18	C(6)	146.35
		C(2,4)	114.01
		C(1,5)	124.24
H(2,4)	6.37	C(7,8)	16.27
		C(6)	146.6
		C(3)	154.43



Cuerpo

Tabla 3.28. Correlación de las señales del espectro bidimensional HMBC (400 Hz) en CDCl_3 a 25°C del cuerpo de la cadena.

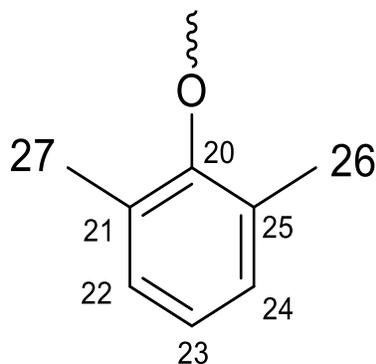
Hidrogeno	$\delta(\text{ppm})$	Carbono	$\delta(\text{ppm})$
H(18,17)	2.10	C(12,16)	132.54
		C(11)	145.42
		C(13,15)	114.44
H(13,15)	6.48	C(18,17)	16.78
		C(12,16)	132.54
		C(11)	145.42
		C(14)	154.71



Cola

Tabla 3.29. Correlación de las señales del espectro bidimensional HMBC (400 Hz) en CDCl_3 a 25°C de la cola de la cadena.

Hidrogeno	$\delta(\text{ppm})$	Carbono	$\delta(\text{ppm})$
H(26,27)	2.18	C(22,24)	128.95
		C(21,25)	131.49
		C(20)	151.37
H (22,23,24)	7.09	C(26,27)	16.48
		C(21,25)	131.49
		C(22,24)	128.95
		C(20)	151.37



El espectro bidimensional HMBC también se observan la correlación de las señales satélite. Las señales 6.28, 6.43, 6.53, 6.68 ppm de ^1H correlacionan con la señal en 114.44 ppm de ^{13}C , las otras señales 1.93, 2.25 ppm correlacionan con la señal en 16.78 ppm de ^{13}C . Se observa en el espectro que la señal que aparece e 2.15 ppm correlaciona con señales del cuerpo de la cadena con 132.53 145.41, 114.43 ppm con los C(12,16), C(11) y C(13,15). Por lo que se piensa que pueden corresponder al monómero posterior a la cabeza y penúltimo de la cadena.

3.4.2 Reactividad en el medio acetonitrilo.

La reactividad del DMP en este medio utilizando los catalizadores $[\text{Cu}_2\text{dihe}]^{4+}$ y $[\text{Cu}_2\text{dihp}]^{4+}$ es muy distinta que en el medio acetonitrilo/agua. Al utilizar el catalizador $[\text{Cu}_2\text{dihe}]^{4+}$ en todo momento y hasta el tiempo de reacción establecido, no se forma precipitado. El color de la disolución se mantuvo verde. El utilizar $[\text{Cu}_2\text{dihp}]^{4+}$ las cosas cambian ya que después de 36 horas se observa la formación de un sólido blanco pero en muy poca cantidad en comparación con lo que se obtiene en el medio acetonitrilo/agua. La disolución en ningún momento cambia de color, se mantiene el verde claro. La cantidad inicial de sustrato (DMP) es de 0.244 g.

La reacción catalítica utilizando $[\text{Cu}_2\text{dihe}]^{4+}$ su estudio se puede realizar por espectrofotometría UV-Vis. Al paso de 8 días se obtiene el espectro de UV-Vis de la reacción catalítica. El espectro UV-Vis se muestra a continuación:

Figura 3.24. Espectro UV-Vis de la reacción catalizada por [Cu₂dihe]⁴⁺.

El espectro UV-Vis de la disolución donde se lleva a cabo la reacción catalítica muestra una banda en la región del visible con una $\lambda_{\text{max}} = 411\text{nm}$. Al comparar los resultados de identificación espectroscópica UV-Vis de la 5,5'-tetrametil-4,4'-difenoquinona con los obtenidos de la reacción catalítica se puede afirmar que la banda en $\lambda_{\text{max}} = 411\text{nm}$ corresponde a la quinona. En este medio utilizando [Cu₂dihe]⁴⁺ se obtiene el producto de acoplamiento C-C. En el espectro UV-Vis de la reacción catalítica aparece otra banda en $\lambda_{\text{max}} = 272\text{nm}$.

Para poder analizar la banda en $\lambda_{\text{max}} = 272\text{nm}$ del espectro UV-Vis de la reacción catalítica. Se muestra el espectro UV-Vis del sustrato (DMP) en MeCN donde se observan dos bandas una en $\lambda_{\text{max}} = 204\text{nm}$ y otra en $\lambda_{\text{max}} = 272\text{nm}$ con una $\epsilon = 2100 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ estas bandas corresponden a las transiciones de un orbital π enlazante al orbital orbital π^* antienlace en el anillo aromático.

Figura 3.25. Espectro UV-Vis del sustrato DMP.

Comparando los dos espectros UV-Vis tienen la misma banda en $\lambda_{\max}=272\text{nm}$ se puede decir que hay sustrato sin reaccionar o que haya la existencia de oligómeros de cadena corta solubles en el medio.

Para cuantificar la concentración de la quinona obtenida en la reacción catalítica se utiliza la ecuación de la ley de Lambert-Beer: A pesar de que el valor del coeficiente de absorptividad molar (ϵ) se determina en el medio $\text{CHCl}_3/\text{MeCN}$ y no es válido usarlo para la cuantificación de la quinona en MeCN pero en este caso podemos utilizar este valor de ϵ para estimar la cantidad de quinona formada en el medio. En este caso se utiliza

$$A^\lambda = \epsilon^\lambda l C$$

$$A^{411} = 0.597$$

C= Concentración mol L⁻¹

$$\epsilon^{411} = 70375 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$$

$$l = 1 \text{ cm}$$

$$C = \frac{A^\lambda}{\epsilon^\lambda l} = \frac{0.597}{70375 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1} \times 1 \text{ cm}} = 8.48 \times 10^{-6} \text{ M}$$

Esta concentración proviene de una dilución 1:10 por lo que la verdadera concentración de la quinona obtenida de la reacción catalítica es 8.48×10^{-5} .

Si consideramos que el producto principal es la quinona, en este medio se pueden comparar valores teóricos con valores que se obtuvieron de la reacción catalítica.

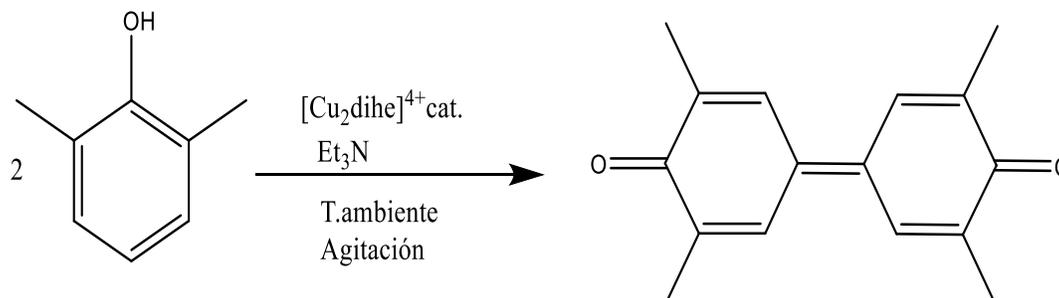


Figura 3.26. Reacción catalizada por $[\text{Cu}_2\text{dihc}]^{4+}$ en el medio MeCN.

Tabla 3.30. Comparación de los valores teóricos y experimentales.

	DMP (inicio)	Quinona (valores teóricos)	Quinona (valores experimentales)
Mmol	2	1	0.0169
Concentración (M)	0.01	0.005	8.48×10^{-5}

Al comparar los valores de la tabla se puede observar que se obtiene muy poca cantidad de quinona con un valor de 1.69%. Esto nos lleva a pensar que la actividad catalítica en este medio es nula.

En el caso de la reacción catalizada por $[\text{Cu}_2\text{dihp}]^{4+}$, la disolución permanece homogénea de color verde durante 36 horas, después de ese tiempo empieza a observarse un sólido. El producto sólido que se obtuvo no era completamente blanco, tenía unas impurezas de color verde, señal de que una especie de cobre estaba presente en el producto. Se le realiza el proceso de purificación y se obtiene un sólido blanco similar al producto obtenido en el medio acetonitrilo/agua.

Se obtiene 0.014 g (5.37%) de producto blanco después del proceso de purificación. La cantidad de producto obtenido es muy poco en comparación con lo que se obtuvo utilizando acetonitrilo/agua como medio. Se puede proponer que el sólido corresponde al producto de acoplamiento C-O por el análisis que se realizó anteriormente en el medio MeCN/H₂O.

Por otro lado las aguas madres son una disolución amarillenta a la cual se le obtuvo un espectro de UV-Vis.

Figura 3.27. Espectro UV-Vis de la reacción catalizada por $[Cu_2dihp]^{4+}$.

El espectro muestra de igual manera presenta una banda con una $\lambda_{max} = 411nm$ y otra en $\lambda_{max}=272nm$. Al realizar la misma comparación que en el caso anterior. En este medio también se obtiene la quinona pero también se puede decir que hay sustrato sin reaccionar o que haya la existencia de oligómeros de cadena corta solubles en el medio.

Para cuantificar la concentración de la quinona obtenida utilizando $[Cu_2dihp]^{4+}$ se usa la ecuación de la ley de Lambert-Beer:

$$A^\lambda = \epsilon^\lambda l C$$

$$A^{411} = 0.590$$

C= Concentración mol L⁻¹ (valor obtenido en la parte 3.2)

$$\epsilon^{411} = 70375L \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$$

$$l = 1 \text{ cm}$$

$$C = \frac{A^\lambda}{\epsilon^\lambda l} = \frac{0.590}{70375 L \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1} \times 1 \text{ cm}} = 8.38 \times 10^{-6} M$$

Esta concentración proviene de una dilución 1:10 por lo que la verdadera concentración de la quinona obtenida de la reacción catalítica es $8.38 \times 10^{-5}M$

En este caso la quinona no es el único producto de la reacción ya que se obtiene sólido blanco, más adelante se confirma que el sólido blanco corresponde al

producto de acoplamiento con el análisis de RMN de ^{13}C y ^1H . Los valores como en el caso anterior obteniendo un porcentaje de la cantidad de quinona producida en esta reacción catalítica.

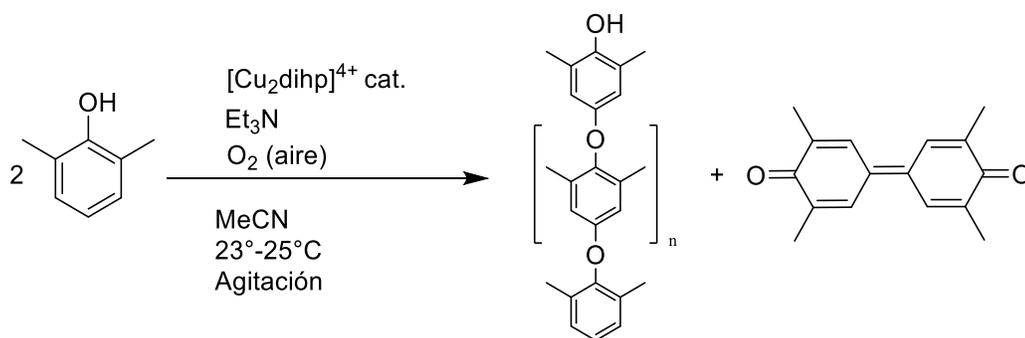


Tabla 3.28. Reacción catalítica utilizando $[\text{Cu}_2\text{dihp}]^{4+}$ en el medio MeCN.

Tabla 3.31. Comparación de los valores teóricos y experimentales de la quinona.

	DMP (inicio)	Quinona (valores teóricos)	Quinona (valores experimentales)
mmol	2	1	0.0167
Concentración (M)	0.01	0.005	$8.38 \times 10^{-5}\text{M}$

Al comparar los valores se obtiene 1.67% de producto de acoplamiento C-C en este caso no puede decirse que la actividad catalítica en este medio es totalmente nula puesto que se obtiene sólido blanco.

El sólido blanco que se obtiene de este medio también es identificado por espectroscopia RMN de ^1H y ^{13}C . A continuación se presentan los resultados.

El espectro RMN de ^{13}C nos ayuda a identificar y confirmar que este producto también corresponde al acoplamiento C-O como en los casos anteriores en el medio acetonitrilo/agua.

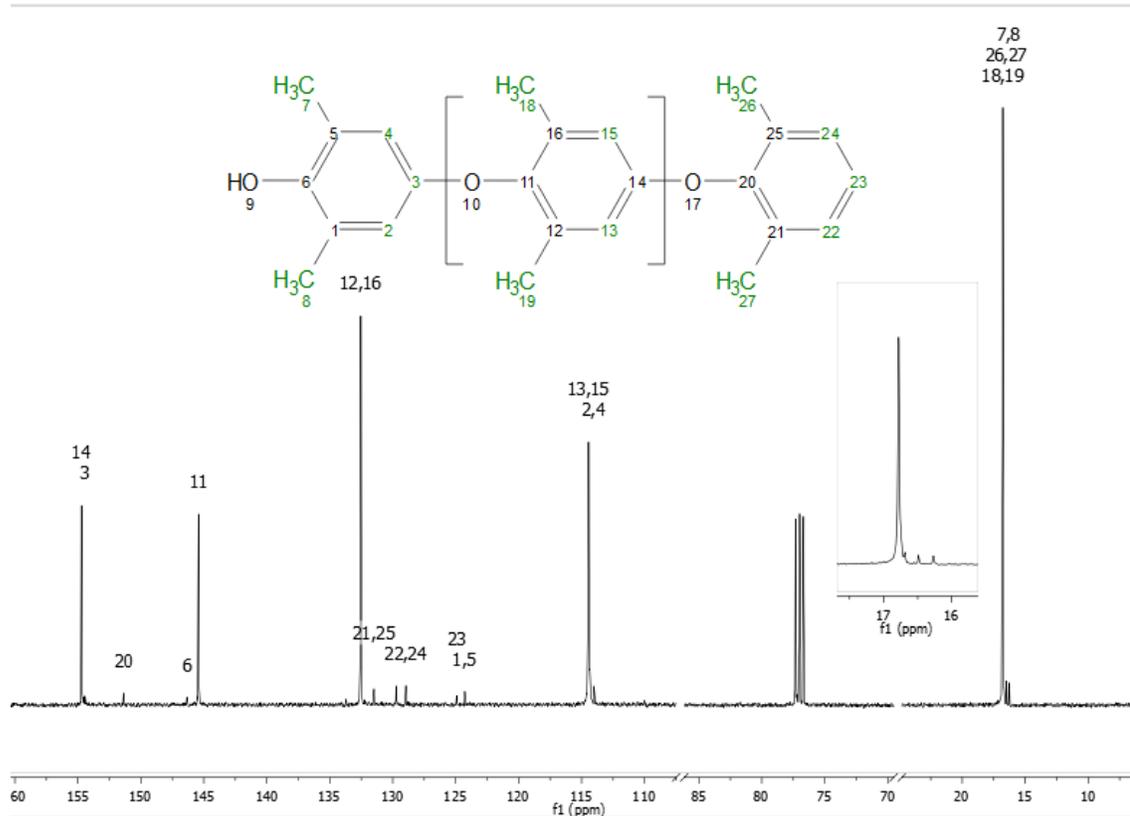


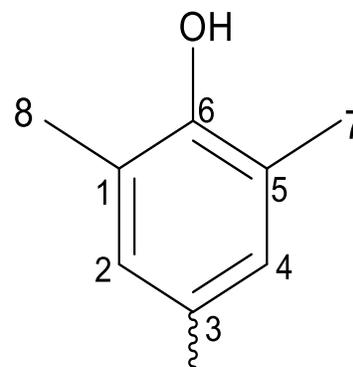
Figura 3.29. Espectro de RMN de ¹³C (400 MHz) en (CDCl₃) a 25°C del producto obtenido por [Cu₂dihp]⁴⁺ en el medio MeCN con su asignación.

El experimento se llevó a cabo disolviendo el producto en CDCl₃. En las siguientes tablas se resume el desplazamiento químico de las señales que describen la estructura del producto de acoplamiento C-O.

Cabeza

Tabla 3.32. Asignación y desplazamientos químicos (δ) para el espectro de RMN- ^{13}C (400 Hz) en CDCl_3 a 25°C de la cabeza de la cadena.

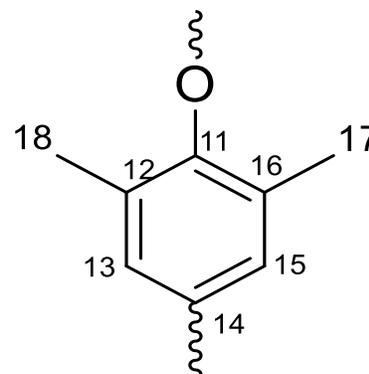
Asignación	δ (ppm)
-CH ₃ (7,8)	16.27
C orto del anillo (1,5)	124.28
C meta del anillo (2,4)	114.01
C para del anillo (3)	154.43
C sustituido por el -OH (6)	146.35



Cuerpo

Tabla 3.33. Asignación y desplazamientos químicos (δ) para el espectro de RMN- ^{13}C (400 Hz) en CDCl_3 a 25°C del cuerpo de la cadena.

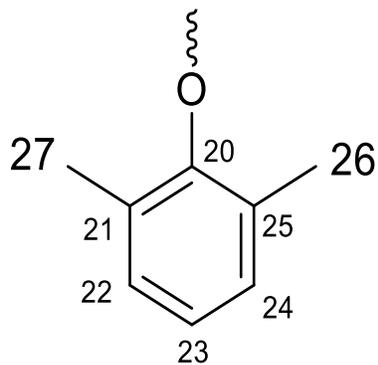
Asignación	δ (ppm)
-CH ₃ (17,18)	16.78
C orto del anillo (12,16)	132.54
C meta del anillo (13,15)	114.44
C para del anillo (14)	154.71
C sustituido por el -OR (11)	145.42



Cola

Tabla 3.34. Asignación y desplazamientos químicos (δ) para el espectro de RMN- ^{13}C (400 Hz) en CDCl_3 a 25°C de la cabeza de la cadena.

Asignación	δ (ppm)
-CH ₃ (26,27)	16.49
C <i>orto</i> del anillo (21,25)	131.49
C <i>meta</i> del anillo (22,24)	128.95
C <i>para</i> del anillo (23)	124.94
C sustituido por el -OR (20)	151.37



La señal que aparece en 76.99 ppm corresponde al CDCl_3 . Las señales son muy similares a las del producto que se obtiene utilizando el mismo catalizador en el medio acetonitrilo/agua.

En el caso del espectro RMN de ^1H se confirma nuevamente que el sólido blanco corresponde al producto de acoplamiento C-O y además nos proporciona información acerca de la longitud de la cadena. En la siguiente figura 3.30 se muestra las asignaciones de cada una de las señales.

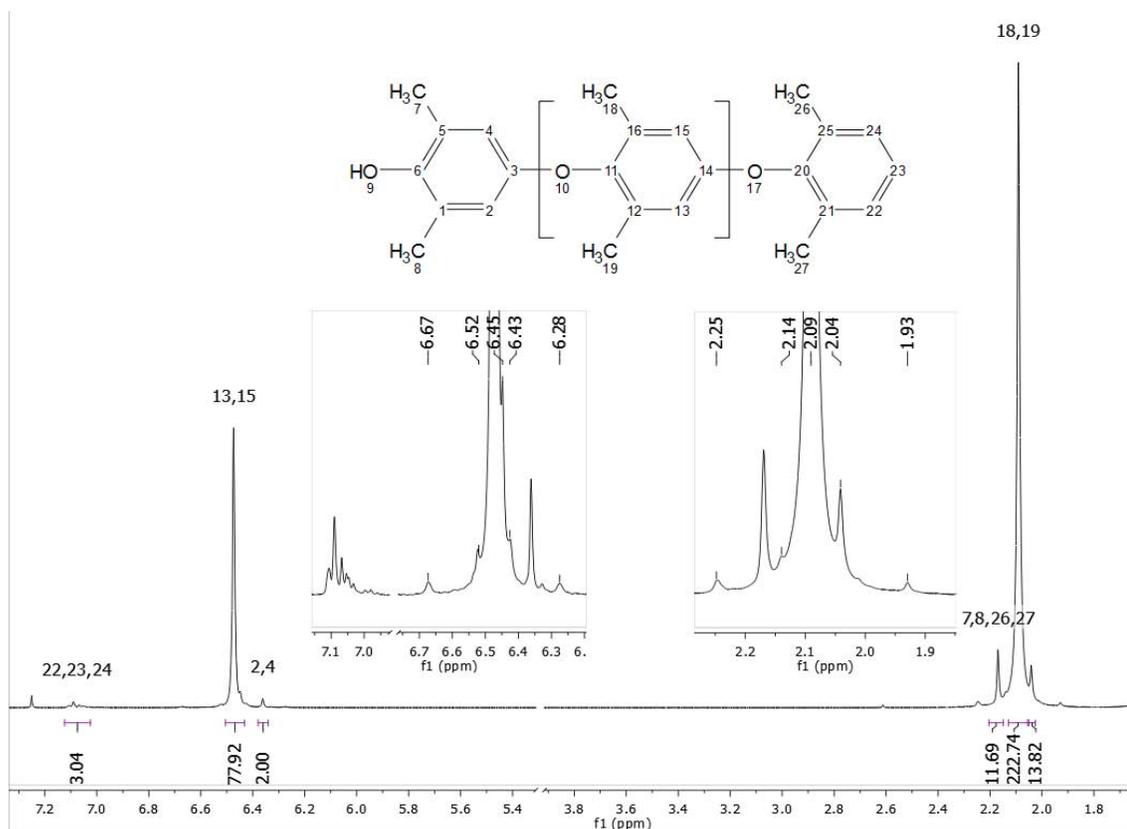


Figura 3.30. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) en (CDCl₃) a 25°C del producto obtenido por [Cu₂dihp]⁴⁺ en MeCN con su asignación.

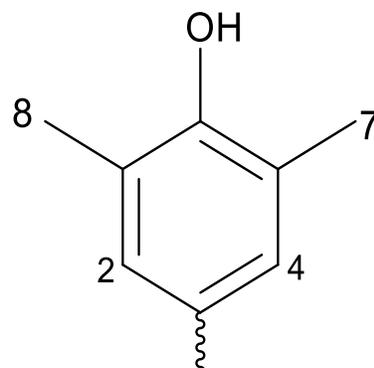
El experimento se llevó a cabo disolviendo el producto en CDCl₃. En las siguientes tablas se resume el desplazamiento químico, integración y multiplicidad de las señales. Se realiza la misma separación de cabeza, cuerpo y cola de la cadena. La integración de las señales nos da la información de la longitud cadena.

En el espectro también se observan señales que también forman parte de la cadena, el singulete alrededor de 2.04 ppm cuya integración mayor a 12 puede ser 4 -CH₃ que correspondan al monómero posterior a la cabeza y al penúltimo de la cadena. La señal que aparece en 6.45 corresponde a monómeros que forman parte del cuerpo de la cadena.

Cabeza

Tabla 3.35. Asignación, multiplicidad, desplazamientos químicos (δ) e integración para el espectro de RMN- 1H (400 Hz) en $CDCl_3$ a 25°C del cuerpo de la cadena.

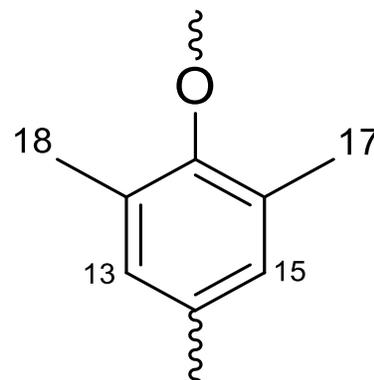
Asignación	Multiplicidad	δ (ppm)	Integración
-CH ₃ (7,8)	Singulete	2.18	6
-CH- de la posición <i>meta</i> del anillo (2,4)	Singulete	6.37	2



Cuerpo

Tabla 3.36. Asignación, multiplicidad, desplazamientos químicos (δ) e integración para el espectro de RMN- 1H (400 Hz) en $CDCl_3$ a 25°C del cuerpo de la cadena.

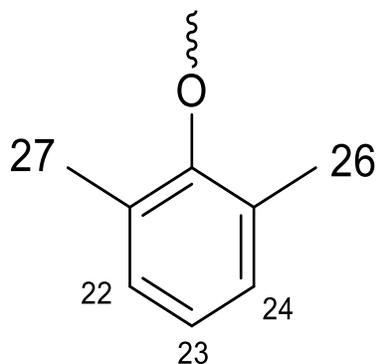
Asignación	Multiplicidad	δ (ppm)	Integración
-CH ₃ (18,17)	Singulete	2.10	223
-CH- de la posición <i>meta</i> del anillo. (13,15)	Singulete	6.48	78



Cola

Tabla 3.37. Asignación, multiplicidad, desplazamientos químicos (δ) e integración para el espectro de RMN- ^1H (400 Hz) en CDCl_3 a 25°C del cuerpo de la cadena.

Asignación	Multiplicidad	δ (ppm)	Integración
-CH ₃ (26,27)	Singulete	2.18	6
-CH- de la posición <i>meta</i> y <i>para</i> del anillo. (22,23,24)	multiplete	7.09	3



Las señales que aparecen en 7.26 ppm corresponden al hidrógeno metílico de CHCl_3 y en 1.58 ppm a hidrógenos de moléculas de agua. Otras señales que aparecen en 1.93, 2.25, 6.28, 6.43, 6.52, 6.67 ppm corresponden a señales satélite.

Con la información que se obtuvo del espectro RMN de ^1H , se estima que la longitud de la cadena es 41 unidades. Esta longitud de cadena es la misma que se obtiene en el medio acetonitrilo/agua.

De acuerdo con resultados obtenidos de los dos medios, el agua resulto ser una pieza muy importante en las reacciones catalíticas ya que en el medio de acetonitrilo la actividad de los complejos es muy baja para el caso del catalizador $[\text{Cu}_2\text{dihp}]^{4+}$ y prácticamente nula para el complejo $[\text{Cu}_2\text{dihe}]^{4+}$. Pudiendo ser que con el agua se forme una especie más activa que en el medio solo con acetonitrilo puro.

Capítulo 4

CONCLUSIONES

- La reactividad del DMP en el medio acetonitrilo/agua utilizando $[\text{Cu}_2\text{dihe}]^{4+}$ o $[\text{Cu}_2\text{dihp}]^{4+}$ resultó ser similar. En ambos casos se obtiene un sólido blanco que corresponde al producto de acoplamiento C-O. Los productos sólidos que se obtienen son oligómeros de cadena larga, lo suficiente para poder precipitar en el medio.

Existen sólo ligeras diferencias entre utilizar $[\text{Cu}_2\text{dihe}]^{4+}$ o $[\text{Cu}_2\text{dihp}]^{4+}$:

- a) Los rendimientos de la reacción en los tiempos establecidos son un poco más favorables para la reacción catalizada por $[\text{Cu}_2\text{dihe}]^{4+}$.
 - b) La longitud de la cadena es más larga para el producto obtenido con $[\text{Cu}_2\text{dihe}]^{4+}$.
- En trabajos anteriores del el grupo de investigación se estudió la actividad catecolasa de los catalizadores $[\text{Cu}_2\text{dihe}]^{4+}$ y $[\text{Cu}_2\text{dihp}]^{4+}$, encontrando que el complejo $[\text{Cu}_2\text{dihp}]^{4+}$ tenía una actividad significativamente superior al $[\text{Cu}_2\text{dihe}]^{4+}$. Sin embargo, en el estudio del acoplamiento oxidativo de DMP utilizando estos dos catalizadores la diferencia es muy pequeña y en este caso el mejor catalizador es el $[\text{Cu}_2\text{dihe}]^{4+}$.
 - Por otro lado, la reactividad del DMP en el medio acetonitrilo utilizando ya un sea catalizador o el otro, resultó muy distinta a la observada en acetonitrilo/agua. Cuando el disolvente es acetonitrilo puro, con ambos catalizadores se obtiene en similares y casi nulas cantidades de producto de acoplamiento C-C. La diferencia que se observa en este medio, es que de la reacción catalizada por $[\text{Cu}_2\text{dihp}]^{4+}$ se obtiene algo de producto de acoplamiento C-O con muy bajo rendimiento. Esto significa que la actividad catalítica de los complejos en este medio es prácticamente nula.
 - El medio de reacción necesita agua para que los complejos $[\text{Cu}_2\text{dihe}]^{4+}$ y $[\text{Cu}_2\text{dihp}]^{4+}$ presenten una mejor actividad catalítica en la reacción de acoplamiento oxidativo de 2,6-dimetilfenol.

Capítulo 5

PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Equipos y reactivos

5.1.1 Reactivos y disolventes

En la síntesis y estudio de los compuestos obtenidos se utilizaron los siguientes reactivos y disolventes:

2-metilimidazol, 99% (Aldrich)

Etanolamina, >99.5% (Aldrich)

3-Aminopropanol, 99% (Aldrich)

Formaldehído 37.5% (Mallinckrodt)

Trietilamina, >99.5% (Sigma-Aldrich)

Perclorato de cobre (II) hexahidratado $[\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}]$ 98% (Sigma-Aldrich)

2, 6-Dimetilfenol, 99% (Aldrich)

EDTA, 99% (JT Baker)

Hexaciano ferrato (III) de potasio $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$

Acetonitrilo grado reactivo 99.9% (JT Baker)

Cloroformo grado reactivo 99.9% (JT Baker)

Metanol grado reactivo 99.9% (JT Baker)

Acetato de etilo 99.9% (JT Baker)

Agua Deuterada $[\text{D}_2\text{O}]$

Ácido clorhídrico deuterado $[\text{DCl}]$ 35% en agua deuterada, 99.9% D.

Cloroformo deuterado $[\text{CDCl}_3]$

5.1.2 Equipos

Espectrofotómetro. Agilent 8453.

UV-Visible Chemstation Software.

Análisis elemental. AE (Perkin Elmer) 2400 para CHNS, USAI

Resonancia Magnética Nuclear, Unity INOVA 300MHz (Varian), USAI

5.2 Síntesis

5.2.1 Síntesis del ligante dihe.

Se disuelve 1.6422 g (20 mmol) de 2-metilimidazol en aproximadamente 40 mL de agua destilada. A esta disolución se agrega lentamente, de forma simultánea pero por separado, 4.87 mL (60 mmol) de formaldehído al 37% en agua y 1.2 mL (20 mmol) de etanolamina. La mezcla de reacción se lleva a pH básico adicionando (20 mmol) de trietilamina, la solución se calienta en un baño de aceite a 60°C con agitación continua. Se observa un precipitado blanco después de 36 horas. El producto formado se filtra a vacío y se lava con dos porciones de agua y solo una de acetona.

Se obtienen 1.7g de producto con un rendimiento del 25%.

Análisis elemental. Calculado para $C_{16}H_{30}N_6O_4$ (dihe $\cdot 2H_2O$): C, 51.88; H, 8.16; N, 22.69. Encontrado: C, 52.36; H, 8.09; N, 22.62.

RMN- 1H (D_2O/HCl): δ 3.86, 3.87, 3.88 (t, 4H, $-CH_2-$), 3.48, 3.495, 3.5 (t, 4H, $-CH_2-$), 2.49 (s, 8H, $-CH_2-$), 4.4 (s, 6H, CH_3). [20]

5.2.2 Síntesis del ligante dihp.

Se disuelven 1.6422 g (20 mmol) de 2-metilimidazol en aproximadamente 40 mL de agua destilada. A esta disolución se le añade lentamente, de forma simultánea pero por separado, 4.87 mL (60 mmol) de formaldehído al 37% en agua y 1.52 mL de 3-aminopropanol. La mezcla de reacción se lleva a un pH básico adicionando (20 mmol) de trietilamina, la solución se calienta en un baño de aceite a 60°C con agitación constante durante 72 horas. El producto obtenido se filtra a vacío y se lava con dos porciones de metanol y solo una de acetona. [21]

Se obtienen 1.6 g de producto con un rendimiento del 26%.

Análisis elemental. Calculado para $C_{16}H_{30}N_6O_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$: C, 58.20; H, 8.41; N, 22.62. Encontrado para C, 58.09; H, 8.43; N, 22.35.

RMN- 1H (D_2O/HCl): δ 4.22 (s, 4H, $-CH_2-$), 3.31, 3.33, 3.35 (t, 2H, $-CH_2-$), 3.27 (t, 2H, $-CH_2-$), 2.27 (s, 3H, CH_3), 1.73, 1.75, 1.77, 1.79, 1.82 (q, 2H, CH_2). [21]

5.2.3 Síntesis de la 3,3', 5,5'-tetrametil-4,4-difenoquinona.

Se disuelven 3.282 g (10 mmol) de $K_3[Fe(CN)_6]$ y 1.42 g de NaOH en 25 mL de agua; esta disolución es añadida gota a gota durante 30 minutos a otra de 1.22 g de DMP (10 mmol) en 25 mL de metanol. La mezcla de reacción se deja durante 10 minutos a temperatura ambiente y agitación constante. La purificación del producto se realiza por extracciones sucesivas con acetato de etilo (3 x 25 mL), la fase orgánica es lavada con agua (3 x 25 mL). El producto obtenido se filtra y se seca a vacío. [36]

Se obtienen 0.4212 g de producto color naranja con un rendimiento del 35 %

RMN- 1H ($CDCl_3$): δ 2.3 (s, 6H, CH_3), 7.75 (s, 2H, H aromático)

La disolución de la quinona en acetonitrilo es de color amarillo. El espectro de UV-Vis presenta una λ_{max} = 411 nm (ϵ = 70 375 L mol $^{-1}$ cm $^{-1}$).

5.3 Preparación de los catalizadores en disolución.

Se prepara una disolución 5 x10 $^{-3}$ M del complejo $[Cu_2L]^{4+}$ en acetonitrilo.

Se disuelve 0.1850 g (0.5 mmol) de $Cu(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$ en aproximadamente 10 mL de acetonitrilo; ahí mismo se añade poco a poco 0.0928 g (0.25 mmol) de ligante. Se agita la disolución para solubilizar totalmente el ligante y se afora a 50 mL. La disolución del complejo $[Cu_2dihe]^{4+}$ es de color verde fuerte. Esta disolución en su espectro de UV-Vis presenta una λ_{max} = 678 nm (ϵ =166 L mol $^{-1}$ cm $^{-1}$).

El color de la disolución de $[Cu_2dihp]^{4+}$ es verde claro. En el instante en que es preparada esta disolución hay que utilizarla, ya que en un lapso de 24 horas comienza aparecer un sólido de color verde claro señal de que está precipitando $[Cu_2dihp] (ClO_4)_4$. La disolución de dicho complejo en su espectro de UV-Vis presenta una λ_{max} = 675 nm (ϵ =146 L mol $^{-1}$ cm $^{-1}$).

5.4 Reactividad del DMP en acetonitrilo y acetonitrilo/agua.

Se realizan 2 reacciones por catalizador una en acetonitrilo y otra en acetonitrilo/agua como medios. Los componentes se añaden respetando el siguiente orden: sustrato, disolvente (medio), base y catalizador. La base que se ocupa es una disolución 0.1 M de trietilamina en acetonitrilo.

En la tabla 5.3 se muestran las cantidades necesarias, con la finalidad de tener una relación 1:20 de [sustrato]: [catalizador] y respetar la relación 1:1 del medio acetonitrilo/agua.

Para que se den las reacciones de acoplamiento oxidativo en fenoles se necesita de un agente oxidante. En este caso el O_2 del aire es el agente oxidante.

Tabla 5.1 Cantidades a utilizar para las reacciones catalíticas.

Reacción	Sustrato (DMP) (g)	Acetonitrilo (mL)	Agua (mL)	Base 0.1M (mL)	Catalizador $5 \times 10^{-5}M$ (mL)
1	0.244	160	0	20	20
2	0.244	100	60	20	20

Cada reacción se deja a temperatura ambiente 23-25°C y se tapa (no completamente) para evitar la evaporación del acetonitrilo. El caso de las mezclas de reacción en el medio acetonitrilo/agua se deja durante un tiempo de 4,6 u 8 días con agitación constante, mientras que las mezclas de reacción en el medio acetonitrilo se dejan durante 8 días de igual manera con agitación constante.

5.4.1 Reactividad del DMP en acetonitrilo/agua.

Durante el transcurso de las primeras 24 horas, las mezclas de reacción para ambos casos son verdes traslúcidas pero con diferente tonalidad debido al catalizador. Después de 4, 6 u 8 días se observa un precipitado, el color varía dependiendo del catalizador que se esté utilizando. En el caso de $[Cu_2dihe]^{4+}$ el precipitado es de color verde claro mientras que para $[Cu_2dihp]^{4+}$ el precipitado es de color blanco crema. Las aguas madres son de color amarillo-verdoso para ambos casos. El producto obtenido en ambos casos se filtra y sin dejar secar se disuelve en aproximadamente 5 mL de cloroformo; a esta mezcla se le añaden aproximadamente 10 mL de metanol y 3 gotas de EDTA al 5% en agua el producto. El producto se filtra y se deja secar a vacío.

5.4.2 Reactividad del DMP en acetonitrilo.

La mezcla de reacción en acetonitrilo utilizando $[Cu_2dihe]^{4+}$ durante y después de los 8 días, la mezcla es de color verde traslúcida. Al cumplir los 8 días se toma una alícuota de 1mL y se afora a 10 mL. Se obtiene espectro de UV-Vis.

El espectro de UV-Vis de la reacción catalítica diluida 1:10 se observa una $\lambda_{max}=411nm$.

En el caso de $[Cu_2dihp]^{4+}$ al paso de 36 horas se empieza a observar un sólido. Después de los 8 días se filtra y se purifica el sólido con el mismo método utilizado en el medio acetonitrilo/agua. A la solución homogénea resultante se toma una alícuota de 1mL y se afora a 10. Se obtiene el espectro UV-Vis.

El espectro de UV-Vis de la solución diluida 1:10 se observa una $\lambda_{max}=411n$

Capítulo 6

REFERENCIAS

- 1- Lippard, S.J, Berg, J.M, *Principles of Bioinorganic Chemistry*. University Science Books, 1994.
- 2- Ochiai, E.I, *Química bioinorgánica: una introducción*. University of British Columbia, 2ª edición 2003.
- 3- Zerón Espinoza Paulino Guillermo, *Estudio del complejo dinuclear de cobre (II) con un ligante derivado de 2-metilimidazol y etanolamina*. Tesis de licenciatura UNAM, 2010.
- 4- Leal Cervantes, Carmen, *Estudio de un complejo dinuclear de cobre (II) con un ligante derivado de 2-metilimidazol y propanolamina*. Tesis de licenciatura UNAM, 2011.
- 5- Ege, Seyhan, *Organic Chemistry, Structure and Reactivity*. University of Michigan, 3ª edición 2004.
- 6- B.-S. Liao, Y.-H. Liu, S.-M. Peng, S.-T. Liu, Efficient oxidative coupling of 2,6-disubstituted phenol catalyzed by a dicopper(II) complex. *Dalton.Trans.*, **2012**, 41, 1158-1164.
- 7- Balboa Benavente, Susana, *Química de coordinación de iones metálicos en estado de oxidación II derivados de α -Hidroxicarboxilatos*. Universidad de Santiago de Compostela, 2007.
- 8- Linder, M.V, Goode C.A, *Biochemistry of Copper*, Plenum Press, N.Y, 1991.
- 9- K. Koch, M.M. Peña, D.J. Thiele, Copper-binding motifs in catalysis, transport, detoxification. *Chemistry and Biology*, **1997**, 4, 549-560.
- 10-I.A .Koval , P. Gamez , C. Belle, K. Selmeczi, J. Reedijk. Synthetic models of the active site of catechol oxidase: mechanistic studies, *Chem. Soc Rev.*, **2006**, 814–840.
- 11-R. Breslow, Biomimetic Chemistry: Biology as an Inspiration. *J. Biol. Chem.*, **2008**, 284, 1337-1342.
- 12-R. Breslow. Biomimetic Chemistry. *Chem. Soc. Rev.*, **1972**, 1, 553-580.
- 13-L. Marchetti, M. Levine. Biomimetic Catalysis. *ACS Catal.*, **2001**, 1, 1090-1118.
- 14-J.-L. Pierre. One electron at a time oxidations and enzymatic paradigms: from metallic to non-metallic redox centers. *Chem.Soc.Rev.*, **2000**, 20, 251-257.

- 15-T.P. Umile. *Catalysis for Sustainability: Goals, Challenges, and Impacts*. University Gwynedd Mercy. 2015.
- 16-Prokofieva, A., *Bioinspired Oxidation Reactions of Phenols with Dinuclear Copper Complexes*. Tesis de Doctorado. Georg August Universität Göttingen, Alemania 2005.
- 17-A.M. Schuitema, *et al.* Dinuclear copper(II) complexes of four new pyrazole-containing macrocyclic ligands are active catalysts in the oxidative coupling of 2,6-dimethylphenol. *Inorganica Chimica Acta*, **2003**, 355, 374-385.
- 18-Olguín Talavera, Juan Leopoldo, *Compuestos dinucleares de cobre con ligantes derivados de imidazol y aminas*. Tesis de Licenciatura. Facultad de Química, UNAM, México D.F. 2003.
- 19-Gasque, L, Ugalde-Saldivar, V.M, Membrillo, I, Olguin, J., Mijangos, E., Bernés, S., González, I. A dicopper complex with distant metal centers. Structure, magnetic properties, electrochemistry and catecholas activity. *Journal of Inorganic Biochemistry*, **2008**, 102, 5-6, 1227-1235.
- 20-Mendoza-Díaz, G., Driessen, W.L, Reedijk, J., Gorter, S., Gasque, L., Thompson, K.R.. Synthesis, characterization and X-ray structures of the new dinucleating ligand 2,8-dimethyl-1,4,5,6,7,10,11,12-octahydroimidazo[4,5-h]imidazo[4,5-c][1,6]diazecine-5,11-diethanoic acid and its Cu(II) complex; an alternating chain of Cu(II) ions, coupled both intramolecularly and intermolecularly. *Inorganica Chimica Acta*, **2002**, 339, 51-59.
- 21-González Sebastián, Lucero, *Estructura y reactividad del complejo dinuclear de Cu (II) con un ligante derivado de imidazol y piridina*. Tesis de licenciatura UNAM, 2005.
- 22-Mijangos Aranda, Edgar Enrique, *Interacción de Cu²⁺ con el ligante 2-metil-bis-4,5-(metil-N-alanil)-imidazol*, Tesis de licenciatura. Facultad de Química, UNAM, México D.F. 2003.
- 23-Luna Ramírez, Karen Sofía, *Compuestos dinucleares de cobre con ligantes derivados de imidazol y aminoácidos*. Tesis de Licenciatura. Facultad de Química, UNAM, México D.F. 2003.
- 24-Sosa Reyes, Ana María, *Estudio de las propiedades electroquímicas de complejos dinucleares de cobre con ligantes derivados de imidazol en relación con su actividad catalítica*, Tesis de Doctorado. Posgrado en Ciencias Químicas, UNAM, México D.F. 2006.
- 25-Monte Pérez, Inés, *Formación y efecto catalítico del puente imidazolato en compuestos de coordinación de Cu (II)*, Tesis de Maestría. Posgrado en Ciencias Químicas, UNAM, México D.F. 2001.

- 26-González-Sebastián, L., Ugalde-Saldívar, V.M, Mendoza-Quijano, M.R, Mijangos, E, Ortiz-Frade L.A., Gasque, L. Solvent and pH effects on the redox behavior and catecholase activity of a dicopper complex with distant metal centers. *Journal of Inorganic Biochemistry*, **2010**, *104*, 10, 1112–1118.
- 27- P. Gamez, P.G. Aubel, W.L. Driessen, J. Reedijk. Homogeneous bio-inspired copper-catalyzed oxidation reactions. *Chem.Soc.Rev.*, **2001**, *1*, 376-385.
- 28-V. Mahadevan, R.J.M. K. Gebbink, T.D.P. Stack, Biomimetic modeling of copper oxidase reactivity. *Current Opinion in Chemical Biology*, **2000**, *4*, 228-234.
- 29-L.-H. Wao, H.-X. Li, W. Zhao, H.-Y. Ding , Y.-Y. Fang, P.-H. Ni, J.-P. Lang, Oxidative Polymerization of 2,6-Dimethylphenol to Form Poly(2,6-dimethyl-1,4-phenylene oxide) in Water Trough One Water-Soluble Copper(II) of a Zwitterionic Calix[4]arene. *Journal of Polymer Science*, **2012** , *40*, 4864-4870.
- 30-P. Gamez, P.G. Aubel, W.L. Driessen, J. Reedijk. Homogeneous bio-inspired copper-catalyzed oxidation reactions. *Chem.Soc.Rev.*, **2001** , *1* , 376-385.
- 31-V. Mahadevan, R.J.M. K. Gebbink, T.D.P. Stack, Biomimetic modeling of copper oxidase reactivity. *Current Opinion in Chemical Biology*, **2000**, *4*, 228-234.
- 32-M. Kim, X. Feng, Y.T. Kim, J.-I Kim, J. Yun, Effects of Ligand and Cosolvent on Oxidative Coupling Polymerization of 2,6-Dimethylphenol Catalyzed by Chelating Amine-Copper(II) Complexes. *Macromol. Res.*, **2013**, *21*, 1054-1058.
- 33-P. Gamez, C. Simons, G. Aromi, W. L. Driessen, G. Challa, J. Reedijk, Small heterocyclic ligands improve the copper-catalyzed oxidative coupling of 2,6-dimethylphenols to poly(2,6-dimethyl-1,4-phenylene ether). *Applied Catalysis A: General*, **2001**, *214*, 187-192.
- 34-B.-S. Liao, Y.-H. Liu, S.-M. Peng, S.-T. Liu, *Efficient oxidative coupling of 2,6-disubstituted phenol catalyzed by a dicopper(II) complex*. *Dalton Transactions* (2012), Vol.41. Páginas 1158-1164.
- 35-C. Boldron, G. Aromí, G. Challa, P. Gamez, J. Reedijk, Selective oxidative para C-C dimerization of 2,6-dimethylphenol. *Chem. Commun.*, **2005**, 5808-5810.
- 36-Hoffmann, Eric. *The oxidative coupling of phenols using stoichiometric metal oxidants*. Nelson Mandela Metropolitan University Faculty of Chemistry. South Africa, 2005

- 37-P. Gamez, S. Gupta, J. Reedijk, Copper-catalyzed oxidative coupling of 2,6-dimethylphenol: A radicalar or an ionic polymerization?. *C.R. Chimie* , **2007**, 10, 295-304.
- 38-S. Gupta, J. A.P.P van Dijk, P. Gamez, G. Challa, J. Reedijk, Mechanistic studies for the polymerization of 2,6-dimethylphenol to poly(2,6-dimethyl-1,4-phenylene ether): LC-MS analyses showing rearrangement and redistribution products. *Applied Catalysis A: General*, **2007**, 319, 163-170.
- 39-Pino Perez, F, Perez Bendito, D, *Analisis de elementos traza por espectrofotometría de absorción moléculas UV-Vis*. Universidad de Sevilla, 1983.
- 40- A, Prokofieva, *et al.*, Selective benzylic C-C coupling catalyzed by a bioinspired dicopper complex. *Chemical Communications*, **2008**: p. 1005-1007.