



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**

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

**NANOREACTORES DE Mn(I), Co(II) Y Cu(I) CON CALIX[8]ARENO PARA LA  
ELECTROREDUCCIÓN DE CO<sub>2</sub> Y ACOPLAMIENTOS C-S**

**TESIS**

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**DOCTOR EN CIENCIAS**

PRESENTA

M. en C. ARMANDO BERLANGA VÁZQUEZ

Dr. IVAN CASTILLO PEREZ  
INSTITUTO DE QUÍMICA

INSTITUTO DE QUÍMICA, ABRIL 2023



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

## PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

Nanoreactores de Mn(I), Co(II) y Cu(I) con calix[8]areno para la electroreducción  
de CO<sub>2</sub> y acoplamientos C-S

### TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. Armando Berlanga Vázquez

Dr. IVAN CASTILLO PEREZ

INSTITUTO DE QUÍMICA



Ciudad de México, abril 2023

# Agradecimientos

Al **Dr. Ivan Castillo Pérez** por su asesoría.

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

Al **Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas** de la UNAM.

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

Agradezco al **CONACYT**, por la beca brindada (736348) a lo largo de mis estudios de posgrado, así como al apoyo mediante el proyecto **A1-S-8682**. Agradezco a **DGAPAPAPIIT** por el apoyo para culminación de proyecto **IN217020**, número de beca **B222116**.

Agradezco a todo el personal técnico académico del Instituto de Química UNAM por su apoyo en los servicios analíticos y en cómputo. Mi agradecimiento al **Dr. Diego Martínez Otero** por la determinación de las estructuras cristalinas; a la **M. en C. Virginia Gómez Vidales** por su colaboración y disposición para realizar los experimentos de resonancia paramagnética electrónica; a la **M. en C. Lucero Mayra Ríos Ruiz y Q. Eréndira García Ríos** por los análisis de espectrometría de masas por ionización por electrospray (ESI-MS y MALDI-TOF); a la **Dra. María del Carmen García González** por la determinación de masas mediante FAB; a la **Q. María de la Paz Orta** por los análisis elementales por combustión.

A los **miembros del jurado**: Dr. Anatoli Iatsimirski, Dr. Juventino José García Alejandre, Dr. Bernardo Antonio Frontana Uribe, Dr. Víctor Ugalde Saldívar y Dra. Ana Sofía Varela Gasque

To **Dra. Maren Podewitz** and **Radu A. Talmazan** for computational studies.

A la **Dra. Ana Sofía Varela Gásque** y su grupo de investigación por el apoyo otorgado para realizar mediciones de cromatografía de gases.

Al **Dr. Edmundo G. Percástegui** por su ayuda en los acoplamientos C-S.

A mis compañeros de laboratorio **Hugo Cesar Hernández Toledo** y **Rafael Adrián Delgadillo Ruiz**.

# Dedicatoria

Dedicada a mi mamá, hermanos y a mi amor bonito.

## **Miembros del Comité tutor**

Dra. Ana Sofía Varela Gasque

Dra. Paola Gómez Tagle

## **Comité tutor ampliado**

Dr. Juventino García Alejandre

Dr. Bernardo Frontana Uribe

## Miembros del jurado

Presidente	Dr. Anatoli Iatsimirski	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dr. Juventino José García Alejandre	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dr. Bernardo Antonio Frontana Uribe	Instituto de Química, UNAM
Vocal	Dr. Víctor Ugalde Saldívar	Facultad de Química, UNAM
Secretario	Dra. Ana Sofía Varela Gasque	Instituto de Química, UNAM

Este trabajo se realizó en el Laboratorio de Química Bioinorgánica y Supramolecular (2-2) del Instituto de Química de la UNAM, bajo la asesoría del Dr. Ivan Castillo Pérez



# Contenido

Agradecimientos	i
Dedicatoria	ii
Comité Tutor	iii
Miembros del Jurado	iv
Lugar donde se realizó el trabajo	v
Participación en congresos	vii
Publicaciones	ix
Estancia	x
Abreviaturas y símbolos	xi
Resumen	xii
<b>Capítulo 1. Sistemas supramoleculares como nanoreactores</b>	<b>1</b>
<b>Capítulo 2. Calixarenos en catálisis homogénea</b>	<b>6</b>
<b>Capítulo 3. Acoplamientos cruzados C-S tipo Ullmann</b>	<b>11</b>
<b>Capítulo 4. Reacción de reducción de dióxido de carbono</b>	<b>13</b>
<b>Capítulo 5. Catalizadores para reducción electroquímica de CO<sub>2</sub> que involucran la segunda esfera de coordinación</b>	<b>20</b>
<b>Capítulo 6. Propuesta de investigación</b>	<b>24</b>
<b>Capítulo 7. Diseño de los nanoreactores</b>	<b>25</b>
7.1. Síntesis de las materias primas	25
7.2. Síntesis de los ligantes	26
7.3. Síntesis del nanoreactor de Cu	28
7.4. Síntesis de los complejos de Mn	32
7.5. Síntesis de los complejos de Co	34
<b>Capítulo 8. Evaluación de la actividad catalítica de Cu(L<sup>1,4</sup>) en acoplamientos C-S</b>	<b>39</b>
8.1. Acoplamientos catalíticos	39
8.2. Estudios computacionales	41
8.3. Propuesta de ciclo catalítico	43
<b>Capítulo 9. Reacción de reducción electrocatalítica de CO<sub>2</sub> (RRCO<sub>2</sub>)</b>	<b>44</b>
9.1. Caracterización electroquímica de ligantes y complejos	44
9.2. Evaluación de la reducción electrocatalítica de CO <sub>2</sub> con los complejos de Mn por voltamperometría cíclica	51

9.3. Determinación de los productos de reducción	56
9.4. Evaluación de la actividad catalítica de los complejos de Co por voltamperometría cíclica	59
Capítulo 10. Conclusiones	63
Capítulo 11. Parte experimental	64
11.1. Materiales y métodos	64
11.2. Reacciones de acoplamiento	65
11.3. Síntesis y caracterización	65
Síntesis de $[\text{Cu}(\text{L}^{1,4})\text{I}] (\text{Cu}(\text{L}^{1,4}))$	66
Síntesis de los complejos de manganeso	66
Síntesis de los complejos de cobalto	68
11.4. Electroquímica	69
Referencias	70
Anexos	77
Artículo publicado	109

## Participación en congresos

- ❖ **15<sup>th</sup> International Conference on Calixarenes** celebrado del 10 al 14 de junio de 2019 en Cassis, Francia, con el poster y la charla corta titulada **“Manganese complexes with calix[8]arene as potential electrocatalyst for CO<sub>2</sub> reduction”**.
- ❖ **VII Latin American Meeting on Biological Inorganic Chemistry** celebrado del 6 al 9 de abril de 2021 en Uruguay (Modalidad virtual), con la presentación titulada **“Remarkable cavity size effect in catalytic C-S coupling inside a functionalized calix[8]arene”**.
- ❖ **LatinXchem Twitter Conference 2021** celebrado el 24 de septiembre de 2021. Ganador del 2do lugar en la categoría #LXChemInorg, con el poster **“Structure-reactivity relationships in the catalytic C-S coupling reaction inside a Cu(I) calix[8]arene nanoreactor”**.
- ❖ **Simposio 2021 del Instituto de Química** celebrado el 9 de diciembre de 2021.

## Publicaciones

Como parte de este trabajo se realizó la siguiente publicación:

**Armando Berlanga-Vázquez**, Radu A. Talmazan, Carlos A. Reyes-Mata, Edmundo G. Percástegui, Marcos Flores-Alamo, Maren Podewitz, and Ivan Castillo. **“Conformational Effects of Regioisomeric Substitution on the Catalytic Activity of Copper/Calix[8]arene C S Coupling”**. *Eur. J. Inorg. Chem.*, e202200596 (2022).

## Estancias

Se realizó una estancia predoctoral en el **Institut de Recerca en Energia de Catalunya IREC** con una duración de 54 días en el periodo comprendido entre el 18 de abril y 27 de mayo de 2022 en Barcelona, España; bajo la dirección de la Dra. Paulina Martínez y el Prof. Dr. Andreu Cabot.

## Abreviaturas y símbolos

°C	Grado Celcius	FAB	Fast atom bombardment
Å	Angstrom ( $10^{-10}$ m)	Fc	Ferroceno
A	Amperio	Fc <sup>+</sup>	Ferricinio
aMD	Accelerated molecular dynamics	h	Hora
Ar	Aromático	<i>i</i>	Corriente
C	Coulomb	IR	Infrarrojo
Cat	Catalizador	<i>J</i>	Densidad de corriente
CG	Cromatografía de gases	K	Kelvin
δ	Desplazamiento químico	m/z	Relación masa-carga
DART	Direct Analysis in Real Time	mV	miliVoltios
DFT	Density Functionals Theory	ppm	partes por millón
desc.	Descomposición	RMN	Resonancia magnética nuclear
DMF	N,N-dimetilformamida	η	sobrepotencial
<i>E</i>	Potencial	TFE	Trifluoroetanol
<i>E</i> <sub>1/2</sub>	Potencial de media onda	THF	Tetrahidrofurano
EPR	Resonancia paramagnética electrónica	TMS	Tetrametilsilano
ESI	Electrospray Ionization	Uv-Vis	Ultravioleta-visible
		V	Voltios

## Resumen

Los nanoreactores han probado ser muy útiles en el área de la catálisis al mejorar la actividad o selectividad de ciertas reacciones. Los nanoreactores varían en su estructura, no obstante, su modo de acción se basa en el impedimento estérico ocasionado por sus cavidades, al restringir selectivamente la entrada de sustratos, ayudar a la liberación de productos o estabilizar especies intermediarias.

Los sistemas basados en calixarenos presentan características únicas: son fáciles de sintetizar, se puede controlar su tamaño, pueden ser funcionalizados en el anillo inferior o superior con una gran cantidad de grupos funcionales, pueden actuar como ligantes para formar complejos y pueden alojar sustratos dentro de su cavidad imitando el funcionamiento de las enzimas y potencialmente llevar a cabo reacciones en un espacio confinado.

En este trabajo se presentan nanoreactores de Cu(I), Mn(I) y Co (II) basados en *p-tert*-butilcalix[8]areno funcionalizados con una fenantrolina. Existen pocos ejemplos de complejos similares, con ligantes basados en el calixareno de ocho miembros que tengan un metal de transición dentro de la cavidad e incluso menos aquellos que presenten actividad catalítica producida dentro de su cavidad.

Se estudiaron dos procesos catalíticos: Con el nanoreactor **Cu(L<sup>1,4</sup>)** se probaron los de acoplamiento C-S entre tiofenolato de sodio y haluros de arilo. Con los nanoreactores de Mn(I) y Co(II) se evaluó la reducción electrocatalítica de CO<sub>2</sub>. Las variaciones del centro metálico y de su segunda esfera de coordinación como el tamaño y la forma de la cavidad (**L<sup>1,4</sup>** vs **L<sup>1,5</sup>**) y grupos -OH o -OMe (**L<sup>1,5</sup>** vs **L<sup>1,5-Me</sup>**) mostraron tener un efecto directo en la reactividad de los complejos.

## Abstarct

Nanoreactors have proven to be very useful in the area of catalysis by enhancing the activity or selectivity of certain reactions. Nanoreactors vary in their structure, however, their mode of action is based on steric hindrance caused by their cavities, by selectively restricting the entry of substrates, aiding product release or stabilizing intermediate species.

Calixarene-based systems present unique features: they are easy to synthesize, their size can be controlled, they can be functionalized on the lower or upper ring with a large number of functional groups, they can act as ligands to form complexes, and they can accommodate substrates within their cavity mimicking the functioning of enzymes and potentially carry out reactions in a confined space.

In this work we present Cu(I), Mn(I) and Co (II) nanoreactors based on *p*-*tert*-butylcalix[8]arene functionalized with a phenanthroline. There are few examples of similar complexes with eight-membered calixarene-based ligands having a transition metal endo-coordinated inside the cavity and even fewer those with catalytic activity produced within their cavity.

Two catalytic processes were studied: With the **Cu(I)(L<sup>1.4</sup>)** nanoreactor, C-S couplings between sodium thiophenolate and aryl halides were tested. The electrocatalytic reduction of CO<sub>2</sub> was evaluated with the Mn(I) and Co(II) nanoreactors. Variations of the metal center and its second coordination sphere such as cavity size and shape (L<sup>1.4</sup> vs. L<sup>1.5</sup>) and -OH or -OMe groups (L<sup>1.5</sup> vs L<sup>1.5-Me</sup>) were shown to have a direct effect on the reactivity of the complexes.



# Capítulo 1. Sistemas supramoleculares como nanoreactores

La naturaleza emplea enzimas como catalizadores biológicos para llevar a cabo reacciones químicas que permiten que la vida exista.<sup>1</sup> Estudios han demostrado que las enzimas son piezas clave en la biosíntesis de moléculas esenciales para la vida como ácidos nucleicos, amino ácidos, lípidos o hidrocarburos.<sup>2,3</sup> La función de un catalizador es disminuir la energía de activación de una reacción para que pueda realizarse más rápida y eficientemente.<sup>4</sup> Entender la relación que existe entre la reactividad de las enzimas y su estructura es de suma importancia para desarrollar nuevos sistemas catalíticos.<sup>5</sup>

Las enzimas son catalizadores cuyas estructuras se encuentran en el rango de los nanómetros, creadas por el doblamiento y auto-ensamble de péptidos a través de interacciones no covalentes o supramoleculares. Catalizan las reacciones con alta eficiencia e impresionante quimio-, regio- y estereoselectividad bajo condiciones suaves (temperatura ambiente,  $\text{pH} \approx 7$ ). Su gran actividad se basa en el reconocimiento molecular y en la estabilización de estados de transición de las reacciones que catalizan.<sup>6</sup>

La catálisis en las enzimas se realiza en el denominado sitio activo, llamado cofactor cuando cuenta con uno o más centros metálicos o coenzima cuando no contiene metales. De las enzimas con estructura tridimensional conocida, el 47% contiene al menos un centro metálico.<sup>7</sup> El cofactor desarrolla la catálisis haciendo uso de su primera y segunda esfera de coordinación. La primera esfera de coordinación contiene a los ligantes coordinados directamente al metal, mientras que la segunda esfera de coordinación es un poco más compleja, aquí se incluyen grupos funcionales que ayudan a la catálisis a través de interacciones no covalentes como enlaces de hidrógeno, interacciones electrostáticas, procesos ácido-base y fuerzas de van der Waals.<sup>8</sup> El diseño de modelos supramoleculares inspirados en metaloenzimas para ser utilizados como nanoreactores requiere tomar en cuenta ambas esferas de coordinación<sup>9</sup> como se ilustra en la figura 1.

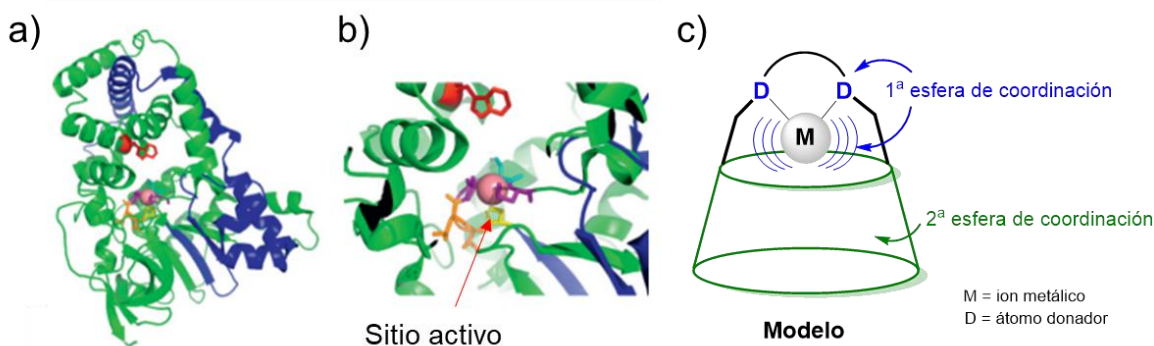


Figura 1. Estructura de a) una enzima, b) su sitio activo y c) modelo inspirado en el sitio activo

Las metaloenzimas son capaces de realizar cada uno de los seis procesos catalíticos conocidos,<sup>7</sup> esto quiere decir que pueden encontrarse cofactores en enzimas tipo oxidoreductasas, transferasas, hidrolasas, liasas, isomerasas y ligasas. Los metales que se

conoce que forman parte de estas enzimas son: Mg, Zn, Fe, Mn, Ca, Co, Mo/W, Cu, Na, K, Ni y V; siendo algunos más recurrentes que otros, como se muestra en la figura 2.<sup>10</sup> Algunas reacciones son preferentemente catalizadas por cierto metal en específico. La elección del metal está sujeta a la reactividad que se desee y al ambiente particular en el que se encuentre la enzima como, por ejemplo: condiciones aerobias o anaerobias o dependiendo del pH del medio.<sup>11</sup> La presencia de metales en las enzimas es el motivo por el cual este y otros trabajos de investigación buscan sintetizar complejos metálicos como modelo para estudiar las reacciones catalíticas que llevan a cabo las metaloenzimas, ya que en las propias metaloenzimas sería más complicado por su tamaño y complejidad.<sup>12</sup>

Las enzimas son generalmente de 50 a 100 veces más grandes que los complejos metálicos, su sitio activo se encuentra rodeado de aminoácidos que proveen un espacio confinado y estructuralmente bien definido (cavidad). Esto ha servido de inspiración para desarrollar complejos metálicos encapsulados en las cavidades de contenedores supramoleculares, lo que puede dar paso a procesos catalíticos con rutas de reacción diferentes a los complejos metálicos libres, potencialmente mejorando la actividad o cambiando la selectividad.<sup>13</sup>

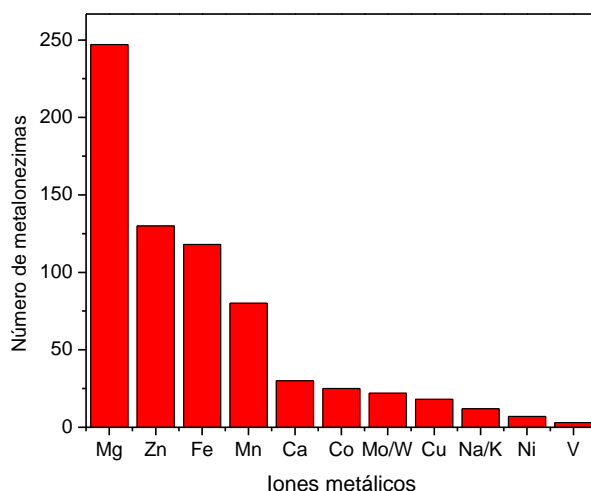


Figura 2. Distribución del número de metales encontrados en enzimas.

Para sintetizar catalizadores supramoleculares (nanoreactores) como modelos de los sitios activos de las enzimas se han utilizado como base macromoléculas con la capacidad de formar complejos metálicos y albergar sustratos dentro de su cavidad. Este tipo de química (anfitrión-huésped) comenzó a desarrollarse hace 60 años por Lehn, Pedersen y Cram (ganadores del premio nobel en 1987)<sup>14</sup> con los estudios de reconocimiento molecular entre éteres corona, criptandos y calixarenos como huéspedes de diferentes iones alcalinos y alcalinotérreos, observando selectividad entre el macrociclo y el tamaño del catión.

En la figura 3 se muestra la estructura de éteres corona, criptandos, ciclofanos, ciclodextrinas, calixarenos, curcubiturilos y jaulas moleculares, los cuales son de los macrociclos más empleados como receptores moleculares y como nanoreactores para

reacciones orgánicas como oxidaciones de alcoholes, reacciones de apertura de anillo, Diels-Alder, cloraciones, condensaciones aldólicas, cicloadiciones o rearrreglos. Es importante mencionar que la presencia de los macrociclos puede acelerar las reacciones, modificar los productos obtenidos o incluso favorecer una reacción que sin el macrociclo no se lleva a cabo.<sup>15</sup>

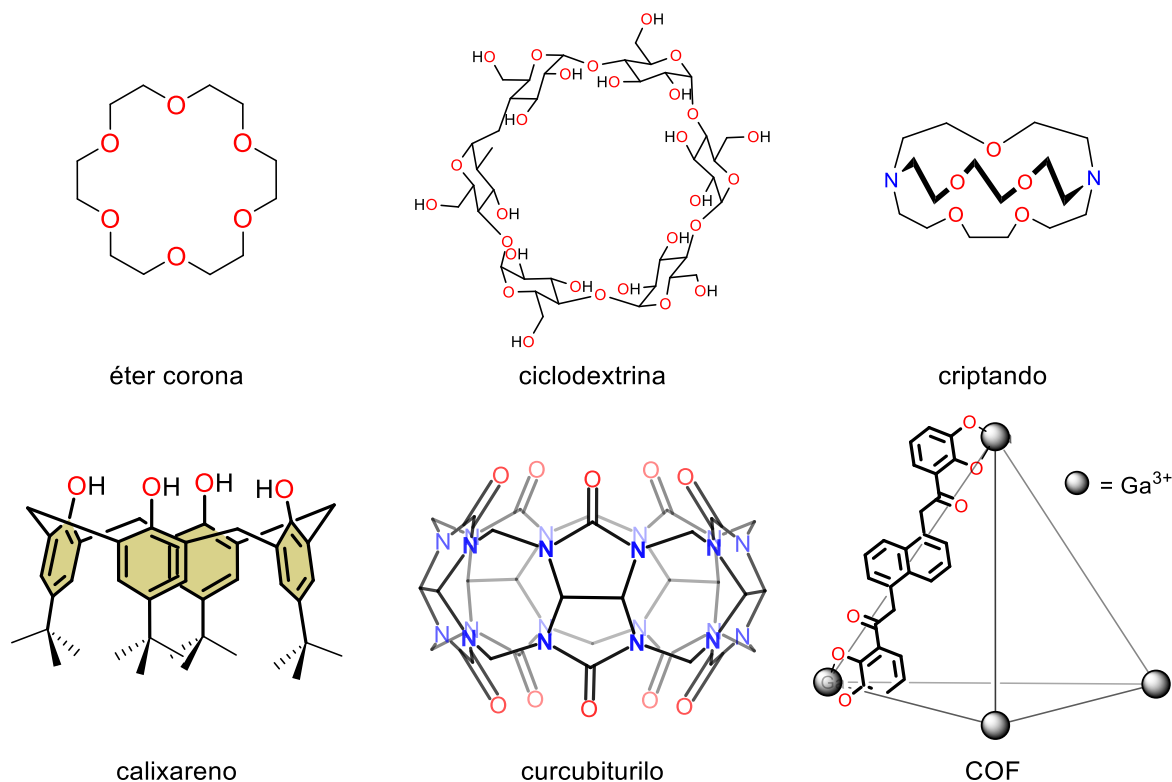


Figura 3. Ejemplos de macrociclos empleados como nanoreactores.

Para formar nanoreactores bioinspirados en cofactores que contengan compuestos de coordinación u organometálicos se ha funcionalizado a los macrociclos con fragmentos orgánicos con grupos nitrogenados, fosfinas, compuestos azufrados o carbenos.<sup>16</sup> De esta forma se espera formar complejos que contengan al centro metálico dentro de su cavidad y que las transformaciones catalíticas sucedan dentro de estos espacios confinados.<sup>17,18</sup> En la figura 4 se muestran ejemplos de macrociclos (ciclodextrinas y calixarenos) funcionalizados, formando complejos con diferentes metales. Se han informado nanoreactores con metales de transición y del grupo principal con diversas aplicaciones en catálisis.<sup>16</sup> Los cambios en actividad o selectividad observados en los nanoreactores es determinada tanto por la primera esfera de coordinación como por las interacciones no covalentes propiciadas por la segunda esfera de coordinación.<sup>19</sup>

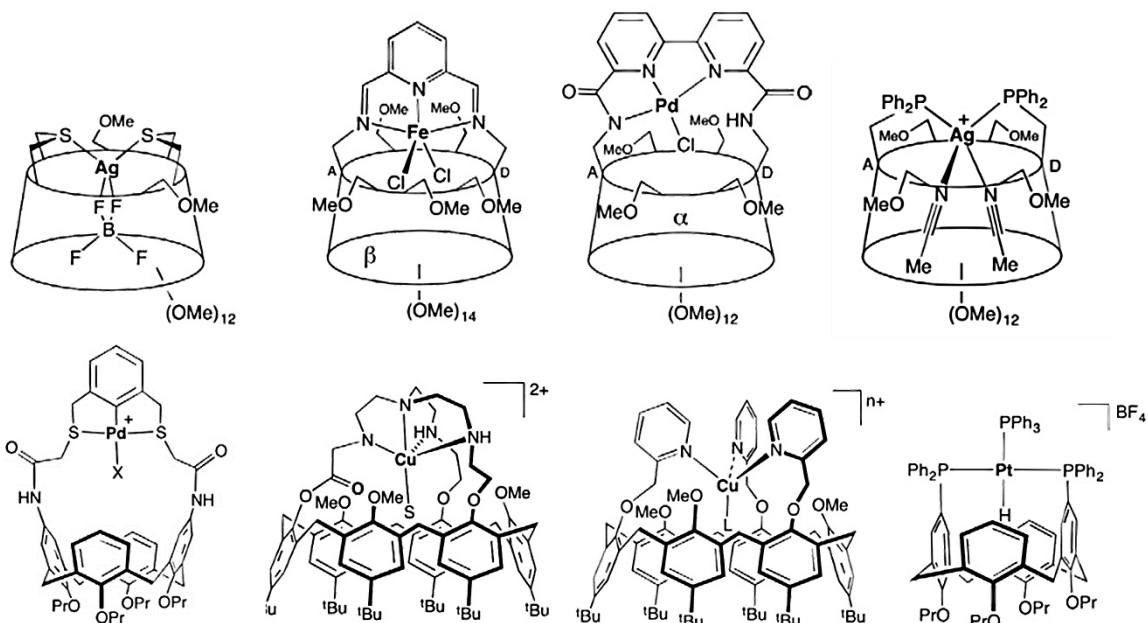
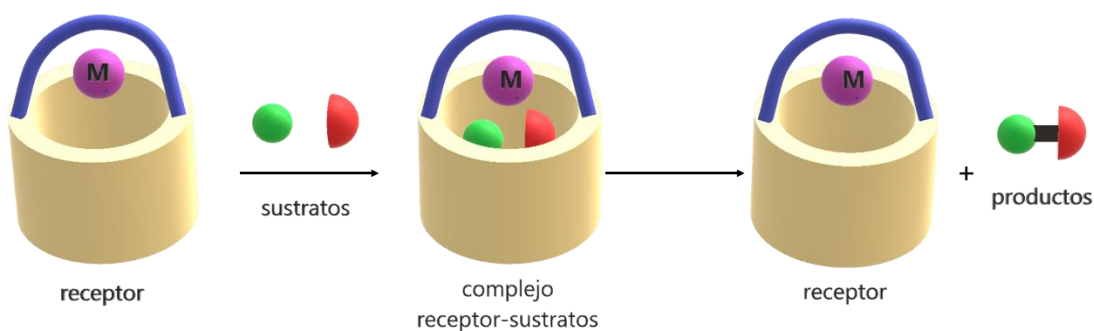


Figura 4. Ejemplos de complejos con macrociclos funcionalizados empleados como nanoreactores.

En la década de los años 70, David C. Gutsche propuso a los calixarenos como candidatos ideales para formar “contenedores moleculares” como modelos de metaloenzimas (esquema 1). Desarrolló la idea de construir receptores equipados con grupos funcionales apropiados para poder interactuar con los sustratos, que estos interactúen dentro de la cavidad del receptor (complejo receptor-sustratos) y que el producto pueda ser liberado y el receptor recuperado.<sup>20</sup>



Esquema 1. Modo de acción de un nanoreactor.

Una ventaja de usar calixarenos es que se puede controlar la regioselectividad al momento de funcionalizar tanto el anillo inferior como el superior y tener diferentes tamaños de cavidad según el calixareno del que se parta. La mayoría de los ejemplos informados usan como base para los nanoreactores calixarenos de 4 y 6 miembros, aunque esto presenta

algunas limitaciones, principalmente por el tamaño de la cavidad, ya que en los ejemplos informados solo se observa que pueden albergar un sustrato o moléculas de disolvente pequeñas. La opción lógica sería utilizar al calix[8]areno que cuenta con una cavidad de mayor tamaño, sin embargo existen pocos reportes de nanoreactores con el calixareno de ocho unidades. La funcionalización, manipulación y caracterización de derivados de calix[8]areno presenta un grado mayor de complejidad.

En nuestro grupo de investigación se ha trabajado con derivados de calix[8]areno (figura 5), con énfasis en la caracterización en disolución y en estado sólido<sup>21</sup> y en su uso como nanoreactores en procesos catalíticos, los cuales se discutirán más adelante. En uno de los primeros trabajos informados, se informa sobre la estructura cristalina del complejo de inclusión de calix[8]areno dianiónico con un catión tetrabutilamonio dentro de su cavidad, resultado de la sililación y desililación del anillo inferior del calixareno.<sup>22</sup> Posteriormente, se reportó la estructura del calix[8]areno funcionalizado con grupo piridina puente entre los grupos fenólicos 1 y 5 y el catión cesio dentro de su cavidad.<sup>23</sup> Se sabe que la participación de bases que contengan cesio en este tipo de funcionalizaciones tiene la finalidad no solo de realizar la desprotonación, sino también de actuar como plantilla permitiendo la activación de determinadas posiciones de forma regioselectiva.<sup>24-26</sup> En búsqueda de un grupo puente con mayor capacidad coordinante, se funcionalizó al calix[8]areno con un derivado de fenantrolina, también en las posiciones 1 y 5. Su estructura también reveló la presencia del catión cesio utilizado como base y plantilla.<sup>27</sup>

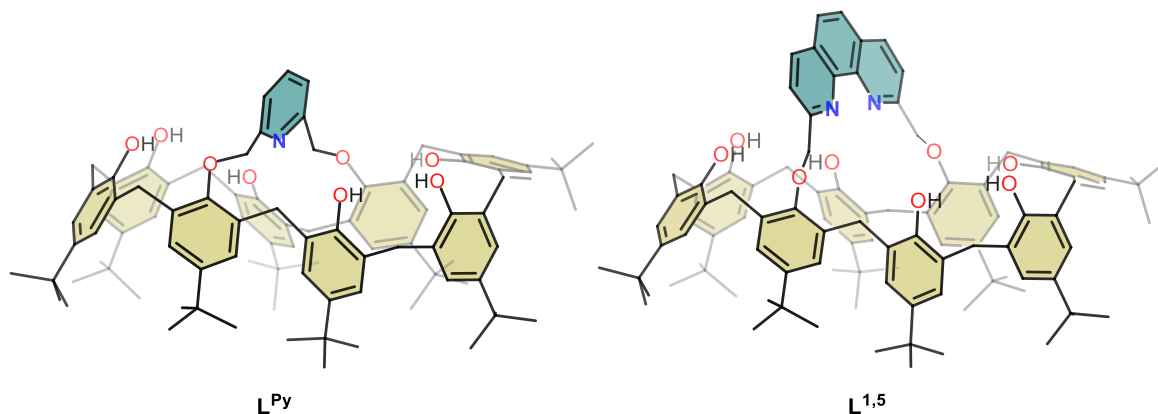
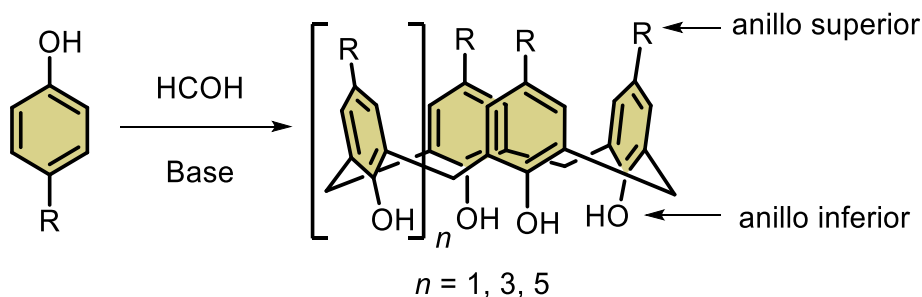


Figura 5. Estructuras esquemática de los derivados funcionalizados con piridina y fenantrolina del calix[8]areno.

La actividad catalítica de nanoreactores con calixarenos funcionalizados encontrados en la literatura y de nuestro grupo de investigación se discutirá en el capítulo 2.

## Capítulo 2. Calixarenos en catálisis homogénea

El interés tan grande que se tiene por usar a los calixarenos como ligantes para la formación de complejos metálicos y probar su actividad catalítica radica en su accesibilidad sintética y su alto potencial para ser modificados.<sup>28</sup> La síntesis de calixarenos de diferentes tamaños (siendo los más comunes 4, 6 y 8) se puede realizar en un solo paso y el producto se obtiene en escala de gramos.<sup>29</sup> Como se observa en el esquema 2, en la estructura del macrociclo formado se distinguen un llamado anillo superior y uno inferior; ambos pueden ser funcionalizados con distintos grupos, ampliando considerablemente el abanico de calixarenos que se pueden obtener y las aplicaciones que se les pueden dar.<sup>30</sup>



Esquema 2. Síntesis de calix[n]arenos

Carl Redshaw y colaboradores<sup>31,32</sup> compilaron los trabajos de los últimos 25 años en los que se emplean complejos con calixarenos involucrados en procesos de catálisis homogénea. El primer punto a destacar es que los calixarenos de menor tamaño son los más empleados, el 75% de los complejos usan al calix[4]areno, alrededor de 12% al calix[6]areno, 8% al calix[8]areno y el 5% restante utilizan otros tipos de calixarenos. En la figura 6 se muestran los porcentajes de los metales más comúnmente utilizados en nanoreactores con calixarenos, la diversidad de metales es muy amplia y abarca metales alcalinos, alcalinotérreos, de transición y del grupo principal.

Al realizar un análisis minucioso de los nanoreactores se puede hacer una distinción entre los grupos donadores de los calixarenos funcionalizados y el tipo de metal coordinado. Cuando los donadores son O, principalmente los oxígenos de los fenoles o éteres, se encuentran coordinados cationes mono- o divalentes pequeños que se comportan como ácidos duros (según la clasificación de ácidos y bases blandas y duras de Pearson)<sup>33</sup> viz. Na, K, Ba, Mg, Zn, Sc, Ti, Zr, V, W, Nb, Ta, Cr o Li. Los calixarenos funcionalizados con grupos nitrogenados como piridinas, fenantrolinas, aminas, iminas, imidazoles se encuentran principalmente coordinando a metales de la primera serie de transición como Mn, Fe, Co, Ni o Cu (considerados de dureza intermedia). Cuando se utilizan donadores blandos como fosfinas se observan metales más blandos como aquellos de la segunda o tercera serie de transición, como Ru, Rh, Ir o Pd.

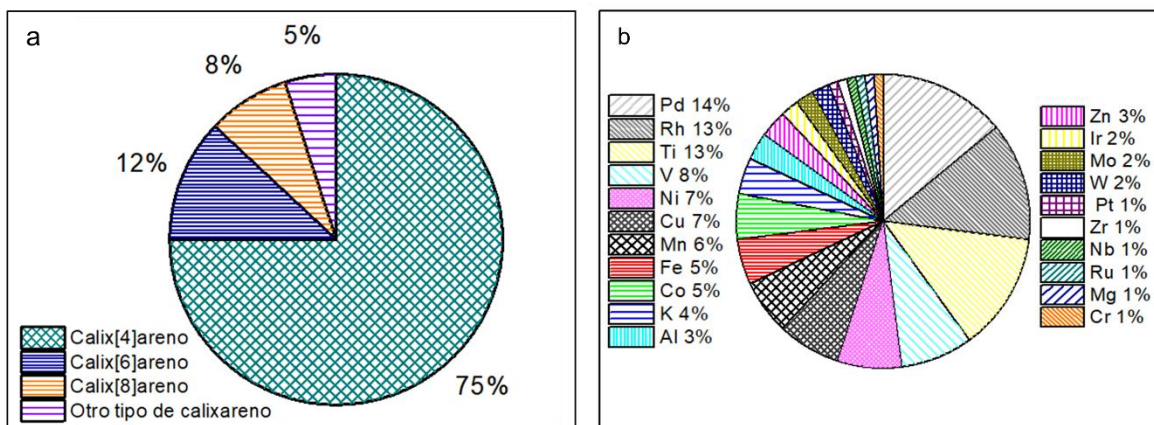


Figura 6. Distribución de los calixarenos más empleados en catálisis según a) el tamaño del macrociclo y b) el metal utilizado.

Los calixarenos funcionalizados también se han empleado en el área de organocatálisis, en la cual el catalizador es un sistema orgánico libre de metales, teniendo las ventajas de que se trabajan con sistemas más simples y menos tóxicos por lo que son muy apreciados en el área de química verde y en las industrias alimenticia, farmacéutica y de cosméticos.<sup>34</sup> A continuación se mencionarán algunos ejemplos de calixarenos con actividad en el área de organocatálisis. Huang reportó un calix[4]areno funcionalizado en el anillo superior con dos fragmentos conteniendo grupos prolina,<sup>35</sup> probados en la reacción aldólica asimétrica entre ciclohexano y aldehídos aromáticos (figura 7a), el nanoreactor mostró mayor actividad catalítica y enantioselectividad que su análogo molecular. Nomura y colaboradores reportaron un calix[6]areno funcionalizado en el anillo superior con dos fragmentos conteniendo piperazina,<sup>36</sup> fue utilizado como catalizador en la esterificación de haluros de alquilo y carboxilatos (figura 7b), se atribuyó su alta eficiencia catalítica a la conformación adoptada por la cavidad y su movilidad. En la figura 7c se muestra un nanoreactor utilizado para catalizar reacciones de esterificación, mostrando actividades altas, y observando que sin el nanoreactor la reacción no ocurre.<sup>37</sup>

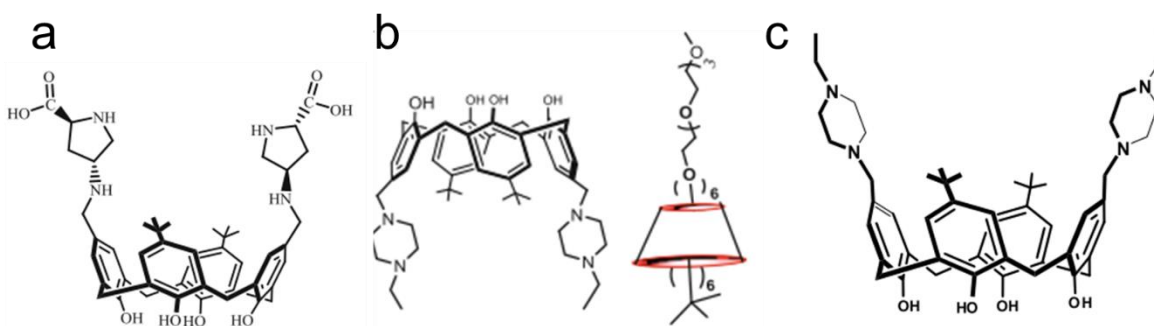


Figura 7. Nanoreactores utilizados como organocatalizadores.

Los procesos catalizados por nanoreactores con calixarenos son muy variados, incluyen, pero no se limitan a polimerizaciones, epoxidaciones, reacciones de metátesis, hidrogenaciones, hidroformilaciones, acoplamientos cruzados, oxidaciones y cicloadiciones. En general, comparando a los nanoreactores con catalizadores análogos sin la presencia de la cavidad, los nanoreactores suelen presentar mayor eficiencia y selectividad en los productos generados. A continuación, se describen algunos ejemplos enfocados en metales de la primera serie de transición y actividades catalíticas de interés para este trabajo, ilustrados en el esquema 3.

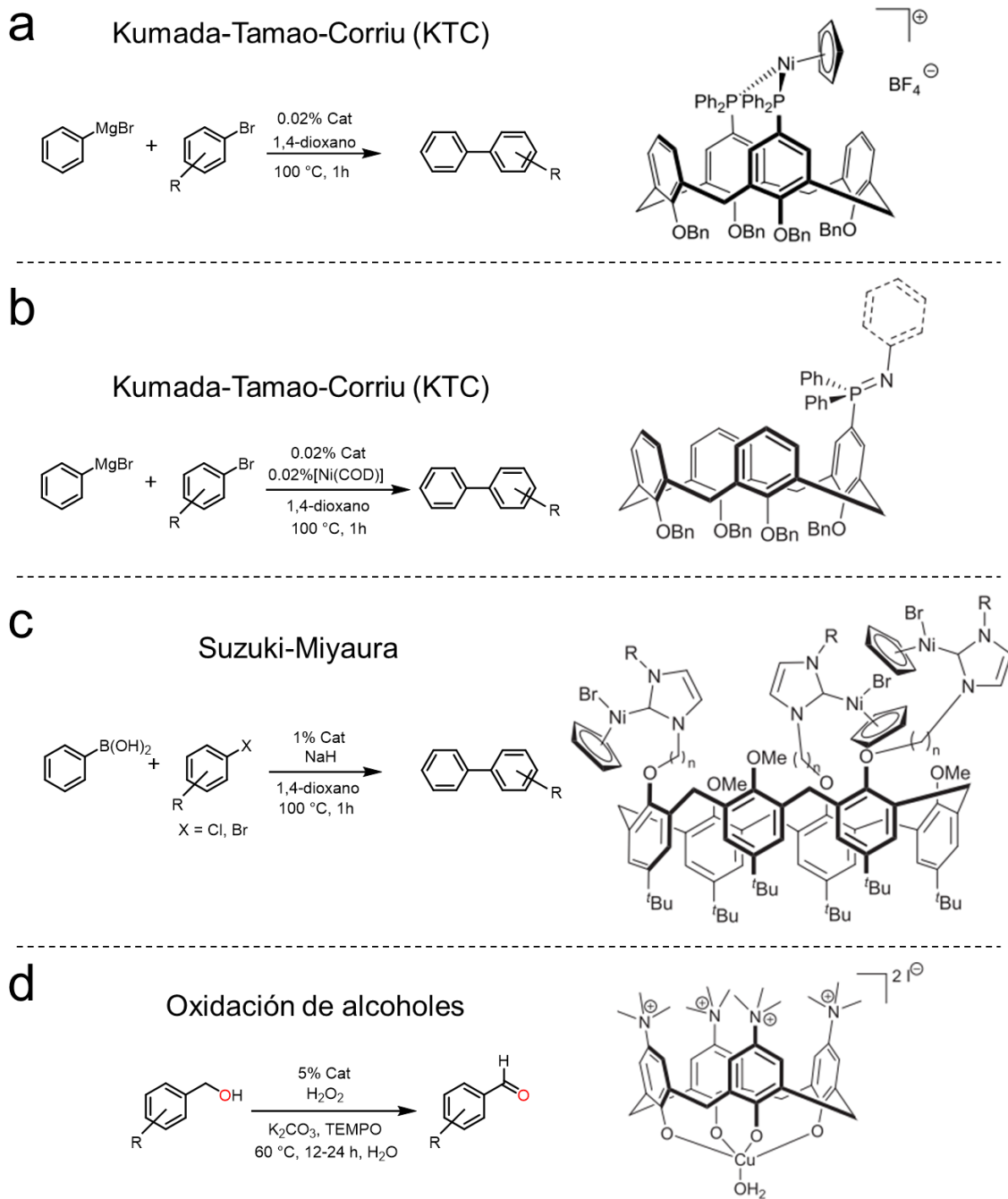
En 2009, Sèmeril y Matt reportaron un complejo de Ni con calix[4]areno funcionalizado en el anillo superior con dos difenilfosfinas en los anillos 1 y 3, para los acoplamientos Kumada-Tamao-Corriu (KTC) entre PhMgBr y bromuros de arilo.<sup>38</sup> Para que esta reacción mostrara buenos rendimientos el catalizador necesitaba ser activado calentando en un reflujo de dioxano por 1 hora. Bajo esas condiciones, no se detectó en más del 3% los productos colaterales de homoacoplamiento. Se probaron bromuros de arilo activados como el 4-bromotolueno y el 1-bromonaftaleno obteniendo su conversión total al producto de acoplamiento en 1 hora y utilizando cargas de catalizador tan bajas como 0.02%. Estos resultados son mucho mejores que los obtenidos con el catalizador [NiCl<sub>2</sub>(dppp)] (dppp = 1,3-bis(difenilfosfino)propano). La gran eficiencia catalítica fue atribuida a la dinámica de la cavidad del calixareno, que se piensa que puede favorecer el paso de la eliminación reductiva por efectos estéricos.

Otro catalizador de Ni pero con un calix[4]areno con un grupo iminofosforano fue probado también para la reacción KTC bajo las mismas condiciones.<sup>39</sup> La reacción fue dependiente de los sustratos, los bromoarilos sustituidos en la posición *para* fueron más reactivos que los sustituidos en la posición *orto*. Obtuvieron números de intercambio (turnover frecuencias (TOF) de 390000 h<sup>-1</sup>, lo que representa 60 veces lo alcanzado por catalizadores de Ni con *o*-MeO-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>.

Un ejemplo en donde se demuestra la importancia de la cavidad es el informado por Chetcuti y colaboradores.<sup>40</sup> Tomando como base al calix[6]areno, se funcionalizaron las posiciones fenólicas 1, 3 y 5 con imidazoles con dos, cuatro y seis metilenos como espaciadores y se probaron en acoplamientos Suzuki-Miyaura entre PhB(OH)<sub>2</sub> con 4-X-acetofenona (X = Cl, Br) en tolueno a 100°C en presencia de K<sub>3</sub>PO<sub>5</sub> como base. Observaron que el nanoreactor con mayor actividad fue el que tenía menor número de grupos metileno, sugiriendo que una distancia corta entre el Ni y la cavidad beneficia a la reacción.

También se demostró que la naturaleza de los sustratos empleados es importante para determinar la reactividad de un proceso catalítico. Utilizando el nanoreactor mostrado en el esquema 3d, se realizó la oxidación catalítica de alcoholes bencílicos a benzaldehídos en agua con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> como oxidante.<sup>41</sup> Se observaron conversiones del 90-98% con sustratos con grupos electrodonadores mientras que la actividad disminuyó con sustratos con anillos aromáticos electrónicamente pobres.





Esquema 3. Ejemplos de reacciones catalizadas por complejos con calixarenos.

En nuestro grupo de investigación se ha trabajado con los derivados funcionalizados con fenantrolina del calix[8]areno mostrados en el capítulo 1. Los procesos catalíticos con nanoreactores basados en el macrociclo de ocho miembros han sido poco explorados, lo que nos brinda un área de oportunidad para ser explorada.

En 2016 se reportó la síntesis y actividad catalítica de nanoreactor **CuL<sup>1,5</sup>** hacia acoplamientos C-S tipo Ullmann.<sup>42</sup> La reactividad presentada por el nanoreactor fue mayor, comparada con sistemas moleculares informados en la literatura. Se propone que la presencia de la cavidad juega un papel muy importante, al tener ambos sustratos confinados se facilita la interacción entre ellos y con el centro metálico. La cavidad también evita la desactivación por dimerización observada en sistemas sin calixareno. La reacción procede con buenos rendimientos con una gran variedad de halogenuros de arilo y se pudo observar una tendencia que se opone a lo comúnmente visto, donde los yoduros suelen ser más reactivos que los bromuros y cloruros. Por efecto de la cavidad los bromuros de arilo tuvieron mayor actividad que los yoduros de arilo, explicándose por el menor tamaño del bromuro que tiene mejor acceso.

Recientemente, se reportó la actividad catalítica en acoplamientos C-N con los nanoreactores mostrados en la figura 8a y 8b, **CuL<sup>1,5</sup>** y **CuL<sup>1,5-Me</sup>** y dos análogos sin calixareno.<sup>43</sup> Se observó que los nanoreactores tienen mayor actividad y ayudado con cálculos teóricos, se determinó que el proceso catalítico se ve limitado cinéticamente por el paso lento de la adición oxidativa del haluro de arilo y por las restricciones estéricas de la cavidad, siendo clave el tamaño y forma de la cavidad ocasionada por la funcionalización en las posiciones 1 y 5.

En otro tipo de procesos catalíticos también se han estudiado los nanoreactores del grupo de investigación, como es el caso de **NiL<sup>1,5</sup>** (figura 8c) en la reducción electrocatalítica de CO<sub>2</sub>.<sup>44</sup> Mostrando que es posible la activación de CO<sub>2</sub> con este tipo de sistemas y cuyos complejos de níquel se siguen estudiando.

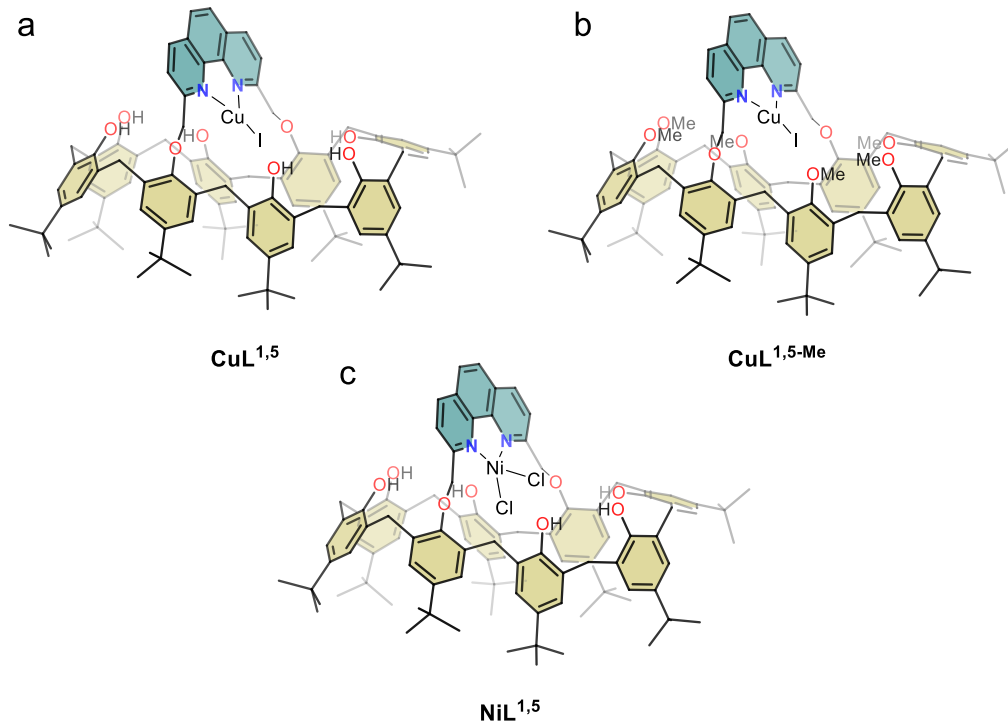
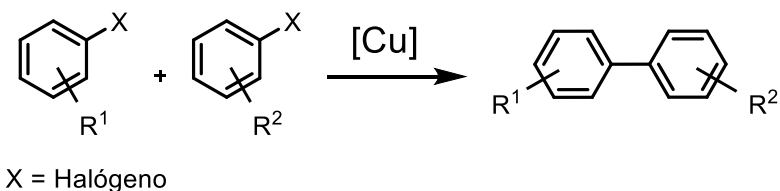


Figura 8. Nanoreactores basados en calix[8]areno estudiados en nuestro grupo de investigación.

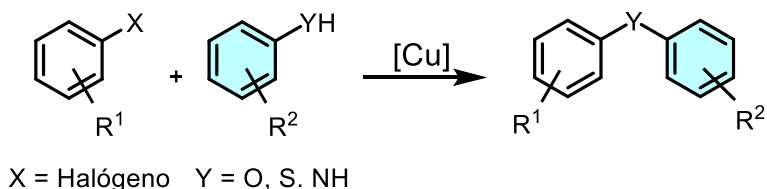
### Capítulo 3. Acoplamientos cruzados C-S tipo Ullmann

La reacción de Ullmann consiste en la unión de arilos por la formación de nuevos enlaces C-C mediada por cobre, ya sea como reactivo o como catalizador,<sup>45</sup> como se muestra en el esquema 4. Fue reportada por primera vez en 1901, en este reporte, dos equivalentes de un haluro de arilo reaccionaban con un equivalente Cu<sup>0</sup> a temperaturas arriba de los 200 °C para formar un biarilo y un haluro de cobre.<sup>46</sup> En la actualidad, existen procedimientos en los que se emplean condiciones más suaves, compuestos de cobre en bajo estado de oxidación como Cu(I) en cantidades catalíticas y temperaturas bajas, alrededor de 85 °C.



Esquema 4. Reacción de acoplamiento Ullmann C-C

A partir de los acoplamientos de Ullmann derivan diferentes tipos de acoplamientos en los que se forman diariléteres, diariltioéteres o diarilaminas, dependiendo del enlace carbono-heteroátomo C-Y (Y = O, S o N) formado, como se muestra en el esquema 5. Es muy común el uso de complejos de cobre como catalizador. A este tipo de acoplamientos se les conoce como acoplamientos tipo Ullmann.<sup>47</sup>



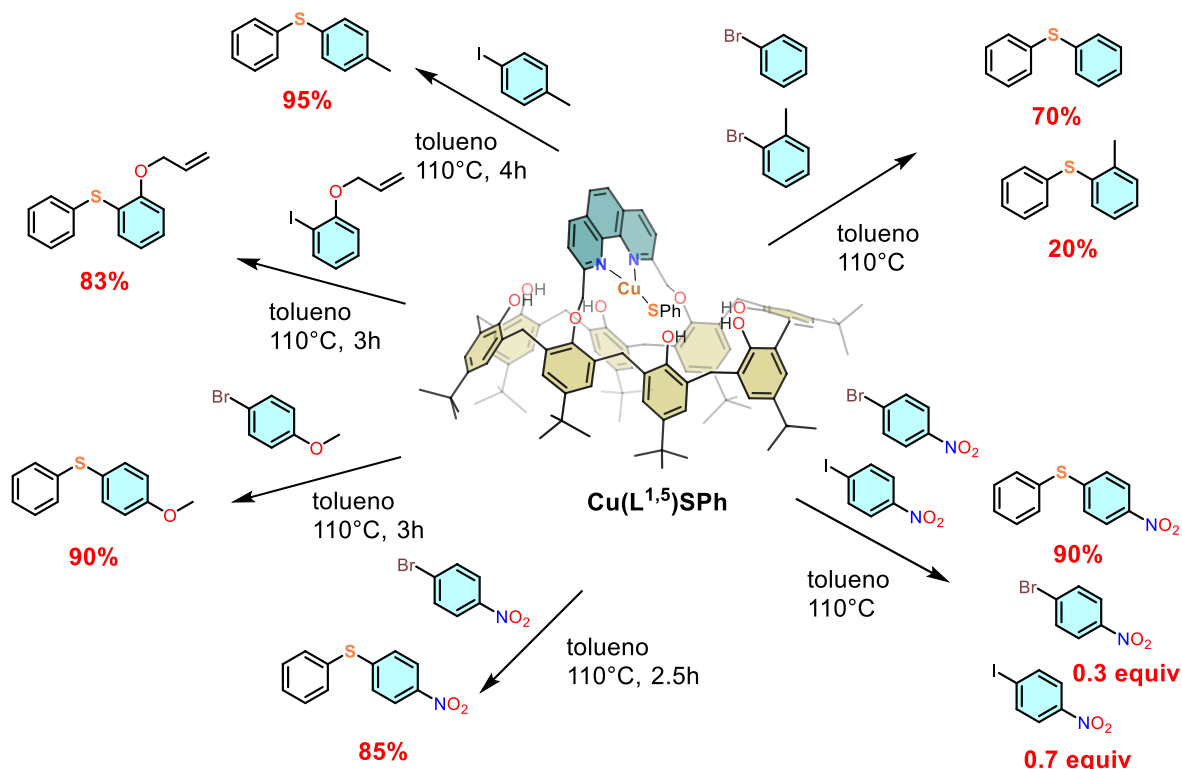
Esquema 5. Reacciones de acoplamiento tipo Ullmann.

Los acoplamientos C-S son de gran interés debido a que los productos obtenidos son de interés farmacéutico o industrial.<sup>48,49</sup> Los catalizadores típicamente empleados en la formación de enlaces C-S son complejos de Cu(I) con fenantrolinas como ligantes.<sup>50-52</sup>

En nuestro grupo de investigación se abordaron este tipo de acoplamientos con la idea de utilizar un complejo de Cu(I) coordinado a fenantrolina y orientado hacia dentro de la cavidad del calix[8]areno.<sup>42</sup> Este es el primer ejemplo de este tipo de sistemas supramoleculares informado en la literatura en ese momento. Se utilizó esta reacción como prueba de concepto para evaluar el comportamiento y las repercusiones de un centro catalítico confinado en la actividad catalítica.

El complejo **Cu(L<sup>1,5</sup>)Cl** fue utilizado como nanoreactor, aprovechando las propiedades de reconocimiento del calix[8]areno y la presencia del sistema catalítico fenantrolina-Cu(I). La reacción se realizó en tolueno a 110°C con cantidades equimolares de tiofenolato de sodio

y un haluro de arilo y el catalizador en una relación de 2.5% mol. Se obtuvieron ariltioeteres en muy buenos rendimientos. Se probó una gran variedad de sustratos con diferentes sustituyentes; ricos o deficientes en electrones, grupos más o menos voluminosos, o variando el halogenuro de arilo. En el esquema 6 se muestra al intermediario **[Cu(L<sup>1,5</sup>)SPh]** y diferentes reacciones que ejemplifican la efectividad y selectividad en los acoplamientos probados.



Esquema 6. Reacciones de acoplamiento con el nanoreactor Cu(I)-calix[8]areno.

El nanoreactor **Cu(L<sup>1,5</sup>)Cl** brinda ciertas ventajas en la actividad catalítica: la temperatura utilizada fue más baja que en los sistemas informados en la literatura, los tiempos de reacción fueron cortos y los rendimientos buenos. En cuanto a la selectividad, se hicieron reacciones de competencia entre haluros de arilo con sustituyentes de diferente tamaño y variando el halogenuro utilizado (Br o I). Se observó que los sustratos menos impedidos estéricamente son más reactivos, concluyendo que el calixareno impone restricciones estéricas alrededor del centro catalítico que se ven reflejadas en la selectividad.

## Capítulo 4. Reacción de reducción de dióxido de carbono

La reacción de reducción electroquímica de dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) es un campo de investigación que genera mucho interés debido a tres razones principales: 1) la posibilidad de reducir el efecto invernadero al disminuir la concentración de  $\text{CO}_2$  en la atmósfera (tarea poco realista considerando las emisiones actuales de  $\text{CO}_2$  y la tecnología actual), 2) la generación de combustibles verdes<sup>53</sup> y 3) la transformación de  $\text{CO}_2$  en bloques de construcción para la producción de químicos en laboratorios<sup>54,55</sup> y la industria,<sup>56</sup> o incluso disolventes orgánicos.<sup>57</sup>

El  $\text{CO}_2$  es una molécula no polar de  $16e^-$  con una estructura lineal correspondiente al grupo de simetría  $D_{\infty h}$ . Es muy estable termodinámicamente y cinéticamente inerte, por lo que su transformación es complicada.<sup>58</sup> Como se muestra en la figura 9, el  $\text{CO}_2$  tiene distintos sitios en los que puede reaccionar, se considera una molécula anfótera, esto es, una molécula que puede comportarse como ácido y base de Lewis; el átomo de carbono se considera un ácido de Lewis debido a su carácter electrofílico, mientras que los pares libres de electrones presentes en los oxígenos, o la presencia de densidad electrónica  $\pi$  de los enlaces dobles C-O le da el carácter de base de Lewis. Su coordinación hacia un metal puede suceder de tres modos distintos, siendo el más común, cuando se tiene metales ricos en electrones, el modo  $\eta^1$  hacia el átomo de carbono.

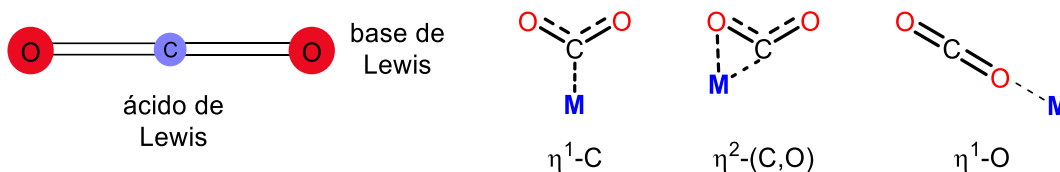


Figura 9. Sitios reactivos del  $\text{CO}_2$  y sus modos de coordinación hacia un centro metálico.

La reducción del  $\text{CO}_2$  por un electrón es un proceso que requiere la aplicación de una gran cantidad de energía (potencial si se realiza de forma electroquímica), debido a que se debe superar una barrera energética muy alta asociada con el cambio de geometría de la especie neutra lineal a un anión radical ( $\text{CO}_2^{\bullet-}$ ) con geometría angular.<sup>59</sup>

La reducción electroquímica de  $\text{CO}_2$  catalizada por complejos de transición ha sido ampliamente estudiada en la última década, se sabe que los complejos metálicos pueden disminuir la energía de activación del proceso de la primera reducción por un electrón del  $\text{CO}_2$ .<sup>60</sup> El complejo metálico actúa como mediador en el proceso de transferencia electrónica como se muestra en la figura 10, donde el catalizador homogéneo ( $\text{Cat}_{\text{ox}}$ ) es reducido al electrodo produciendo el catalizador activo (al estar en su forma reducida,  $\text{Cat}_{\text{red}}$ ), el cual interactúa con el sustrato ( $\text{CO}_2$ ) para generar los productos de reducción al mismo tiempo que se reoxida a la especie  $\text{Cat}_{\text{ox}}$  para comenzar de nuevo el ciclo catalítico.

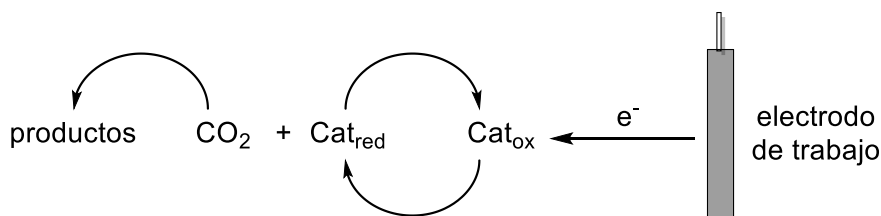


Figura 10. Representación de un proceso de electrocatálisis homogénea.

Lo más recomendado es utilizar metales en bajo estado de oxidación ricos en densidad electrónica ya que se necesita una transferencia de carga fuerte entre el centro metálico y el orbital de antienlace  $\pi^*$  del  $\text{CO}_2$ . Los metales de transición poseen orbitales parcialmente ocupados con la energía y simetría requerida para facilitar su unión con  $\text{CO}_2$  y su activación.

El modo en el que los catalizadores electroquímicos activan y transforman al  $\text{CO}_2$  requiere que sucedan en combinación procesos de reducción (adición de electrones) y protonación (adición de  $\text{H}^+$ ) para el debilitamiento y ruptura del enlace C-O, liberando al oxígeno en forma de agua. Como se muestra en la tabla 1, la formación de productos de reducción por transferencia multielectrónica asistida por protones puede llevar a diferentes productos de reducción.<sup>61</sup> La presencia de protones en el medio y el ambiente reductor puede llevar a que se produzca la evolución de hidrogeno (HER por sus siglas en inglés) que es una reacción de competencia frecuentemente observada cuando se realiza la reducción de  $\text{CO}_2$  asistida por protones.<sup>62</sup> Por esta razón, se busca el desarrollo de catalizadores para realizar la reducción de  $\text{CO}_2$  que puedan mediar la transferencia de múltiples electrones/protones y formar productos de forma selectiva.

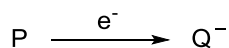
La mayoría de los catalizadores reportan la producción de CO, el cual es un producto muy importante a nivel industrial, como materia prima para la producción de diversos químicos<sup>63</sup> y también es utilizado como reactivo, junto a hidrógeno, en el proceso Fisher-Tropsch para la de combustibles líquidos a base de hidrocarburos.<sup>64</sup> Sin embargo, en el caso particular de los catalizadores homogéneos, no existen muchos reportes de catalizadores que puedan producir de forma eficiente especies más allá de los productos de reducción en  $2e^-$ , como son monóxido de carbono (CO) y ácido fórmico ( $\text{HCO}_2\text{H}$ ).

Tabla 1. Potenciales de los diferentes productos de reducción de CO<sub>2</sub>

	Semi-reacción	E <sup>0</sup> vs Fc <sup>+</sup> /Fc (V)	
		CH <sub>3</sub> CN	DMF
<b>Reducción directa</b>	CO <sub>2</sub> + 1e <sup>-</sup> → CO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	-1.9	-2.53
<b>Reducción en 2e<sup>-</sup></b>	CO <sub>2</sub> + 2H <sup>+</sup> + 2e <sup>-</sup> → CO + H <sub>2</sub> O	-0.12	-0.73
	CO <sub>2</sub> + 2H <sup>+</sup> + 2e <sup>-</sup> → HCOOH	-0.24	-0.87
	2H <sup>+</sup> + 2e <sup>-</sup> → H <sub>2</sub>	-0.028	-0.66
<b>Reducción en más de 2e<sup>-</sup></b>	CO <sub>2</sub> + 4H <sup>+</sup> + 4e <sup>-</sup> → CH <sub>2</sub> O + H <sub>2</sub> O	-0.08	-0.71
	CO <sub>2</sub> + 6H <sup>+</sup> + 6e <sup>-</sup> → CH <sub>3</sub> OH + H <sub>2</sub> O	-0.02	-0.61
	CO <sub>2</sub> + 8H <sup>+</sup> + 8e <sup>-</sup> → CH <sub>4</sub> + H <sub>2</sub> O	0.15	-0.48

La reducción de CO<sub>2</sub> en más de dos electrones puede producir formaldehído (HCHO), metanol (CH<sub>3</sub>OH) o metano (CH<sub>4</sub>), los cuales también son compuestos que ya se utilizan como combustibles,<sup>65,66</sup> o bloques de construcción en la industria química.<sup>67</sup> Para llegar a estos productos de forma electroquímica se han utilizado catalizadores heterogéneos o la reducción directa al electrodo, como, por ejemplo, electrodos de cobre. Los pocos reportes en los que se utilizan catalizadores moleculares están en su mayoría sobre soportes heterogéneos como placas de carbono, PGE (pyrolytic graphite electrode), nanotubos de carbono (CNTs) o depositados en el mismo electrodo de carbón vítreo. Estos catalizadores moleculares están formados por metales de transición y ligantes y la segunda esfera de coordinación se encuentran funcionalizados con grupos que puedan intervenir electrónicamente o facilitar la transferencia de protones, también pueden ser complejos bi-metálicos o cúmulos. La estructura de estos catalizadores se discutirá en detalle en el siguiente capítulo.

La voltamperometría cíclica (VC) es la técnica más empleada para evaluar las propiedades termodinámicas y cinéticas de los catalizadores. Con esta técnica se puede observar el flujo de corriente al aplicar un potencial positivo (anódico) o negativo (catódico) suficiente para transformar una especie P en Q<sup>-</sup>:



La respuesta de la corriente depende de dos parámetros: la velocidad de la transferencia electrónica entre el electrodo y el analito, además del transporte (por difusión) del material electroactivo a la superficie del electrodo. Cuando la transferencia de electrones al analito es rápida en comparación con el transporte de masa y el producto generado es estable en la escala de tiempo del experimento, la señal de la corriente observada se debe a un proceso reversible y puede explicarse por la ecuación de Nernst:

$$E = E^0 + \frac{RT}{nF} \ln \frac{C_P}{C_Q}$$

Usualmente se comienza por estudiar el comportamiento redox del catalizador en ausencia de  $\text{CO}_2$ , lo que permite determinar su potencial de reducción y la corriente del pico de reducción  $i_p$  (curva negra, figura 11). Se busca que el potencial de reducción que origine la especie electro-catalíticamente activa este cercano al valor de potencial de reducción termodinámico del  $\text{CO}_2$  ( $E_{\text{CO}_2}^0$ ). Un comportamiento reversible como el mostrado en la figura 11 puede acarrear beneficios, ya que demuestra que el catalizador se reduce rápido, de forma reversible y es estable. La reversibilidad es buscada pero no es un requerimiento obligatorio, ya que en el ciclo catalítico la re-oxidación del catalizador sucede químicamente por el  $\text{CO}_2$ , por lo que complejos con comportamientos irreversibles pueden ser catalíticamente activos. Se continúa con el experimento saturando la disolución con  $\text{CO}_2$  y se mide nuevamente el voltamograma, si el catalizador cumple con las condiciones antes mencionadas, la reducción electrocatalítica de  $\text{CO}_2$  comenzará dando como respuesta una señal de corriente mayor que la de  $i_p$ , conocida como corriente catalítica o  $i_{\text{cat}}$ . Como se puede observar en la curva roja de la figura 11, la forma reversible producida en ausencia de  $\text{CO}_2$  se modifica a un comportamiento irreversible, la forma de pico de la curva resulta de la competencia entre el consumo de  $\text{CO}_2$  y su difusión al electrodo. Se debe considerar que dependiendo de la relación entre la concentración del catalizador y  $\text{CO}_2$ , la velocidad de barrido y la velocidad del proceso catalítico, la forma del voltamograma ocasionado por la corriente catalítica puede variar significativamente. La figura 11 también muestra la reducción de  $\text{CO}_2$  directa al electrodo (curva verde), la cual requiere de un potencial más negativo al no haber un catalizador presente. La curva azul muestra el voltamograma en ausencia de catalizador y de sustrato ( $\text{CO}_2$ ).

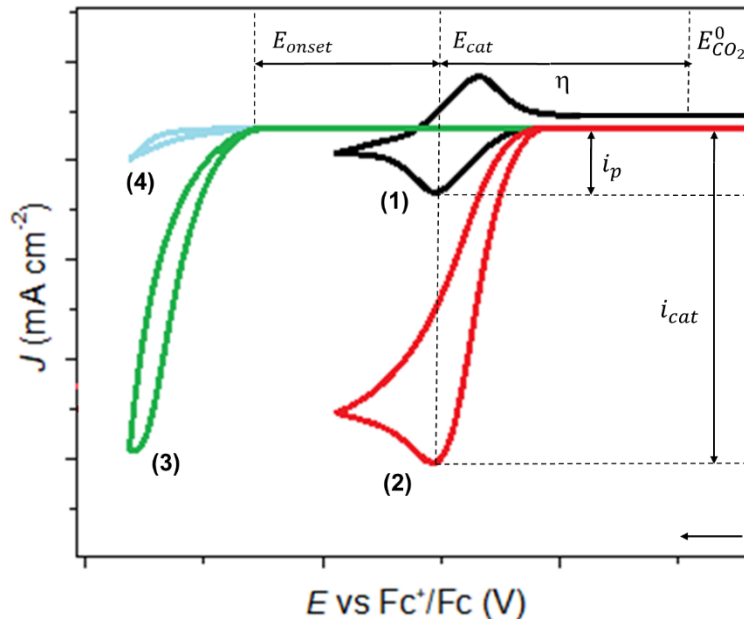


Figura 11. Voltamperograma ejemplificando (1) un proceso redox reversible, (2) electrocatalisis realizada por un catalizador, (3) electroreducción sin catalizador y (4) voltamperograma en ausencia de catalizador y sustrato.



A partir de los voltamogramas (1) y (2) de la figura 11 se pueden calcular parámetros termodinámicos y cinéticos como el sobrepotencial, constantes de velocidad, TON (turnover number, velocidad de recambio) o TOF (turnover frequency, frecuencia de recambio).<sup>68,69</sup>

El sobrepotencial ( $\eta$ ) el exceso energético que se tiene que aplicar para llevar a cabo una reacción. Se define como la diferencia entre el potencial termodinámico de reducción ( $E_{CO_2}^0$ ) y el potencial aplicado

$$E_{cat} (\eta = E_{cat} - E_{CO_2}^0).$$

Se debe tomar en cuenta que el valor de  $E_{CO_2}^0$  depende del disolvente y la concentración y el  $pK_a$  del ácido presente en la disolución (HA) por lo tanto se expresa como:

$$E_{CO_2/HA}^0 = E_{CO_2}^0 - \left( \frac{2.303RT}{F} \right) pK_{aHA}$$

El término  $E_{cat}$  es el valor de potencial en el que el catalizador opera; esto puede tener diferentes significados, puede ser desde el potencial en el que la corriente comienza a crecer respecto a la línea base (onset potential) hasta el potencial en el que se observa el máximo de corriente (potencial de pico,  $i_{cat}$ ) como se muestra en la figura 12. Para una medición más robusta se introdujo el término  $E_{cat}/2$ , el cual se encuentra en el valor medio de la corriente máxima ( $i_{cat}/2$ ). Para un proceso electrocatalítico ideal como el mostrado en la figura 12, el valor medio de la corriente será constante ya que  $i_{cat}$  se encuentra sobre una meseta. Para un proceso no ideal tomar el valor de  $E_{cat}/2$  tendrá menos variaciones que si se tomara el  $E_{onset}$  o el valor de potencial en la corriente máxima.<sup>70</sup>

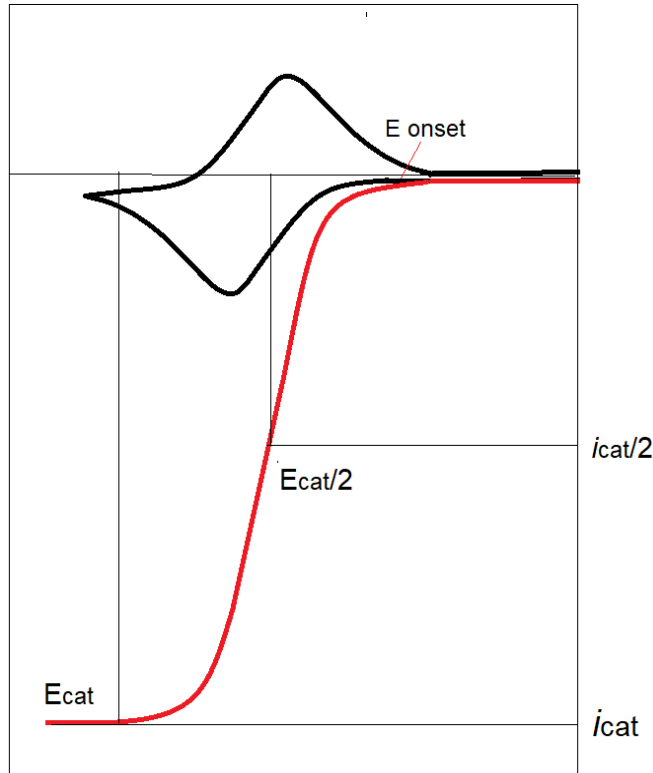


Figura 12. Representación de una curva catalítica ideal y medición de  $E_{cat/2}$

De la corriente catalítica observada en los voltamperogramas también se pueden calcular parámetros cinéticos como la constante de velocidad aparente ( $K_{app}$ ). La cual representa la velocidad global de la reacción catalítica, puede ser considerada como una composición de las constantes de velocidad de los pasos involucrados en la reacción. El término  $TOF_{max}$  también puede ser utilizado para denotar la  $K_{app}$ . El TOF, en catálisis homogénea, se utiliza para cuantificar la actividad de un catalizador, representa el número de moléculas de producto que son convertidas por unidad de tiempo y de catalizador.

El cálculo de estos parámetros cinéticos está muy bien descrito para procesos catalíticos monoelectrónicos ideales que deriven en una curva tipo-S, como el mostrado en la figura 12. Para procesos multielectrónicos con mecanismos más complejos que resultan en curvas catalíticas no ideales, Savéant estableció diferentes criterios para poder calcular parámetros cinéticos.<sup>71</sup> En el caso de la reducción electroquímica de  $CO_2$  se complica el cálculo de estos parámetros al tener múltiples procesos de reducción sucediendo al mismo tiempo.

Otra técnica empleada para estudiar la reducción electroquímica de  $CO_2$  es la electrólisis a escala mayor. Esta es una técnica coulombimétrica en la que se mide la cantidad total de electricidad requerida para llevar a cabo una electrólisis. La cantidad de materia o el número de electrones involucrados en la reacción al electrodo puede ser determinada por las leyes de Faraday.

La eficiencia faradéica (EF) se define como el porcentaje de electrones empleados en la generación de un producto en específico. La eficiencia faradéica puede ser calculada con el cociente de los moles electrones consumidos para formar el producto y el total de moles electrones transferidos del ánodo al cátodo. Este parámetro no solo nos da información sobre la selectividad de los productos sino también de la eficiencia energética.

$$EF = \frac{\alpha n F}{Q}$$

En donde  $\alpha$  es el número de electrones transferidos (por ejemplo  $\alpha = 2$  para reducir  $\text{CO}_2$  a  $\text{CO}$  o  $\alpha = 8$  para reducir  $\text{CO}_2$  a  $\text{CH}_4$ ),  $n$  es el número de moles del producto,  $F$  es la constante de Faraday con un valor de  $96485 \text{ C mol}^{-1}$ , y  $Q$  es el total de carga que pasa en un experimento de electrólisis.

Para el caso específico de la  $\text{RRCO}_2$ , cuando se utiliza una celda en la que la entrada de sustrato en forma de  $\text{CO}_2$  gas es constante la eficiencia faradéica se calcula utilizando la siguiente ecuación:

$$EF (\%) = \frac{n_i F \Phi_i F_m}{I} \times 100$$

Donde  $n_i$  es el número de electrones que se utilizan para formar un producto de reducción de  $\text{CO}_2$  específico,  $F$  es la constante de Faraday ( $96485 \text{ C mol}^{-1}$ ),  $\Phi_i$  es la fracción molar del producto obtenido,  $F_m$  es el flujo molar del  $\text{CO}_2$  gas que se burbujea en la celda e  $I$  es la corriente de electrólisis medida al momento de obtener la fracción  $\Phi_i$ .

## Capítulo 5. Catalizadores para reducción electroquímica de CO<sub>2</sub> que involucran la segunda esfera de coordinación

La primera esfera de coordinación de los catalizadores utilizados en la reducción electroquímica de CO<sub>2</sub> suele estar integrada por ligantes polinitrogenados (bipiridina, fenantrolina, porfirinas, cyclam) o en menor proporción diversas fosfinas o carbenos. Para completar la primera esfera de coordinación, los ligantes más empleados son grupos carbonilos, los cuales estabilizan estados de oxidación bajos gracias al efecto de retrodonación que presentan. También es necesario tener ligantes que sean lábiles y que puedan dejar un sitio de coordinación vacante (para que se enlace CO<sub>2</sub>) como por ejemplo halogenuros, pseudohalogenuros o moléculas de disolvente.

Como se mencionó en el capítulo anterior, muchas de las funcionalidades que presentan los catalizadores más recientes están inspirados en los sitios activos de metaloenzimas. En la naturaleza, las enzimas CODH (carbon monoxide dehydrogenases, por sus siglas en inglés) realizan la interconversión catalítica entre CO<sub>2</sub> y CO.<sup>72</sup> Se conocen dos tipos de CODHs: la primera, que se encuentra en bacterias en condiciones aeróbicas, contiene un cofactor conformado por Mo y Cu.<sup>73</sup> La segunda se encuentra en microorganismos en condiciones anaerobias con un cofactor compuesto por un clúster de Ni, Fe y S.<sup>72</sup> El espacio confinado en el que se encuentra el cofactor y el posicionamiento preciso de grupos aceptores o donadores de enlaces de hidrógeno en la segunda esfera de coordinación son características clave para la reactividad de estas enzimas.<sup>73,74</sup> En la figura 13 se ilustra el cofactor Ni-Fe y los residuos de histidina y lisina presentes en su segunda esfera de coordinación, los cuales ayudan en la estabilización del CO<sub>2</sub> coordinado a los centros metálicos y en la ruptura del enlace C-O;<sup>75</sup> en la figura 13 también se muestra la estructura del cofactor Cu-Mo y grupos glutamina y glutamato posicionados a una distancia ideal para formar enlaces de hidrógeno.

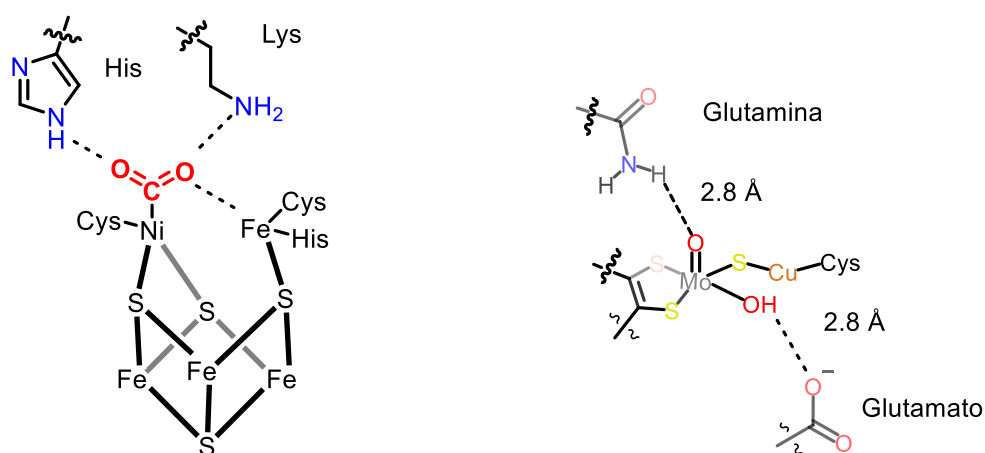


Figura 13. Estructura del cofactor Ni-Fe y Cu-Mo.

Como se mencionó en el capítulo anterior, las bipyridinas, fenantrolinas o macrociclos nitrogenados como la porfirina son los ligandos más utilizados para formar complejos para la reducción catalítica de  $\text{CO}_2$ . Estos ligandos son la base para incorporar grupos funcionales en posiciones específicas que puedan intervenir en el proceso catalítico, ya sea formando enlaces de hidrógeno para mejorar la transferencia de protones<sup>76</sup> o generando un ambiente estéricamente restringido. Los catalizadores que presentan grupos funcionales en su segunda esfera de coordinación suelen presentar mayor actividad o cambios en la selectividad de los productos de reducción.

Una de los principales intereses cuando se diseñan nuevos catalizadores es que la segunda esfera de coordinación ayude a la formación de productos de reducción en más de dos electrones como formaldehído, metano o metanol. Boutin y colaboradores realizaron una recopilación de los catalizadores con metales de transición y con la segunda esfera de coordinación presentando diferentes modificaciones que llevan a cabo la reducción de  $\text{CO}_2$  en más de dos electrones. En la figura 14, se muestran algunos ejemplos de estos complejos, en los cuales se observa la variedad de metales utilizados y los grupos que conforman la segunda esfera de coordinación. Cabe resaltar que la mayoría de los compuestos informados capaces de reducir  $\text{CO}_2$  en más de dos electrones muestran esta actividad cuando se encuentran sobre a algún soporte heterogéneo.

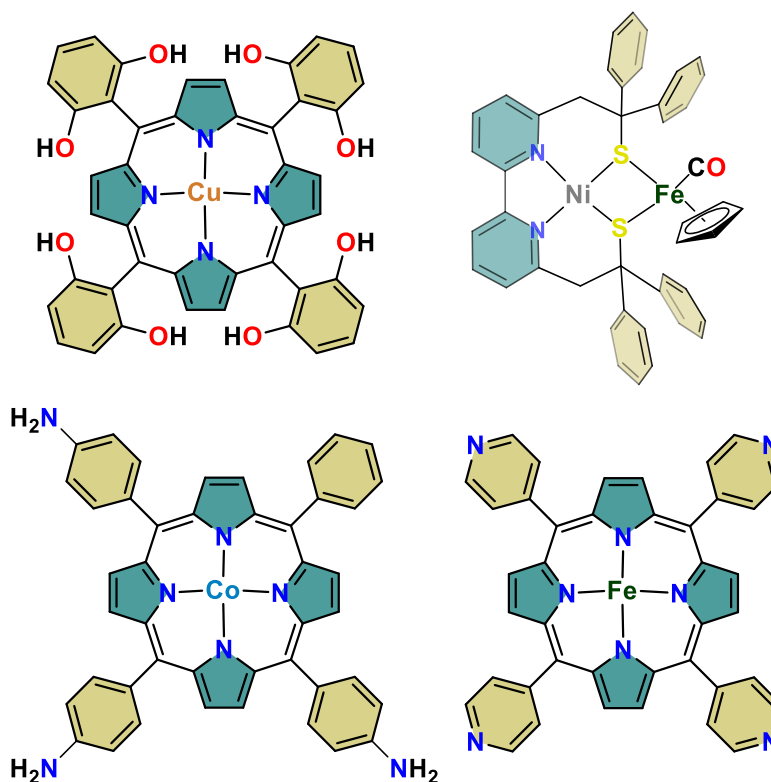


Figura 14. Ejemplos de catalizadores para la  $\text{RRCO}_2$ .

Respecto a los catalizadores de manganeso, el complejo parteaguas que comenzó a utilizar manganeso con ligantes dinitrogenados con la capacidad de modificar su segunda esfera de coordinación fue informado por Bourrez y colaboradores en 2011.<sup>77</sup> En este estudio observaron que los complejos de manganeso pueden realizar la reducción electroquímica de CO<sub>2</sub> asistida por protones con eficiencias similares a la de compuestos análogos con metales como Re.

En la figura 15 se muestra la estructura del complejo [Mn(bpy)(CO)<sub>3</sub>Br] (bpy = bipyridina) y algunos complejos con modificaciones en su segunda esfera de coordinación que han sido empleados como catalizadores para la reducción de CO<sub>2</sub>.

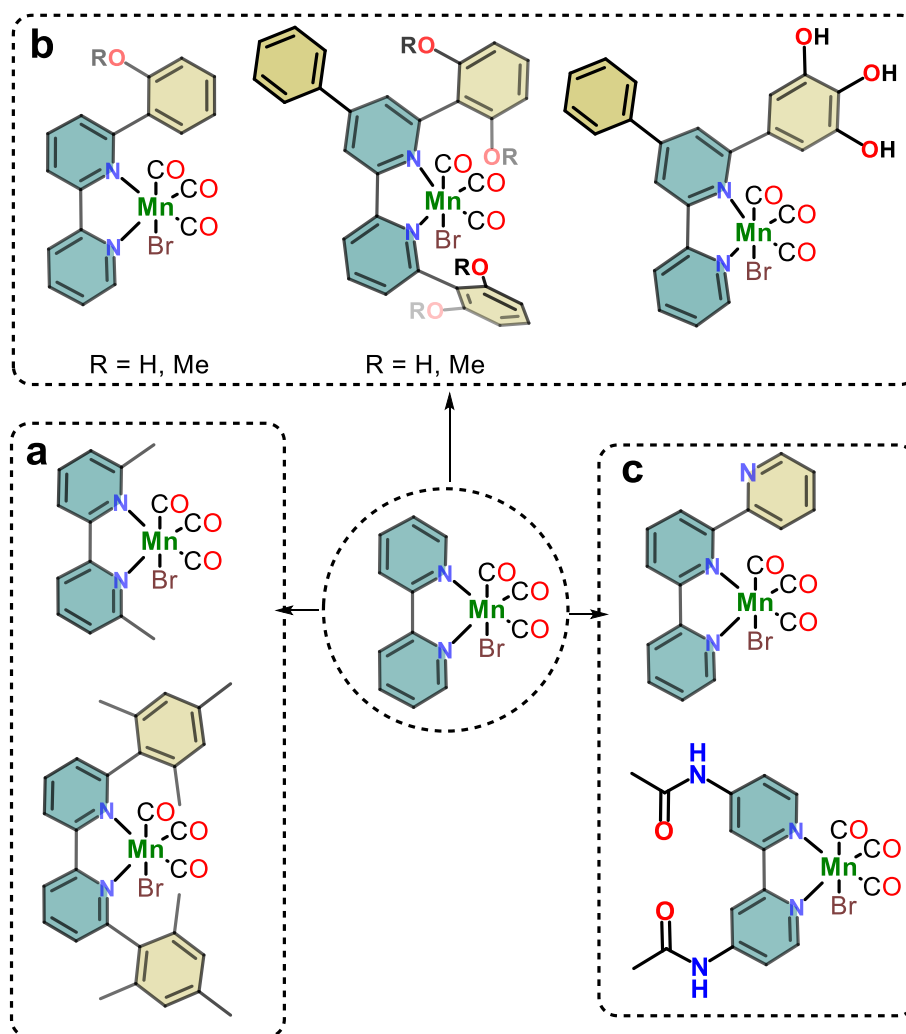
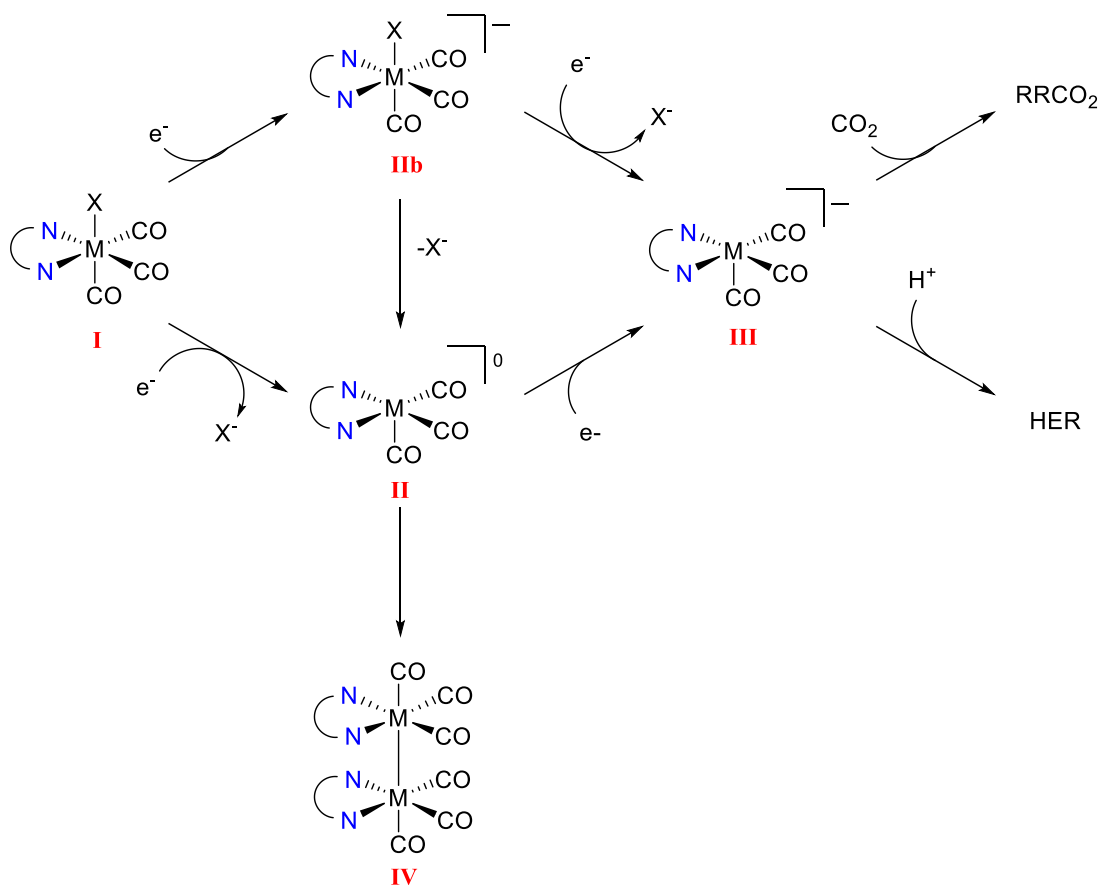


Figura 15. Catalizadores de manganeso para la RRCO<sub>2</sub>.

Las primeras adiciones a la segunda esfera de coordinación de [Mn(bpy)(CO)<sub>3</sub>Br] fueron grupos voluminosos, como grupos metilo o mesitilo. Los grupos voluminosos evitan que el complejo de manganeso reducido forme un dímero. El dímero [Mn(bpy)CO<sub>3</sub>]<sub>2</sub> es menos

activo que el monómero ya que requiere aplicar un potencial mayor para formar la especie activa  $[\text{Mn}(\text{bpy})(\text{CO})_3]^-$ . La incorporación de grupos ácidos o capaces de formar enlaces de hidrogeno resultó en catalizadores más activos hacia la reducción de  $\text{CO}_2$ , al facilitar la adición de protones intra- o intermoleculares. La selectividad también se vio afectada, ya que la protonación del complejo reducido también se facilita y favorece la evolución de hidrógeno. Por último, se muestran complejos con diferentes funcionalidades, como ejemplo de catalizadores que buscan tener en su segunda esfera de coordinación grupos voluminosos y que favorezcan la donación de protones.

En el esquema 7 se muestra el mecanismo que por el que procede la activación de los catalizadores tipo  $[\text{Mn}(\text{L})(\text{CO})_3\text{Br}]$  (donde L = ligante nitrogenado bidentado). Partiendo del complejo neutro I, se llevan a cabo dos reducciones sucesivas que pueden ocasionar la pérdida de bromuro en la primera o segunda adición de un electrón (especies II o IIb) para llegar a la especie electroactiva III; que puede coordinar  $\text{CO}_2$  o  $\text{H}^+$  y activarlos en pasos posteriores. El mayor inconveniente con este tipo de catalizadores es la formación de la especie dimérica IV que se forma a partir de II, la cual inhibe o disminuye la actividad del catalizador. Como se ha mencionado, la incorporación de grupos voluminosos en la segunda esfera de coordinación evita la formación del dimero.



Esquema 7. Mecanismo propuesto de activación de los catalizadores de manganeso.

## Capítulo 6. Propuesta de investigación

### Hipótesis

Los ligantes derivados de *p-ter*-butilcalix[8]areno **L**, **L<sup>1,4</sup>** y **L<sup>Me</sup>**, serán capaces de formar complejos de Mn(I), Co(II) y Cu(I) orientados al interior de la cavidad del calixareno. La estructura y el posicionamiento de los sustituyentes del calixareno favorecerán la actividad de los complejos en la reducción electroquímica de CO<sub>2</sub> y acoplamientos cruzados C-S.

### Objetivos

#### Objetivo general

Sintetizar y caracterizar complejos de coordinación de Mn(I), Co(II), y Cu(I) con los ligantes derivados del *p-ter*-butilcalix[8]areno y estudiar la actividad de estos complejos en la reducción electrocatalítica de CO<sub>2</sub> asistida por protones y acoplamientos C-S tipo Ullmann.

#### Objetivos específicos

- Establecer una ruta de síntesis para los ligantes macrocíclicos **L**, **L<sup>1,4</sup>** y **L<sup>Me</sup>** y caracterizarlos utilizando técnicas espectroscópicas.
- Sintetizar y caracterizar complejos de Mn(I), Co(II) y Cu(I) con los ligantes **L**, **L<sup>1,4</sup>** y **L<sup>Me</sup>**.
- Estudiar las propiedades redox de los complejos sintetizados utilizando voltamperometría cíclica.
- Determinar las condiciones más favorables para la reducción catalítica de CO<sub>2</sub> (disolvente, potencial y fuente de protones externa).
- Realizar pruebas de electrólisis a escala preparativa para identificar y cuantificar los productos de reducción por medio de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas.
- Evaluar la actividad catalítica de los complejos de Cu(I) con el ligante asimétrico **L<sup>1,4</sup>** en acoplamientos C-S.

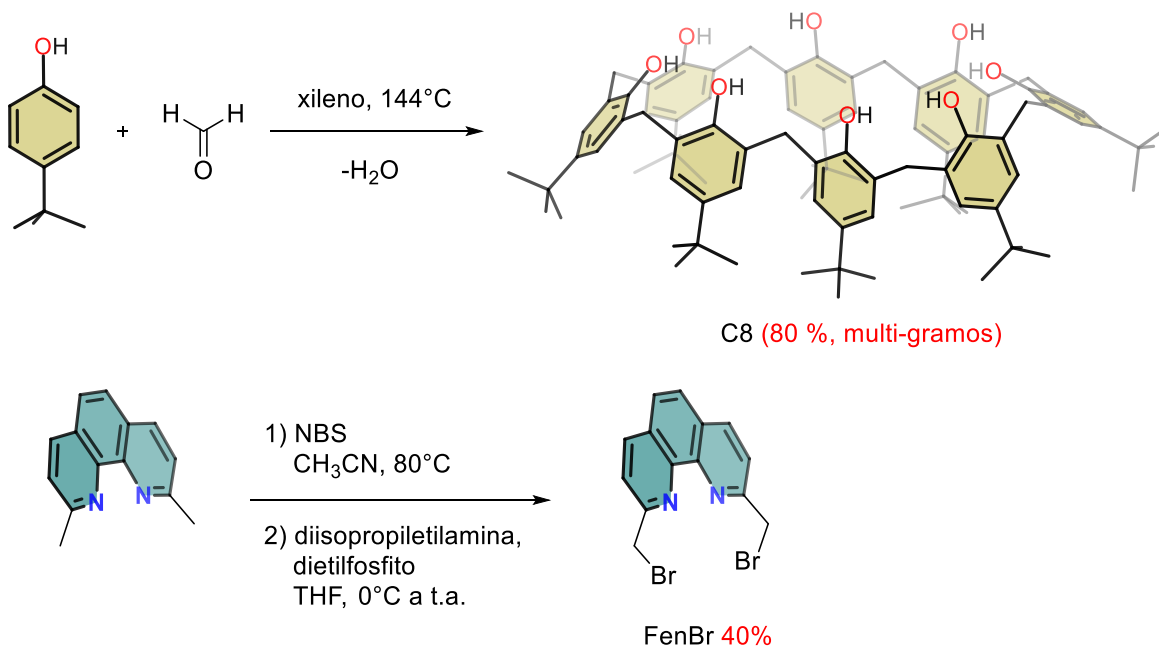


## Capítulo 7. Diseño de los nanoreactores

Los complejos empleados como nanoreactores en este trabajo tienen dos componentes esenciales: 1) el centro metálico y su primera esfera de coordinación y 2) los grupos funcionales del calixareno que componen la segunda esfera de coordinación formando una cavidad en la que pueda efectuarse una reacción.

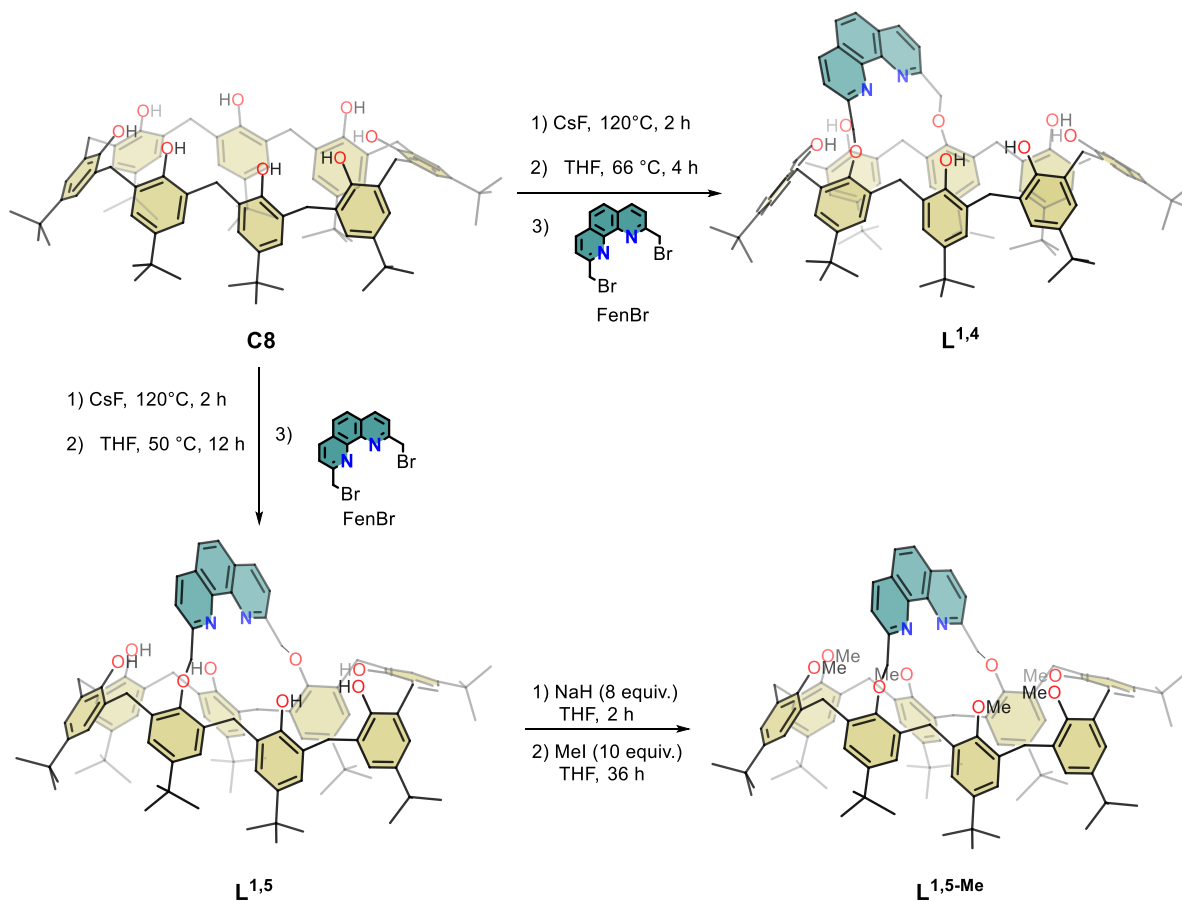
### 7.1. Síntesis de las materias primas

La síntesis de los ligantes constó de varios pasos para llegar a la funcionalización del anillo inferior del *p-tert*-butilcalix[8]areno (**C8**) con 2,9-dimetil-1,10-fenantrolina (**Fen**) por medio de una reacción de sustitución nucleofílica. Se comenzó con la síntesis de las dos materias primas (esquema 8). Para obtener **C8** se siguió el procedimiento previamente informado por Munch y Gutsche,<sup>29</sup> con el que se pudo obtener en un solo paso de 6 a 7 g de **C8** en 80% de rendimiento. El fragmento de **Fen** fue bromado para reacción posterior, se utilizaron las condiciones previamente reportadas por nuestro grupo de investigación<sup>27</sup> con modificaciones que permitieron obtener el producto más puro y con un rendimiento ligeramente mejor. Las modificaciones realizadas fueron: cubrirla de la luz cuando se utiliza N-bromosuccinimida y utilizar acetonitrilo anhidro y desoxigenado, almacenando los reactivos y productos dentro de una caja de guantes. Las modificaciones realizadas ayudaron a obtener a **FenBr** con mayor pureza y en rendimientos de 40%, lo que representa una mejora del 10%. Las materias primas fueron caracterizadas por RMN de <sup>1</sup>H y espectrometría de masas concordando con lo informado previamente.



Esquema 8. Síntesis de las materias primas **C8** (arriba) y **FenBr** (abajo).

## 7.2. Síntesis de los ligantes



Esquema 9. Síntesis de los ligantes **L<sup>1,5</sup>**, **L<sup>1,4</sup>**, **L<sup>1,5-Me</sup>**.

En el esquema 9 se muestra la ruta de síntesis de los ligantes **L<sup>1,5</sup>**, **L<sup>1,4</sup>** y **L<sup>1,5-Me</sup>**. Una vez sintetizadas las materias primas se procedió a realizar la reacción de eterificación del anillo inferior de **C8** con **FenBr** por medio de una reacción de sustitución nucleofílica. Se encontró que modificando el tiempo y temperatura de reacción se puede controlar la regioselectividad de la reacción, esto es, controlar que parte de la molécula reacciona. En este caso específico, se tienen ocho grupos fenol que pueden reaccionar, es necesario que reaccionen dos fenoles para formar un puente entre los extremos del calixareno, como se muestra en la figura 16. Al sustituir el fenol en posición (1), y debido al tamaño de la ferrocenina, se pueden sustituir las posiciones (4) y (5). Si la reacción se lleva a cabo a 50 °C por 12 horas, el puente se forma entre las posiciones (1) y (5) se obtiene exclusivamente el ligante **L<sup>1,5</sup>**. Si se aumenta la temperatura y se disminuye el tiempo de reacción se obtiene el ligante sustituido en las posiciones (1) y (4) **L<sup>1,4</sup>** en mayor proporción. La identificación de los regioisómeros fue una tarea complicada, por medio de cromatografía en placa fina (TLC por sus siglas en inglés) se pudo observar  $R_f$ s ligeramente diferentes para cada ligante. La información obtenida por espectrometría de masas (figuras A1 y A3) y espectroscopia infrarrojo (figuras A2 y A4) no es concluyente para discernir entre los regioisómeros. Los

espectros de RMN de  $^1\text{H}$  muestran algunas diferencias en las señales de los grupos metileno y terbutilo (figura 18) haciendo posible su identificación mediante esta técnica. El patrón de sustitución entre los ligantes se ve reflejado en la simetría de los ligantes, siendo  $\text{L}^{1,5}$  el que tiene mayor simetría, lo cual deriva en una cavidad con distancias proporcionales desde el centro de la molécula hacia los anillos aromáticos y un número menor de conformaciones que puede adoptar; mientras que  $\text{L}^{1,4}$  es menos simétrico y su cavidad esta desproporcionada hacia un costado resultando también en una molécula con mayor libertad de movimiento.

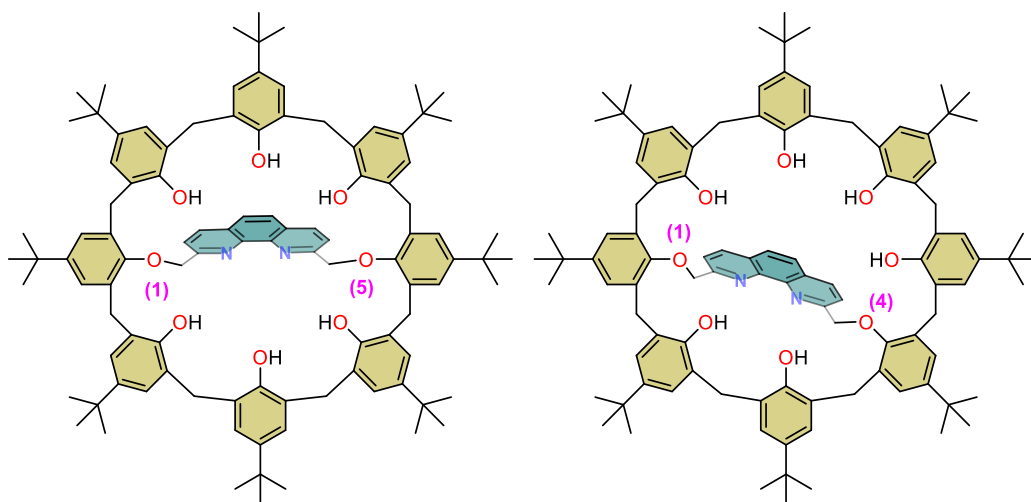
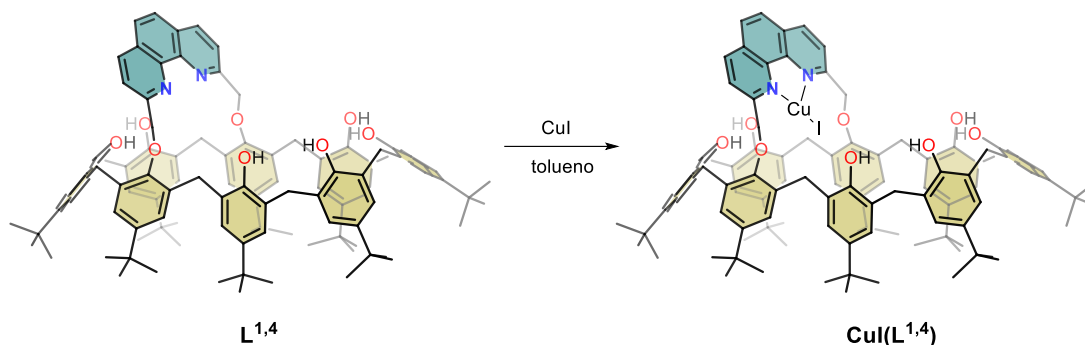


Figura 16. Estructuras de  $\text{L}^{1,5}$  y  $\text{L}^{1,4}$ .

Además de las restricciones estéricas producidas por el calixareno, en la segunda esfera de los ligantes se encuentran seis grupos fenólicos que pueden intervenir en procesos acido-base o formación de enlaces de hidrógeno. Para evaluar si tienen efecto en la formación de complejos o en catálisis, se decidió sintetizar el ligante  $\text{L}^{1,5-\text{Me}}$ . Para la reacción de alquilación, se utilizaron las condiciones de reacción recientemente reportadas por nuestro grupo de investigación con algunas modificaciones. Se aumentaron la cantidad de base (NaH) de 6.6 a 8 equivalentes y la de agente metilante (MeI) de 6.6 a 10 equivalentes, así se aseguró la formación de los seis grupos metoxilo (-OMe). Su estructura fue confirmada por espectrometría de masas ESI al ver el pico correspondiente al ion molecular en  $m/z = 1586$  (figura A5). Por espectroscopia de infrarrojo se observan las bandas de vibración esperadas, excepto las asociadas a los grupos OH (figura A6).

La neocuproina (**Neo**) y  $\text{L}^{\text{Btp}}$  fueron utilizados como ligantes para formar complejos análogos sin el fragmento de calixareno. Estos complejos sirven para comparar la actividad catalítica con y sin el efecto estérico impuesto por el calixareno.  $\text{L}^{\text{Btp}}$  se sintetizó siguiendo la metodología informada<sup>78</sup> con una modificación en los equivalentes de base y terbutilfenol, estos se aumentaron para asegurar la alquilación en las dos posiciones deseadas de la neocuproina. El ion molecular en  $m/z = 505$  fue observado en su espectro de masas DART (figura A7) y por medio de espectroscopia de IR-ATR (figura A8) se observaron las bandas de vibración características del compuesto.

### 7.3. Síntesis del nanoreactor de Cu



Esquema 10. Síntesis de  $\text{Cu}(\text{L}^{1,4})$ .

El nanoreactor de Cu se sintetizó utilizando  $\text{CuI}$  y al ligante con la cavidad asimétrica  $\text{L}^{1,4}$  en cantidades estequiométricas (esquema 10). Debido a que el cobre se encuentra en estado de oxidación 1+, su síntesis se realizó dentro de una caja de guantes o utilizando técnicas Schlenk para evitar su oxidación. La reacción de coordinación se realizó en tolueno anhidro y desoxigenado, después de 2 horas de agitación y de remover el disolvente a presión reducida, se obtuvo un sólido microcristalino color café rojizo con un rendimiento del 82%.  $\text{Cu}(\text{L}^{1,4})$  fue caracterizado por técnicas espectroscópicas y análisis elemental por combustión. El espectro de IR-ATR (figura A9) muestra un cambio en la banda de vibración asociada al enlace C-N tras la coordinación del Cu(I) de  $1591$  a  $1594\text{ cm}^{-1}$  lo que indica la formación del quelato entre Cu(I) y la fenantrolina bidentada.<sup>79</sup> El espectro de masas MALDI-TOF (figura A10) muestra un pico en  $m/z = 1564$  correspondiente a la especie  $[\text{Cu}(\text{L}^{1,4})]^+$  confirmando nuevamente la coordinación del Cu(I). El estado de oxidación para un ion Cu(I) se espera que tenga una configuración electrónica  $d^{10}$ , por tanto, ningún electrón desapareado y comportamiento diamagnético, esto fue confirmado por estudios de EPR en banda X en los que tuvo un comportamiento silencioso como se observa en la figura A11 e incluso al menos 7 días después (figura A12). De igual forma, se pudo obtener el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  el cual se muestra en la figura 17 junto con los espectros de  $\text{L}^{1,5}$  y  $\text{L}^{1,4}$  con fines comparativos. Un cambio notable en el espectro de  $\text{Cu}(\text{L}^{1,4})$  se dio en las señales de los grupos metileno, tras la coordinación se puede asumir que la flexibilidad del ligante en disolución queda restringida y los metilenos dejan de ser equivalentes, observándose más de dos señales para los grupos metileno.

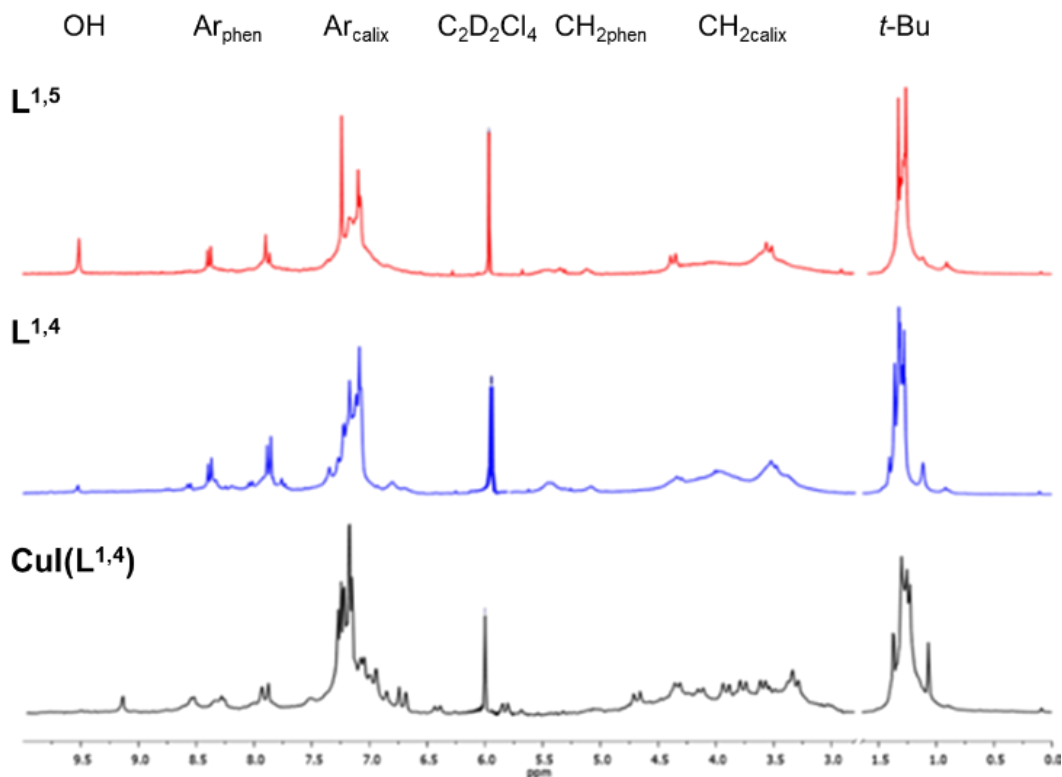


Figura 17. Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de  $\text{L}^{1,5}$  (rojo),  $\text{L}^{1,4}$  (azul) y  $\text{Cu}(\text{L}^{1,4})$  (negro.)

La estructura de  $\text{Cu}(\text{L}^{1,4})$  fue confirmada por el modelo obtenido por medio de estudios de difracción de rayos X de monocristal. Los datos cristalográficos se muestran en la tabla A1 y los detalles del refinamiento se describen en la zona de anexos. Pequeños cristales amarillos de  $\text{Cu}(\text{L}^{1,4}\text{-H})$  fueron obtenidos de una disolución concentrada de tolueno/acetonitrilo a  $-30^\circ\text{C}$ . Los cristales pierden disolvente rápidamente una vez tomados de la disolución por lo que la calidad del cristal no fue la óptima y solo pudieron obtenerse difracciones débiles, pese a esto, se pudieron obtener datos suficientes para construir el modelo que se muestra en la figura 18. En este modelo se observa el fragmento 2,9-dimetilfenantroilo enlazado a los oxígenos de las posiciones fenólicas (1) y (4) del calix[8]areno, confirmando el patrón de sustitución 1,4 del ligante; a su vez, la fenantrolina se encuentra quelatando al ion  $\text{Cu}(\text{I})$  orientado hacia dentro de la cavidad formada por el calix[8]areno. Uno de los oxígenos puente se encuentra enlazado a  $\text{Cu}(\text{I})$  con una distancia de  $2.75 \text{ \AA}$  y dos moléculas de acetonitrilo completan la esfera de coordinación, por lo que se puede describir la geometría local de  $\text{Cu}(\text{I})$  como una pirámide de base cuadrada bastante distorsionada ( $\tau^5 = 0.228$ ).<sup>80</sup> Las distancias y ángulos de enlace más relevantes se muestran en la tabla 2 y son congruentes con los parámetros encontrados en otros complejos similares de  $\text{Cu}(\text{I})$  con fenantrolina.<sup>52,81</sup> La estructura cristalina representa una fracción mínima de todo el compuesto que cristalizó. Es importante mencionar que en la estructura molecular en estado sólido no se encontró yoduro como contraion por lo que uno de los fenoles debe estar actuando como contraion en forma de fenolato.

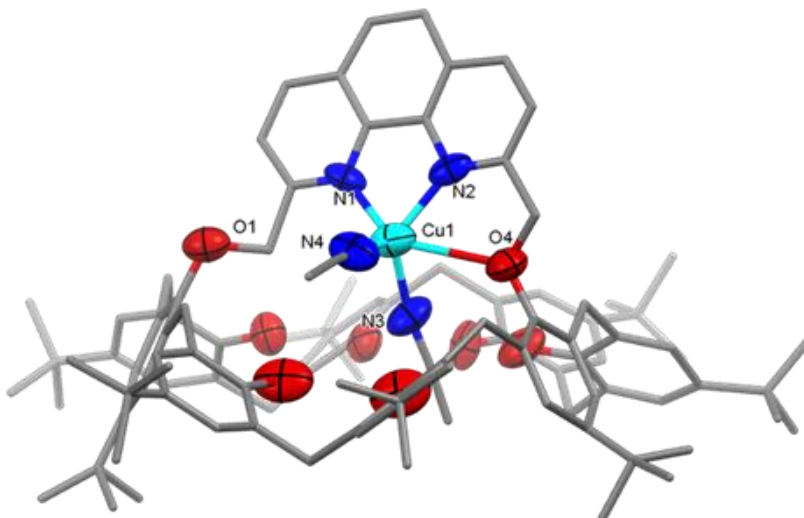


Figura 18. Diagrama Mercury de  $[\text{Cu}(\text{L}^{1,4\text{-H}})\cdot 2\text{CH}_3\text{CN}]$  (los átomos de hidrogeno y las moléculas de disolvente se omiten por claridad). Los elipsoides se presentan al 50% de probabilidad.

Como se observa en la figura 18, el Cu(I) se encuentra desplazado hacia un lado de la cavidad creando una cavidad desproporcionada. La conformación adoptada por el fragmento de calix[8]areno puede describirse como 1,2,3,4-alternada, donde todos los grupos fenólicos se encuentran en orientación *syn*.<sup>22</sup> Esta conformación ha sido observada en complejos de calix[8]areno con lantánidos, torio y molibdeno, solo que en estos complejos los únicos donadores presentes son los oxígenos de los fenoles,<sup>82</sup> por lo que la estructura obtenida representa uno de los pocos ejemplos de un calix[8]areno con un grupo fenantrolinea puente y un metal de transición coordinado de forma *endo* (hacia el centro de la cavidad). Con respecto al tamaño de la cavidad, se pueden distinguir dos macrociclos de diferente tamaño, el de menor tamaño conformado por la fenantrolinea y cuatro fenoles forma un anillo de 23 miembros y el de mayor tamaño conformado por la fenantrolinea y 5 fenoles, forma un anillo de 31 miembros. Si comparamos el tamaño de estos anillos con otros calix[n]arenos nos damos cuenta que el anillo menor es solo un poco más grande que el formado por el calix[4]areno y calix[5]areno (anillos de 16 y 20 respectivamente) y ligeramente más pequeño que el de calix[6]areno (anillo de 24 miembros). Por el contrario, el anillo mayor es casi tan grande como el de calix[8]areno.

Tabla 2. Distancias y ángulos de enlace de [Cu(L<sup>1,4</sup>-H)·2CH<sub>3</sub>CN].

	Longitud de enlace		Ángulos de enlace
Cu1-N4	1.944(10)	N4-Cu1-N3	111.6(3)
Cu1-N3	1.987(8)	N4-Cu1-N1	107.5(4)
Cu1-N1	2.064(8)	N3-Cu1-N1	118.2(3)
Cu1-N2	2.079(8)	N4-Cu1-N2	110.0(3)
Cu1-O4	2.746(9)	N1-Cu1-N2	80.0(3)
		O4-Cu1-N2	62.9(2)
		O4-Cu1-N3	75.3(3)
		O4-Cu1-N4	101.1(3)

## 7.4. Síntesis de los complejos de Mn

Los nanoreactores de manganeso fueron diseñados para probar los efectos del fragmento de calixareno en la reducción electroquímica de CO<sub>2</sub>. En la figura 19 se muestra esquemáticamente la estructura general de los complejos con la cavidad que proporciona el calixareno y sin la cavidad. Se espera que el centro metálico de manganeso sea quelatado por la fenantrolina y completando la primera esfera de coordinación se encuentre un bromo y tres grupos carbonilo coordinados de forma *facial*.

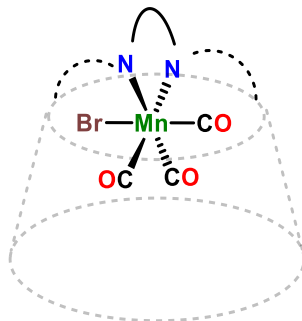


Figura 19. Estructura general de los complejos de manganeso.

Para la síntesis de los catalizadores de manganeso se utilizó como materia prima el complejo bromopentacarbonil manganeso(I) [Mn(CO)<sub>5</sub>Br] purificado previamente. La reacción de coordinación se realizó en condiciones anhidras y en ausencia de luz para evitar la descomposición de la materia prima. En un matraz Schlenk, se disolvió un equivalente de ligante en THF anhidro y se mezcló con 1.2 equivalentes de [Mn(CO)<sub>5</sub>Br], la reacción se calentó a reflujo por dos horas. Pasado el tiempo de reacción, se evaporó el disolvente a presión reducida y se adicionó pentano para precipitar el producto. Después de filtrar el sólido, los complejos se obtuvieron como sólidos amarillos con rendimientos alrededor del 80%. Se sintetizaron tres complejos con calixareno (**MnL**<sup>1,5</sup>, **MnL**<sup>1,4</sup> y **MnL**<sup>1,5-Me</sup>) y dos complejos sin calixareno pero con grupos metilo (**MnNeo**) y grupos *p-tert*-butilfenilo (**MnL**<sup>BtP</sup>), sus estructuras se muestran en la figura 20.

La caracterización de los complejos se realizó utilizando diferentes técnicas espectroscópicas, espectrométricas y análisis elemental por combustión. Los espectros de masas se muestran en las figuras A13, A17 y A21. Los complejos son estables al aire en estado sólido pero no por mucho tiempo en disolución, como fue evidenciado por los espectros de RMN de <sup>1</sup>H realizados a las muestras en CDCl<sub>3</sub> o C<sub>2</sub>D<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub> (figuras A15 A19 y A23), a temperatura ambiente, se observan señales anchas difíciles de interpretar e integrar, en parte debido a la flexibilidad del calixareno y la sensibilidad a la luz de los compuestos de manganeso, razón por la que se cubren de la luz en las pruebas electroquímicas. Este fenómeno se ha observado en otros complejos similares ya que son sensibles a la luz en disolución y resulta en productos de descomposición que aparentemente no son de Mn(II): por medio de estudios de EPR en disolución y estado sólido a temperatura ambiente y 77 K (figuras A16, A20 y A24) se confirmó que los complejos son silenciosos a esta técnica, en gran medida por el fenómeno de retrodonación de los grupos carbonilo.



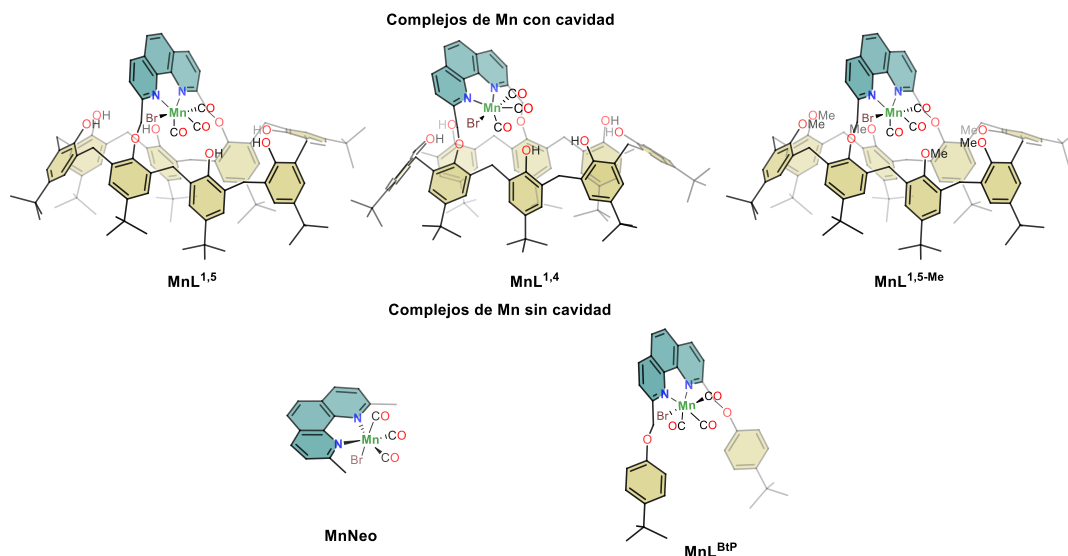


Figura 20. Estructuras de los complejos de manganeso.

Por medio del análisis de las bandas de vibración obtenidas por medio de IR-ATR se observaron las dos bandas de vibración simétrica y asimétrica esperadas para tres grupos carbonilos en arreglo facial para un complejo con geometría octaédrica, como se muestra en la figura 21. Las señales de menor intensidad son las correspondientes a los complejos con mayor masa molecular (los que contienen calixareno). Los espectros de IR completos se muestran en las figuras A14, A18, A22, A25 y A26. La presencia de los grupos bromo se observó en el análisis elemental y en algunos fragmentos detectados en los espectros de masas de los complejos.

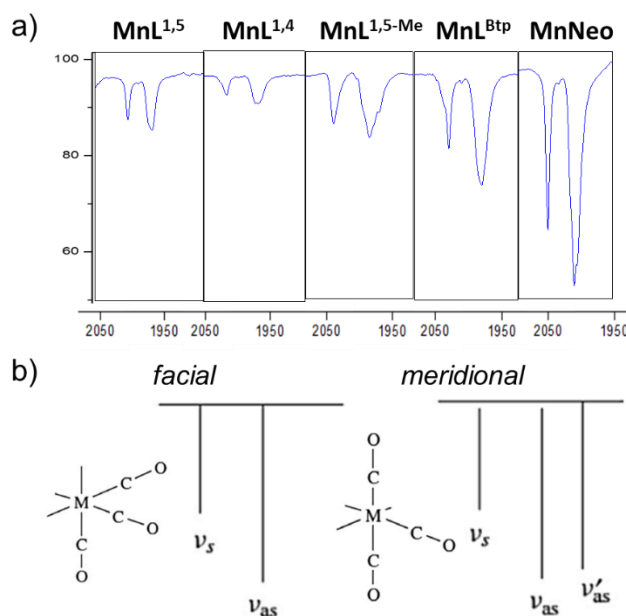


Figura 21. a) Bandas de infrarrojo esperadas para complejos octaédricos con tres grupos carbonilo en arreglo facial y meridional. b) Bandas de infrarrojo de los grupos carbonilo de los complejos de manganeso.

## 7.5. Síntesis de los complejos de Co

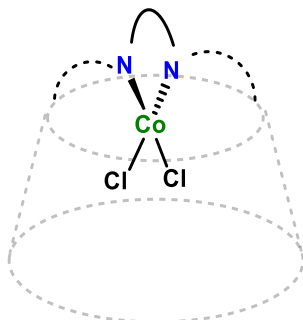


Figura 22. Estructura general de los complejos de cobalto.

En la figura 22 se muestra la estructura esquematizada de los nanoreactores de cobalto para la reducción de  $\text{CO}_2$ . Los nanoreactores se construyeron con los ligantes que contienen al calixareno  $\text{L}^{1,5}$  y  $\text{L}^{1,5-\text{Me}}$ , y los ligantes son calixareno **Neo** y  $\text{L}^{\text{BtP}}$ . El proceso de síntesis consistió en hacer reaccionar 1 equivalente de ligante con 1.1 equivalentes de  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  en THF en condiciones aerobias. Los complejos fueron obtenidos como sólidos de color verde y su estructura se muestra en la figura 23.

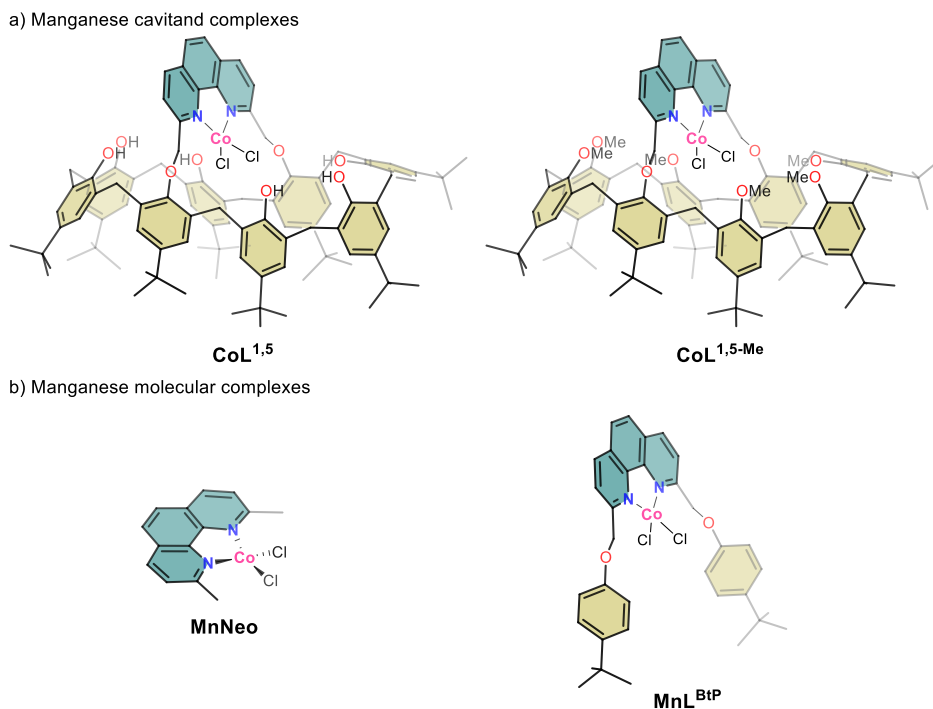


Figura 23. Estructuras de los complejos de cobalto.

Se informa toda la caracterización que fue factible obtener. En la figura 24 se muestra el espectro de masas por ESI del complejo **CoL<sup>1,5</sup>**, donde se observaron los picos en  $m/z = 1617.9$  y  $1639$  para los cationes  $[\text{Co}(\text{L}^{1,5})\text{Cl-H}+\text{Na}]^+$  y  $[\text{Co}(\text{L}^{1,5})\text{Cl-2H}+2\text{Na}]^+$  respectivamente. En la figura 25 se muestra la ampliación del espectro de masas de **CoL<sup>1,5-Me</sup>** con el pico en  $m/z = 1679$  correspondiente al catión  $[\text{Co}(\text{L}^{1,5-\text{Me}})\text{Cl}]^+$ .

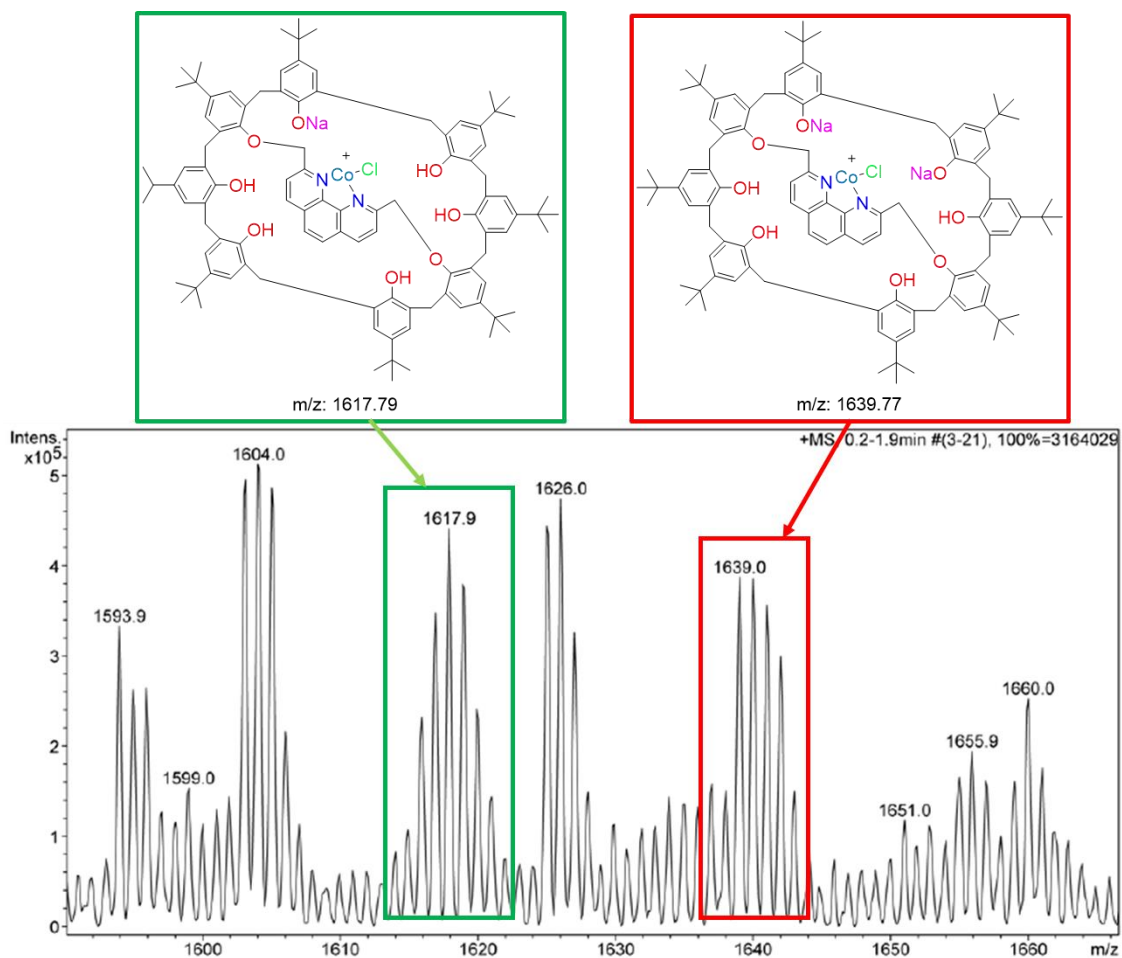


Figura 24. Espectro ESI-MS de **CoL<sup>1,5</sup>**.

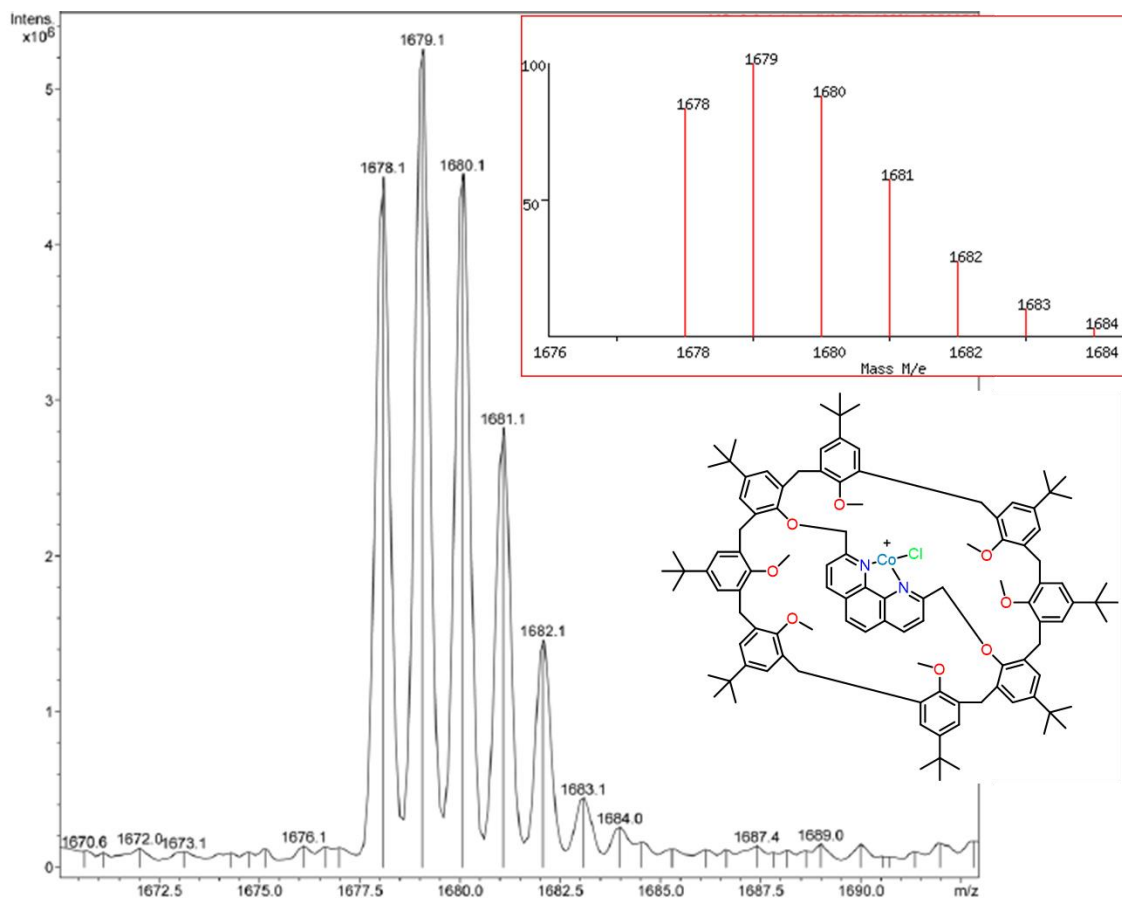


Figura 25. Espectro de ESI-MS de **CoL<sup>1,5-Me</sup>** mostrando el pico en  $m/z = 1679$  y el patrón isotópico calculado.

En la figura A27 se muestra el espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **CoNeo**. Las señales observadas se encuentran en desplazamientos químicos ocasionados por una especie paramagnética de Co(II) *d<sup>7</sup>* con ligantes cloruro que inducen un desdoblamiento de campo cristalino de alto espín y con geometrías que pueden ir de la tetraédrica a la bipirámide trigonal (si se enlaza un oxígeno). En desplazamientos químicos de 52, 26 y 3 ppm se observaron señales que integran para dos hidrógenos asignados a los protones aromáticos y en -18 ppm una señal sencilla que integra para 6 protones correspondientes a los metilos del ligante.

A partir de la evaporación lenta de disoluciones de acetonitrilo de **CoNeo** y **CoL<sup>Btp</sup>** se obtuvieron monocristales adecuados para difracción de rayos-x de los compuestos. En las figuras 26 y 27 se muestran sus estructuras moleculares.

**CoNeo** cristalizó en el sistema ortorrómbico, en el grupo espacial P2<sub>1</sub>/n como un complejo mononuclear. En la figura A28 se muestra el contenido de su celda unitaria. Su esfera de coordinación está conformada por el ligante neocuproina y dos cloros. El cobalto se encuentra tetracoordinado con una geometría tetraédrica ligeramente distorsionada ( $\tau^4 = 0.91$ ;  $\alpha = 118.02$  y  $\beta = 113.48$ ), donde  $\tau^4 = \frac{360 - (\alpha + \beta)}{141}$ , siendo  $\alpha$  y  $\beta$  los ángulos de enlace más grandes. Una geometría cuadrada ideal tendrá un  $\tau^4 = 0$  y una geometría tetraédrica tendrá un  $\tau^4 = 1$ .

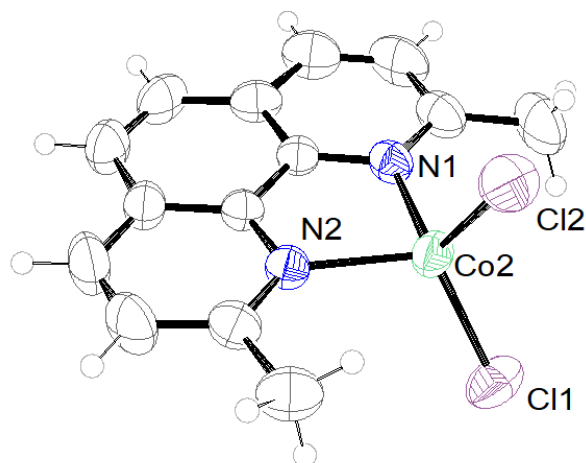


Figura 26. Representación ORTEP de la estructura molecular de **CoNeo** con elipsoides al 50% de probabilidad.

**CoL<sup>Btp</sup>** cristalizó en el sistema monoclinico, en el grupo espacial C2/c. En la figura 27 se muestra su estructura molecular, **CoL<sup>Btp</sup>** cristalizó junto con una molécula de acetonitrilo y un grupo *ter*-butilo desordenado. En la figura A29 se muestra el contenido de su celda unitaria. **CoL<sup>Btp</sup>** es un complejo mononuclear con una esfera de coordinación integrada por el ligante **L<sup>Btp</sup>**, dos cloros y un oxígeno tipo éter, por lo tanto, el centro metálico se encuentra pentacoordinado. La distancia entre Co1 y O1 es de 2.36 por lo que no hay duda de que existe una interacción entre ambos átomos, ya que esta distancia se encuentra intermedia entre la distancia de la suma de sus radios covalentes ( $\Sigma r_c(\text{Co-O}) = 1.99 \text{ \AA}$ ) y sus radios de van der Waals ( $\Sigma r_{vw}(\text{Co-O}) = 3.47 \text{ \AA}$ ) siendo  $r_c(\text{O}) = 0.73 \text{ \AA}$ ,  $r_{vw}(\text{O}) = 1.52 \text{ \AA}$ ,  $r_c(\text{Co}) = 1.26 \text{ \AA}$  y  $r_{vw}(\text{Co}) = 1.95 \text{ \AA}$ .<sup>83,84</sup> El segundo oxígeno no se encuentra coordinado debido al efecto estérico impuesto por el fragmento del *p-tert*-butilfenol. La geometría alrededor del centro metálico se encuentra muy distorsionada, por medio del análisis de sus ángulos se puede considerar una como pirámide de base cuadrada distorsionada ( $\tau^5 = 0.071$ ;  $\alpha = 122.9$  y  $\beta = 118.64$ ). donde  $\tau^5 = \frac{\alpha - \beta}{60}$ , siendo  $\alpha$  el ángulo de enlace más grande y  $\beta$  el segundo ángulo más grande. Una geometría de pirámide cuadrada ideal tendrá un  $\tau^5 = 0$  y una geometría de bipirámide triangular ideal tendrá un  $\tau^5 = 1$ . También podría considerarse como una geometría tetraédrica apicada con un  $\tau^4 = 0.84$ , siendo el ápice O1.

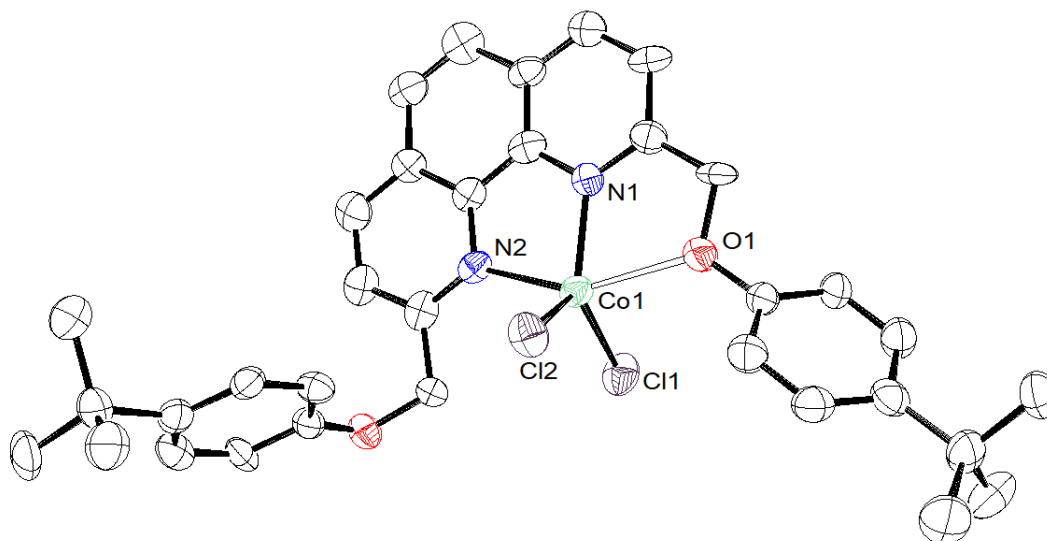


Figura 27. Representación ORTEP de la estructura molecular de **CoL<sup>Btp</sup>** con elipsoides al 50% de probabilidad. La molécula de acetonitrilo y los átomos de hidrógeno se omitieron por claridad.

Con la información espectroscópica obtenida al momento de los complejos con calixareno **CoL<sup>1,5</sup>** y **CoL<sup>1,5-Me</sup>** y la información estructural de los complejos **CoNeo** y **CoL<sup>Btp</sup>**, se propone que los complejos con calixareno son similares a **CoL<sup>Btp</sup>**, esto quiere decir, mononucleares, sin agua coordinada y muy posiblemente pentacoordinados con interacciones hacia oxígenos fenólicos.

## Capítulo 8. Evaluación de la actividad catalítica de $\text{Cu}(\text{L}^{1,4})$ en acoplamientos C–S

En este capítulo se mostrara la actividad catalítica del nanoreactor  $\text{Cu}(\text{L}^{1,4})$  utilizando como reacción modelo el acoplamiento C–S tipo Ullmann y se hará una comparación directa con el sistema  $\text{Cu}(\text{L}^{1,5})\text{Cl}$  informado previamente por nuestro grupo de investigación.<sup>42</sup>

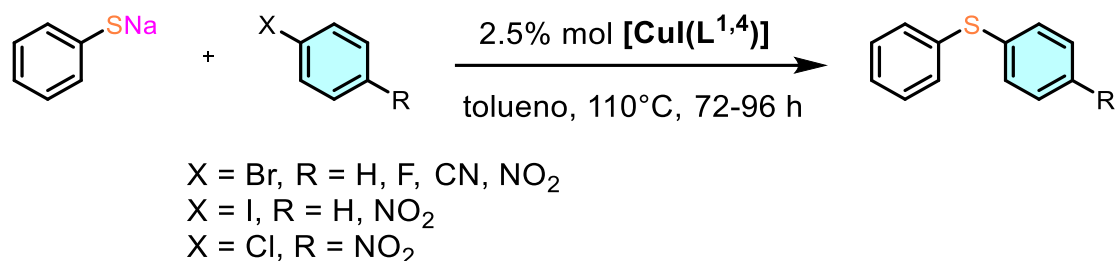
La reacción de Ullmann clásica se refiere a la reacción de arilación catalizada por Cu para la formación de enlaces C-C entre haluros de arilo, fue reportada por primera vez por Firtz Ullmann en 1901.<sup>85</sup> En los años siguientes, el estudio de este tipo de acoplamientos se extendió a la formación de enlaces C-heteroátomo,<sup>46,86,87</sup> como por ejemplo C-N, C-O y C-S. Sin embargo, este tipo de reacciones generalmente conlleva el uso de condiciones drásticas, como altas temperaturas, tiempos de reacción largos, el uso de bases fuertes o el uso de cantidades estequiométricas de cobre. Por estas razones y dada la importancia de este tipo de reacciones, se ha buscado desarrollar catalizadores para llevar a cabo los acoplamientos con mayor eficiencia y condiciones más suaves. Los complejos metálicos se presentan como una solución viable para realizar acoplamientos tipo Ullmann,<sup>49</sup> siendo los más estudiados aquellos que tienen fenantrolina como ligante<sup>52,88,89</sup> además de diferentes sistemas que se siguen diseñando en la actualidad.<sup>47</sup>

### 8.1. Acoplamientos catalíticos

En el trabajo previo,<sup>42</sup> se utilizó el complejo  $[\text{Cu}(\text{L}^{1,5})\text{Cl}]$  como catalizador en acoplamientos C-S entre tiofenolato de sodio y un gran número de haluros de arilo con diferentes sustituyentes obteniendo los tioeteres correspondientes en excelentes rendimientos, utilizando cantidades pequeñas de catalizador (2.5% mol), temperaturas no muy elevadas (110 °C) y tiempos de reacción cortos (8 h) comparado con los 200 °C y más de 24 h utilizadas en el reporte original.<sup>85</sup> Una de las hipótesis del porque su actividad fue mayor que la de otros catalizadores análogos es la presencia del calix[8]areno, ya que se propone que el acoplamiento sucede dentro de su cavidad, lo que favorece las colisiones efectivas, también se observó que la selectividad hacia los sustratos se vio afectada por las restricciones estéricas impuestas por la cavidad del calix[8]areno, los bromuros de arilo reaccionaron más rápido que los yoduros de arilo, al contrario de la tendencia de reactividad usualmente observada.

Para hacer una comparación directa, se utilizaron las mismas condiciones de reacción en los acoplamientos (como se muestra en la tabla 3 y esquema 11) entre tiofenolato de sodio y algunos haluros de arilo seleccionados para corroborar si el cambio de tamaño de la cavidad de  $\text{Cu}(\text{L}^{1,4})$  afecta la reactividad (tabla 3). A una disolución de 2.5% mol de catalizador  $[\text{Cu}(\text{L}^{1,4})]$  con respecto a los sustratos, en tolueno, se adicionó tiofenolato de sodio y se agitó por una hora a temperatura ambiente observando un cambio de color de café a amarillo. Posteriormente, se adicionó el haluro de arilo correspondiente y la mezcla se agitó y calentó a 110°C por 48 y hasta un máximo de 96 horas. La reacción fue monitoreada periódicamente por cromatografía en capa fina y los productos finales fueron aislados y purificados por columna cromatográfica, y en los casos posibles, caracterizados

por espectrometría de masas y RMN de  $^1\text{H}$ . Los rendimientos cromatográficos obtenidos se muestran en la tabla 3 y se comparan con los obtenidos por el sistema  $\text{Cu}(\text{L}^{1,5})\text{Cl}$ .



Esquema 11. Reacción general de los acoplamientos cruzados C-S.

Los primeros acoplamientos evaluados se realizaron con bromobenceno y yodobenceno (tabla 3 entradas 1 y 2) y en ninguno de los casos se pudo detectar producto de acoplamiento, el análisis por TLC mostró solo la presencia del catalizador y los sustratos iniciales. La nula reactividad de estos sustratos puede explicarse por la facilidad de que los sustratos entren a la cavidad, en especial la velocidad de la adición oxidativa de los halogenuros de arilo al centro de  $\text{Cu}(\text{I})$ , que llega a ser menor que la velocidad en la que la cavidad del complejo realiza cambios conformacionales, entre un estado activado en el que el centro metálico queda expuesto y los sustratos pueden tener acceso a éste y un estado desactivado en el que la cavidad colapsa y el acceso de los sustratos queda limitado (véase el ciclo catalítico del esquema 12 y los cálculos teóricos descritos más adelante).

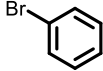

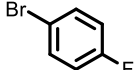
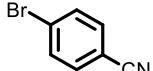
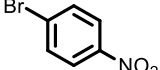
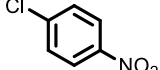
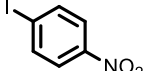
Para tratar de aumentar la velocidad del paso limitante de la reacción (adición oxidativa) se probaron sustratos activados con sustituyentes en la posición 4 del anillo aromático que produzcan un efecto electroattractor, lo que debilita el enlace C-halógeno, al hacerlo más iónico, y por tanto se incrementa la velocidad de la activación de ese enlace.<sup>90</sup> Los acoplamientos con 4-fluorobromobenceno, 4-cianobromobenceno y 4-nitrobromobenceno (tabla 3 entradas 3, 4 y 5) no mejoraron considerablemente la actividad catalítica. El derivado fluorado no mostró la formación de ningún producto. El derivado con el grupo ciano mostró la presencia de un producto de acoplamiento por TLC y fue identificado por DART-MS al observar un pico en  $m/z = 212$  correspondiente al ion molecular  $[\text{M}+\text{H}]^+$  del (4-cianofenil)feniltioéter y señales de baja intensidad en su espectro de RMN de  $^1\text{H}$ . Con el derivado con el grupo nitro se obtuvo el (4-nitrofenil)feniltioéter con un rendimiento del 35%. El producto de acoplamiento se caracterizó por DART-MS y RMN de  $^1\text{H}$ .

Finalmente, para evaluar la selectividad del catalizador hacia el tamaño del halogenuro se probaron los sustratos 4-nitroclorobenceno y 4-nitroiodobenceno (tabla 3 entradas 6 y 7). En todos los casos en los que se utilizó un halogenuro de arilo con el grupo nitro en la posición 4 se obtuvo el producto de acoplamiento esperado. En comparación con 4-nitrobromobenceno, el producto de acoplamiento se obtuvo en rendimientos ligeramente menores, 19% para el derivado clorado y 31% para el derivado fluorado. Con esto se puede confirmar que el grupo nitro es clave para que el paso limitante de la reacción se lleve cabo de forma rápida y de paso a la eliminación reductiva que lleva a la formación del producto de acoplamiento.



En general, la actividad catalítica de **Cu(L<sup>1,4</sup>)** fue bastante pobre, los rendimientos obtenidos llegaron a un máximo de 35% y solo cuando se utilizaron sustratos con grupos altamente activadores y tiempos de reacción largos. Por el contrario **Cu(L<sup>1,5</sup>)Cl** mosteó rendimientos del 90 % en promedio. También es importante mencionar que en ninguno de los acoplamientos realizados con **Cu(L<sup>1,4</sup>)** y **Cu(L<sup>1,5</sup>)Cl** con se observó la formación del producto de homoacoplamiento en los halogenuros de arilo.

Tabla 3. Rendimientos obtenidos en los acoplamientos cruzados con **Cu(L<sup>1,5</sup>)Cl** y **Cu(L<sup>1,4</sup>)**. Carga de catalizador 2.5%, en tolueno a 110 °C, con cantidades equimolares de tiosulfato de sodio y ArX.

Entrada	ArX	Tiempo (h) / Rendimiento (%)	
		<b>Cu(L<sup>1,5</sup>)Cl</b>	<b>Cu(L<sup>1,4</sup>)</b>
1		15 / 95	96 / 0
2		15 / 88	97 / 0
3		ND <sup>a</sup>	96 / 0
4		16 / 94	96 / Trazas
5		10 / 95	72 / 35
6		12 / 94	72 / 19
7		ND <sup>a</sup>	72 / 31

<sup>a</sup> ND = no disponible

## 8.2. Estudios computacionales

Para dar soporte a las observaciones realizadas en los experimentos de acoplamientos, se realizaron estudios computacionales en colaboración con el grupo de investigación de la Dra. Podewitz. Por medio de cálculos DFT se optimizaron las estructuras de los complejos regioisoméricos **[Cu(L<sup>1,4</sup>)I]** y **[Cu(L<sup>1,5</sup>)I]**, encontrando poca diferencia en la estabilidad de ambas especies (**[Cu(L<sup>1,4</sup>)I]** siendo ligeramente más estable por 10 kJ mol<sup>-1</sup>). Se realizó el estudio de la flexibilidad del fragmento de calixareno por medio de simulaciones aceleradas AMD en cloroformo explícito. Para cuantificar el cambio en la flexibilidad conformacional

provocada por el puente fenantrolina en las posiciones 1,4 y 1,5, se hizo un análisis de los ángulos diedrales entre los grupos fenoles, obteniendo una medida de la entropía diedral como un indicador de la flexibilidad inherente utilizando la estimación de densidades de kernel. Como se muestra en la figura A30, las distribuciones individuales de los ángulos diedros muestran valores de entropía mayores para **[Cu(L<sup>1,4</sup>)I]** indicando mayor flexibilidad.

Las simulaciones aMD también revelaron diferencias entre el comportamiento estructural de los complejos, observando que **[Cu(L<sup>1,4</sup>)I]** muestra deformaciones en la cavidad, mientras que **[Cu(L<sup>1,5</sup>)I]** no lo hace. En la figura 28 se muestra una representación de la deformación de la estructura del complejo y como el centro catalítico queda expuesto en esta conformación, siendo este el momento en el que se produzca la de los sustratos y su interacción con el centro catalítico. Se estimó que la transición de la conformación deformada a la inicial sucede muchas veces en el curso de la simulación aMD por 1  $\mu$ s y que la conformación deformada es ligeramente más estable ( $\Delta E = -10$  KJ mol<sup>-1</sup>), por lo que esta evidencia sugiere que es muy probable que la deformación de la cavidad ocurra bajo las condiciones experimentales utilizadas y sea una de las razones de la actividad catalítica tan baja.

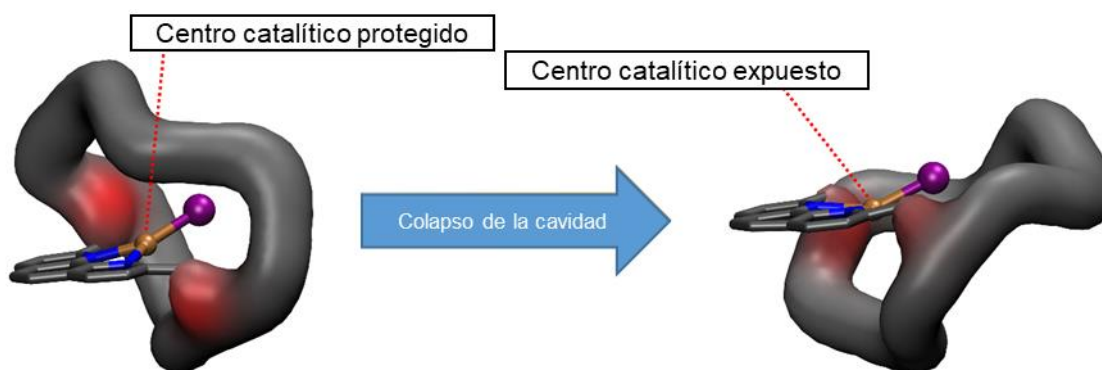
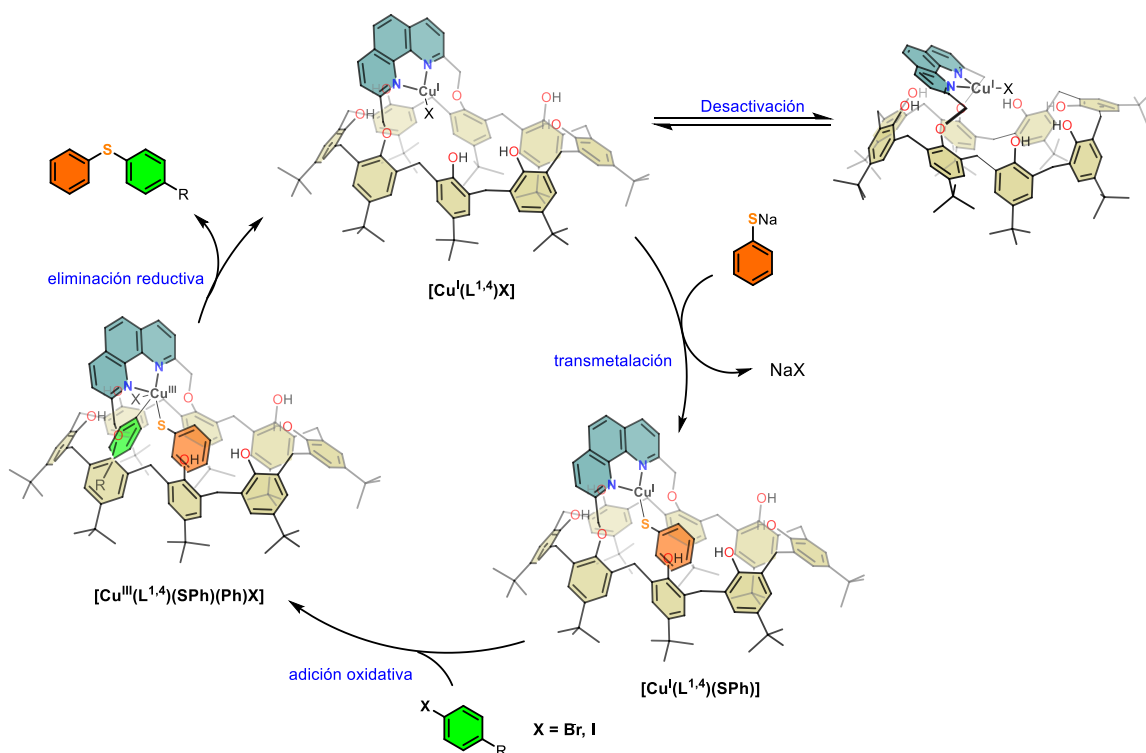


Figura 28. Representación esquemática de la estructura de **Cu(L<sup>1,4</sup>)I** intacta y deformada observadas durante las simulaciones aMD.

### 8.3. Propuesta de ciclo catalítico

En el esquema 12 se muestra la propuesta de ciclo catalítico para la formación de los productos de acoplamiento C-S, tomando en cuenta las pruebas experimentales obtenidas y los estudios computacionales presentados. En el primer paso del ciclo, el catalizador  $[\text{Cu}(\text{L}^{1,4})]$  puede encontrarse en equilibrio entre su conformación activada o desactivada, cuando se encuentra en la conformación desactivada no permite la entrada de los sustratos. En la conformación activada se puede realizar la reacción de transmetalación del tiofenolato. EL complejo  $[\text{Cu}(\text{L}^{1,4})(\text{SPh})]$  debe seguir conservando su flexibilidad y cambiando de conformaciones, por lo que el paso de la adición oxidativa del halogenuro de alquilo debe realizarse rápidamente (siendo este el paso limitante de la reacción una vez realizada la transmetalación) para formar la especie oxidada  $[\text{Cu}(\text{L}^{1,4})(\text{SPh})(\text{Ph})\text{X}]$  y producirse una eliminación reductiva liberando el producto de acoplamiento y regenerando el catalizador inicial.



Esquema 12. Ciclo catalítico propuesto para el acoplamiento C-S con  $\text{Cu}(\text{L}^{1,4})$ .

## Capítulo 9. Reacción de reducción electrocatalítica de CO<sub>2</sub> (RRCO<sub>2</sub>)

### 9.1. Caracterización electroquímica de ligantes y complejos

Los procesos redox de los ligantes y los complejos fueron estudiados por voltamperometría cíclica utilizando dos disolventes según la solubilidad de los complejos; para los ligantes y complejos de manganeso se usó N,N-dimetilformamida (DMF) y para los complejos de cobalto se usó acetonitrilo (CH<sub>3</sub>CN). Para todas las mediciones se utilizaron disoluciones de los compuestos en concentración 1.0 mmol L<sup>-1</sup> en una celda electroquímica con un arreglo de tres electrodos como se describe en la sección 10.4 de la parte experimental. Todos los potenciales mencionados se encuentran referenciados contra el par ferricinio/ferroceno (Fc<sup>+</sup>/Fc).

El comportamiento electroquímico de los ligantes en acetonitrilo fue estudiado anteriormente<sup>44</sup> y es similar cuando se trabaja en DMF. En la región de potencial entre -2.5 y -2.8 V se observan picos de reducción atribuidos a la reducción de la fenantrolina<sup>91,92</sup> como se muestra en la figura 29. **Neo**, **L<sup>1,5</sup>** y **L<sup>1,4</sup>** presentan dos picos de reducción, mientras que **L<sup>Btp</sup>** y **L<sup>1,4</sup>** presentan tres picos de reducción. En la tabla 4 se muestran todos los potenciales de reducción de los ligantes estudiados. Las oxidaciones correspondientes se observan en potenciales entre -1 y 0 V (figura A31). La tercera señal de reducción observada parece estar también asociada a una reducción en la fenantrolina según el análisis de potenciales de inversión realizado (Figura A32). En el esquema 13, ecuaciones 1 y 2 se muestran las reacciones asociadas a los procesos de reducción observados en los ligantes. Con la información que se cuenta no se puede dar una explicación para la tercera señal de reducción observada.



Esquema 13. Procesos de reducción de los ligantes centrados en el fragmento de neocuproina.

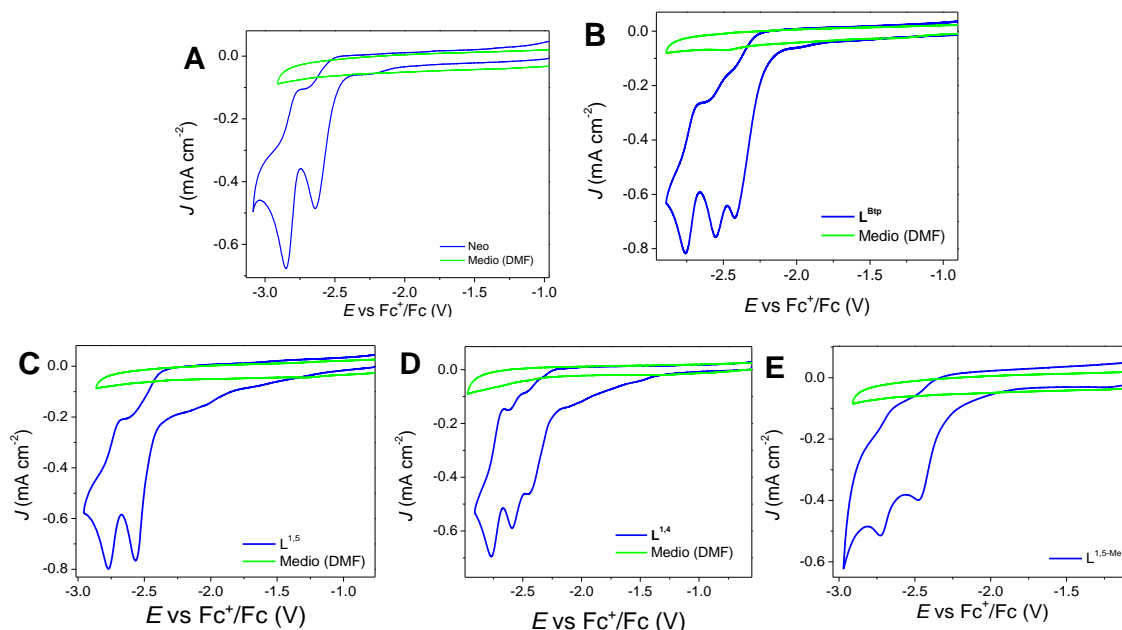


Figura 29. Voltamperogramas de A) **Neo**, B) **L<sup>Btp</sup>**, C) **L<sup>1,5</sup>**, D) **L<sup>1,4</sup>** y E) **L<sup>1,5-Me</sup>** en DMF con  $\text{Bu}_4\text{PF}_6$   $0.1 \text{ mol L}^{-1}$  como electrolito soporte. Velocidad de barrido  $0.1 \text{ V s}^{-1}$ . Sentido catódico.

El comportamiento electroquímico de los complejos con calixareno es diferente al de los complejos que no tienen al calixareno en su segunda esfera de coordinación. Los voltamperogramas de **MnL<sup>Btp</sup>** y **MnNeo** se muestran en la figura 30. Además de las señales de reducción del ligante, se observa una señal adicional cercana a  $-1.6 \text{ V}$  fue asignada al proceso de reducción en dos electrones de  $\text{Mn}^+$  a  $\text{Mn}^{-1}$  basado en el tamaño de las señales observadas. Se estudió por separado esta señal en un intervalo de potencial entre  $0$  y  $-1.9 \text{ V}$ , para conocer el valor de potencial de este proceso se realizaron mediciones a diferentes velocidades de barrido como se muestra en la figura 31, la densidad de corriente observada crece de manera lineal con la velocidad de barrido. Como indicador de reversibilidad del proceso redox se consideró el cociente de las pendientes obtenidas de las curvas en la gráfica de  $v^{1/2}$  vs densidad de corriente. Para **MnNeo**  $0.55$  ( $0.36/0.65$ ) y para **MnL<sup>Btp</sup>**  $0.52$  ( $0.37/0.7$ ). Ambos procesos pueden considerarse quasi-reversibles, ya que un proceso reversible presenta valores cercanos a la unidad. A las velocidades de barrido estudiadas, sus procesos redox no son reversibles, la explicación más factible es la dificultad para recuperar el ligante bromuro. El potencial calculado para el proceso  $\text{Mn}^+/\text{Mn}^{-1}$  de **MnNeo** es  $-1.64 \text{ V}$  y para **MnL<sup>Btp</sup>** es  $-1.56 \text{ V}$ . En el esquema 14 ecuación 3 se describe la ecuación para este proceso de dos electrones, el cual forma la especie electroactiva.

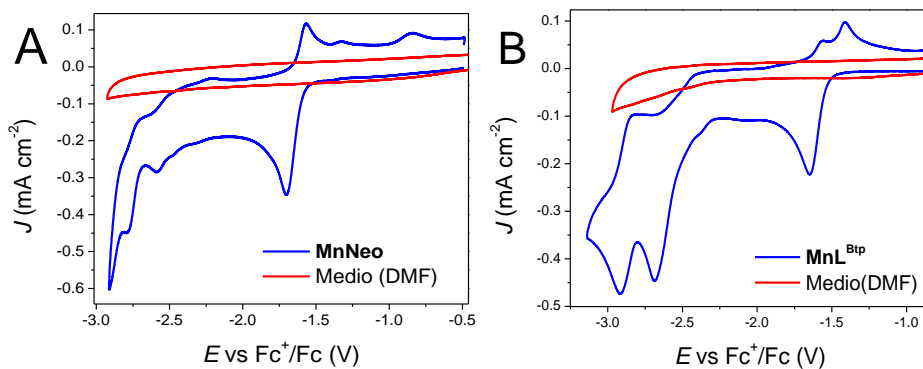
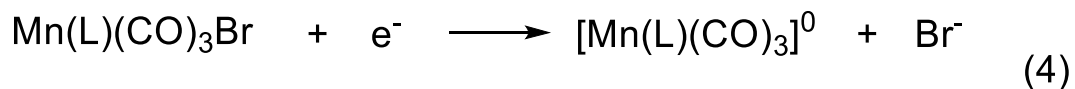
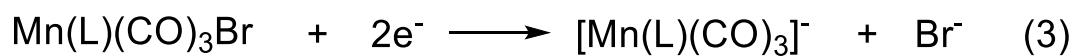


Figura 30. Voltamperogramas de A) **MnNeO** y B) **MnL<sup>Btp</sup>** en DMF con Bu<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> 0.1 mol L<sup>-1</sup> como electrolito soporte. Velocidad de barrido 0.1 V s<sup>-1</sup>. Sentido catódico.



Esquema 14. Procesos de reducción de los complejos por 2 electrones en un paso (3) y por 1 electrón en dos pasos (4).

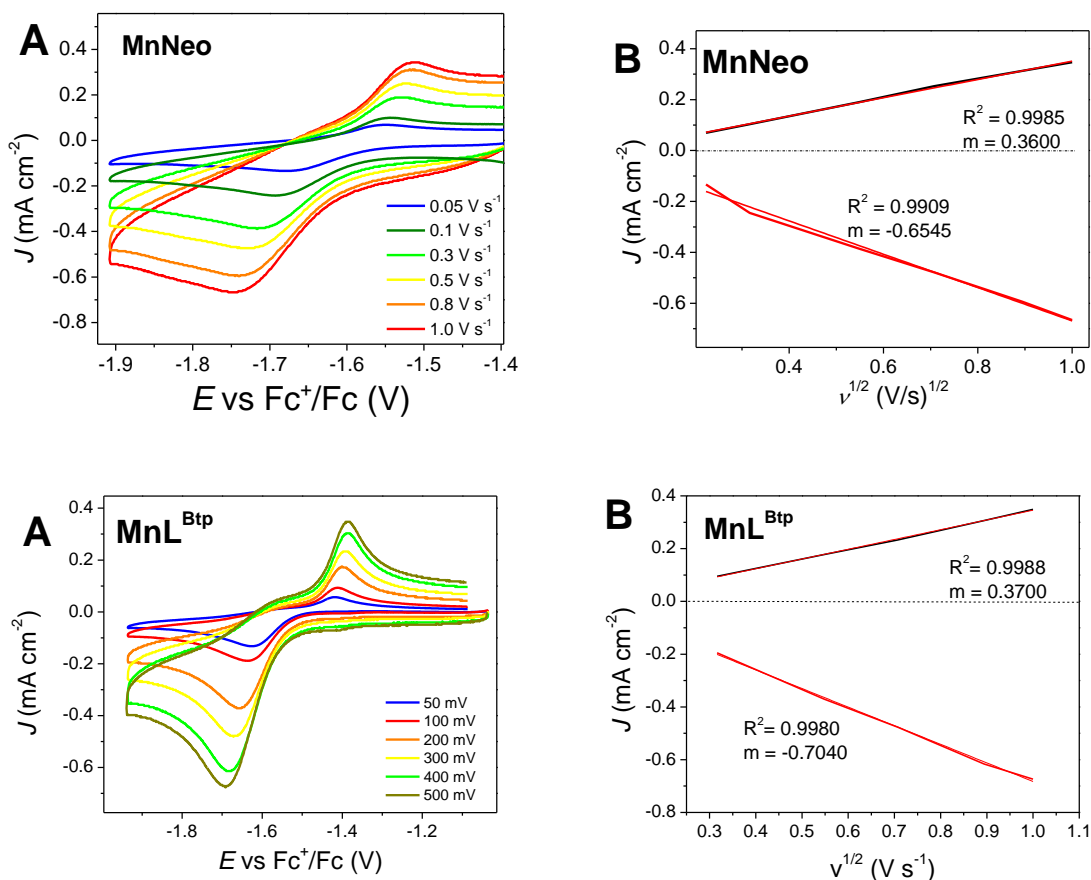


Figura 31. Voltamperogramas de A) **MnNeo** a diferentes velocidades de barrido, B) gráfica  $v^{1/2}$  vs  $J$  de **MnNeo**. Voltamperogramas de C) **MnL<sup>Btp</sup>** a diferentes velocidades de barrido, B) gráfica  $v^{1/2}$  vs  $J$  de **MnL<sup>Btp</sup>**. Condiciones: en DMF con  $\text{Bu}_4\text{PF}_6$   $0.1 \text{ mol L}^{-1}$  como electrolito soporte. Sentido catódico.

Los complejos con calixareno **MnL<sup>1,5</sup>**, **MnL<sup>1,4</sup>** y **MnL<sup>1,5-Me</sup>** muestran dos señales de reducción entre  $-1.8$  y  $-2.1 \text{ V}$  (figura 32). Estos picos de reducción fueron asignados a dos reducciones del centro metálico en un electrón para llegar a la formación de la especie electro-activa como se describe en las ecuaciones 4 del esquema 14. La reversibilidad del sistema se ve afectada por la pérdida de bromuro, algo que se ha observado en todos los sistemas similares, la presencia del calixareno evita que se pueda recuperar el bromuro y el sistema pierde reversibilidad. En la tabla 4 se muestran todos los potenciales de reducción de los complejos estudiados.

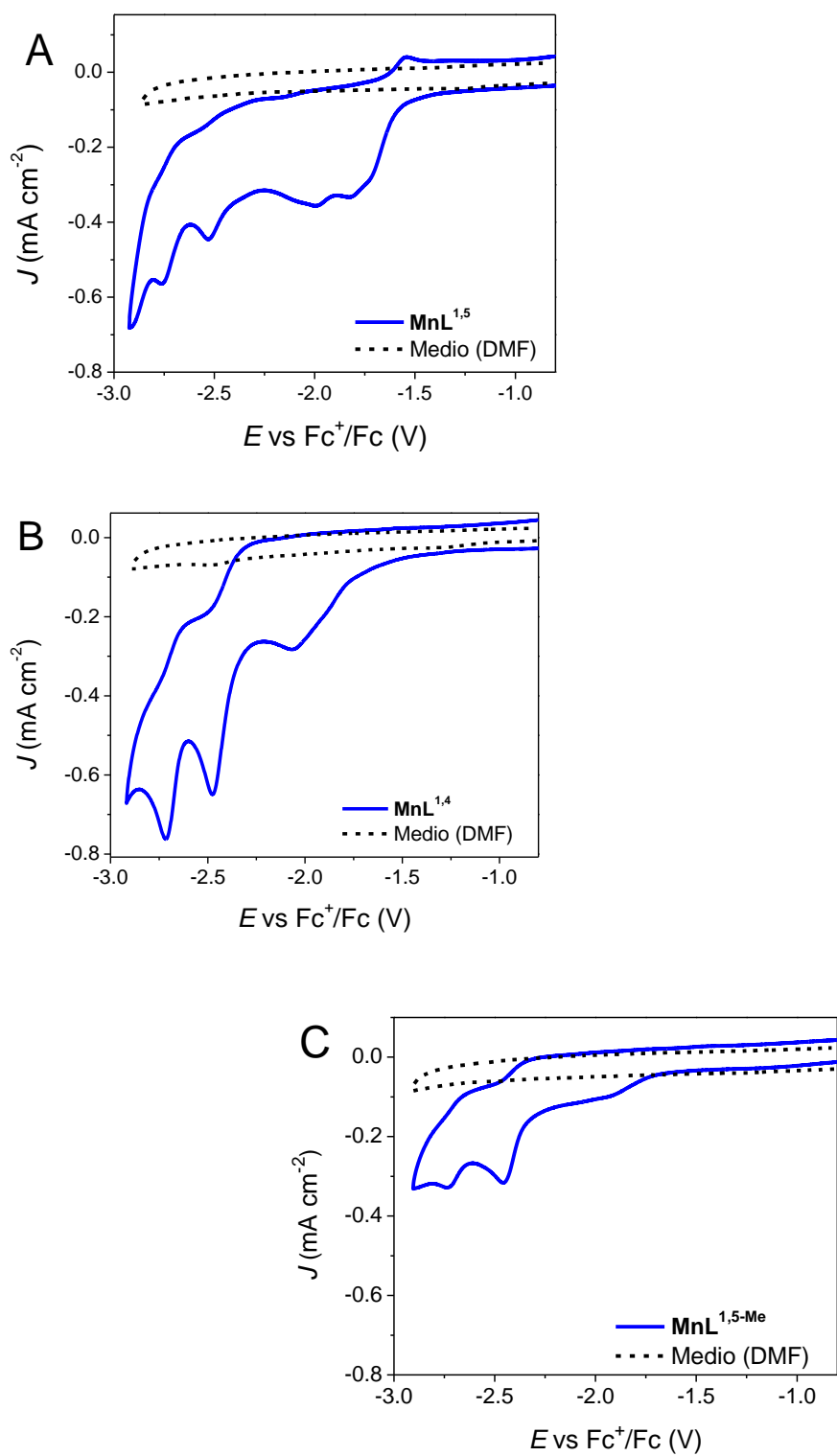


Figura 32. Voltamperogramas de a)  $\text{MnL}^{1,5}$ , b)  $\text{MnL}^{1,4}$  y c)  $\text{MnL}^{1,5-\text{Me}}$  en DMF con  $\text{Bu}_4\text{NPF}_6$   $0.1 \text{ mol L}^{-1}$  como electrolito soporte. Velocidad de barrido  $0.1 \text{ V s}^{-1}$ . Sentido catódico.





Tabla 4. Potenciales de reducción de ligantes y complejos de manganeso en DMF, E vs Fc<sup>+</sup>/Fc.

	$E_p(\text{Mn}^+/\text{Mn}^0)$	$E_p(\text{Mn}^0/\text{Mn}^{-1})$	$E_p(\text{L}^0/\text{L}^{\bullet-})$	$E_p(\text{L}^{\bullet-}/\text{L}^{2-})$
<b>L<sup>1,5</sup></b>	N/A	N/A	-2.56	-2.77
<b>L<sup>1,4</sup></b>	N/A	N/A	-2.44, -2.59	-2.77
<b>L<sup>1,5-Me</sup></b>	N/A	N/A	-2.49	-2.72
<b>L<sup>BtP</sup></b>	N/A	N/A	-2.41, -2.54	-2.75
<b>Neo</b>	N/A	N/A	-2.49	-2.72
<b>MnL<sup>1,5</sup></b>	-1.81	-1.92	-2.53	-2.77
<b>MnL<sup>1,4</sup></b>	-1.88	-2.06	-2.47	-2.71
<b>MnL<sup>1,5-Me</sup></b>	-1.79	-2.09	-2.53	-2.81
<b>MnL<sup>BtP</sup></b>		-1.56 <sup>a</sup>	-2.69	-2.91
<b>MnNeo</b>		-1.64 <sup>a</sup>	-2.58	-2.79

## 9.2. Evaluación de la reducción electrocatalítica de CO<sub>2</sub> con los complejos de Mn por voltamperometría cíclica

Para las pruebas de reducción electrocatalítica de CO<sub>2</sub> se utilizó la misma celda electroquímica que para la caracterización, y la concentración de los catalizadores se mantuvo en 1.0 mmol L<sup>-1</sup>. Como primera prueba, se cambió la atmósfera de argón por CO<sub>2</sub>, burbujeando por 5 a 10 minutos hasta saturación y se midieron los voltamperogramas (figura 33) esperando observar un crecimiento en la densidad corriente. En los voltamperogramas de **MnNeo**, **MnL<sup>Btp</sup>** y **MnL<sup>1,5-Me</sup>** el crecimiento de la densidad de corriente se observó en la región de potencial donde se reduce la fenantrolina, lo que se esperaba al ser un ligante no-inocente. El papel de la fenantrolina en este caso es densidad electrónica al centro metálico para poder activar CO<sub>2</sub> y reducirlo. En los complejos **MnL<sup>1,5</sup>** y **MnL<sup>1,4</sup>** el crecimiento de la densidad de corriente comienza en la región de potencial donde se reduce el metal, lo que indica activación de CO<sub>2</sub> por parte del metal.

La principal diferencia entre estos dos complejos y los primeros tres mencionados, es la presencia de grupos OH que son potenciales donadores de H<sup>+</sup> intramoleculares o pueden formar enlaces de hidrógeno, los cuales parecen facilitar la reducción de CO<sub>2</sub>. La forma en la que los grupos OH ayudan a activar el CO<sub>2</sub> coordinado al metal, esta explicada por el mecanismo *push-pull*,<sup>93</sup> en el que el centro metálico rico en densidad electrónica *empuja* esta densidad electrónica hacia el CO<sub>2</sub> mientras que los protones le retiran densidad electrónica, debilitando el enlace C-O para su ruptura. Por lo tanto, la activación de CO<sub>2</sub> requiere que se le transfiera suficiente densidad electrónica. Los complejos **MnNeo**, **MnL<sup>Btp</sup>** y **MnL<sup>1,5-Me</sup>** logran la activación, en ausencia de protones externos, solo cuando llegan a un potencial muy negativo en el que la densidad electrónica del centro metálico y la que aporta el ligante es suficiente. Los complejos **MnL<sup>1,5</sup>** y **MnL<sup>1,4</sup>** logran la activación por medio de la participación de los protones de forma intramolecular.

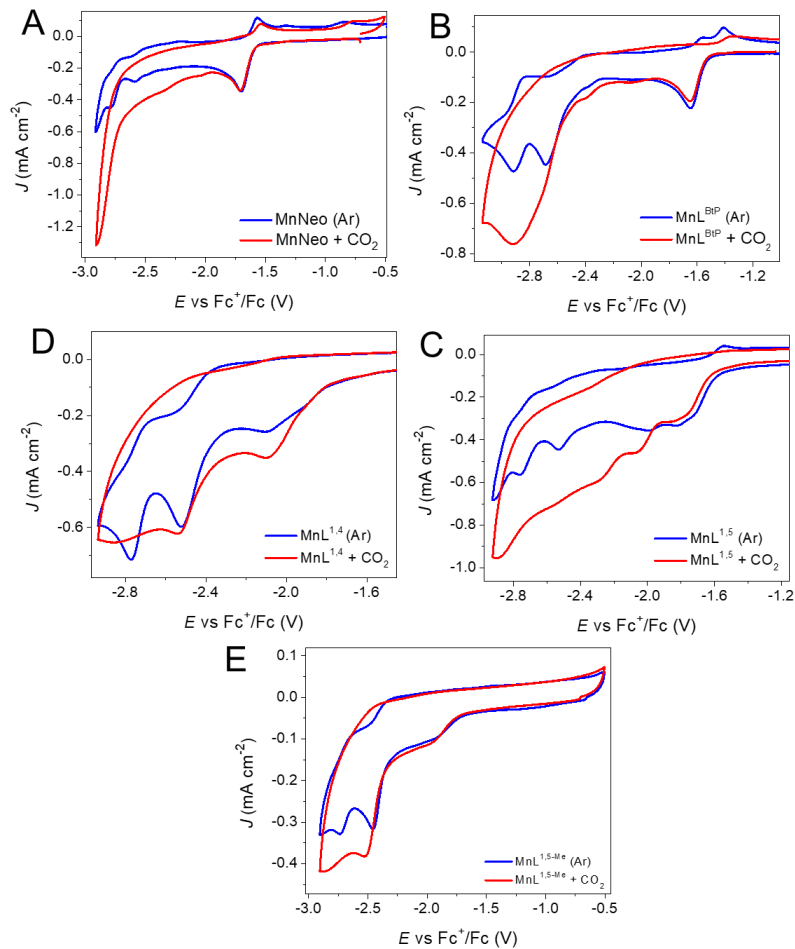


Figura 33. Voltamperogramas de (A) **MnNeo**, (B) **MnL<sup>B<sup>ᵖ</sup></sup>**, (C) **MnL<sup>1,5</sup>**, (D) **MnL<sup>1,4</sup>** y (E) **MnL<sup>1,5-Me</sup>** en DMF bajo atmósfera de Ar (línea azul) y CO<sub>2</sub> (línea roja) con Bu<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> 0.1 mol L<sup>-1</sup> como electrolito soporte. Velocidad de barrido 0.1 V s<sup>-1</sup>. Sentido catódico.

Para mejorar la actividad catalítica fue necesario adicionar una fuente de protones externa. Se probaron tres fuentes: agua, fenol y 2,2,2-trifluoroetanol (TFE), siendo TFE la que mayor densidad de corriente catalítica produjo y por tanto con la que se decidió trabajar. Los voltamperogramas de la reducción catalítica de CO<sub>2</sub> con agua y fenol se muestran en las figuras A33-37.

Los voltamperogramas del medio en DMF con TFE 5.0 mol L<sup>-1</sup> con y sin CO<sub>2</sub> se muestran en la figura A38. Se observa un aumento de la densidad de corriente a potenciales a partir de -2.5 V con máximos de corriente de -0.4 y -0.55 mA cm<sup>-2</sup>.

Los voltamperogramas obtenidos en las pruebas de reducción con los cinco complejos en atmósfera de CO<sub>2</sub> y con diferentes concentraciones de TFE se muestran en la figura 34 y sus comparaciones con el medio con TFE y CO<sub>2</sub> se muestran en la figura A39. Se observa claramente que el catalizador genera una densidad de corriente catalítica mayor y a potenciales más positivos. Se pueden distinguir dos zonas de potencial en las que la densidad de corriente incrementa hasta un máximo y regresa para volver a crecer. A estas

dos zonas se les nombro para su análisis zona R1 (entre -2.0 y -2.4 V) y zona R2 (-2.4 V y -3.0 V). **MnNeo** es el complejo que mostró mayor relación  $j_{cat}/j_p$  en la primera zona de potencial y menor en la segunda zona indicando que la mayor parte de su actividad la realiza en la zona R1. Los complejos que tienen sustituyentes más voluminosos en la segunda esfera de coordinación mostraron un crecimiento de densidad corriente catalítica mucho mayor en la segunda zona de potencial.

Tabla 5. Valores de densidad de corriente de pico ( $j_p$ ) que genera la especie activa y cociente  $j_{cat}/j_p$  con el pico de densidad de corriente catalítico ( $j_{cat}$ ) en las regiones de potenciales R1 y R2.

	$j_p$	$j_{cat}/j_p$ (R1= -2.0 y -2.4 V)	$j_{cat}/j_p$ (R2 =-2.4 V y -3.0 V)
<b>MnNeo</b>	-0.35	3.94	5.21
<b>MnL<sup>Btp</sup></b>	-0.27	2.22	27.03
<b>MnL<sup>1,5</sup></b>	-0.35	3.42	19.68
<b>MnL<sup>1,4</sup></b>	-0.28	1.61	19.17
<b>MnL<sup>1,5-Me</sup></b>	-0.21	1.62	31.57

La forma tan peculiar de estos voltamperogramas indica que se están llevando a cabo diferentes procesos químicos y electroquímicos. La posible formación de diferentes productos de reducción de forma en potenciales muy cercanos dificulta el cálculo de parámetros cinéticos, así como el de las constantes de velocidad.<sup>69</sup>

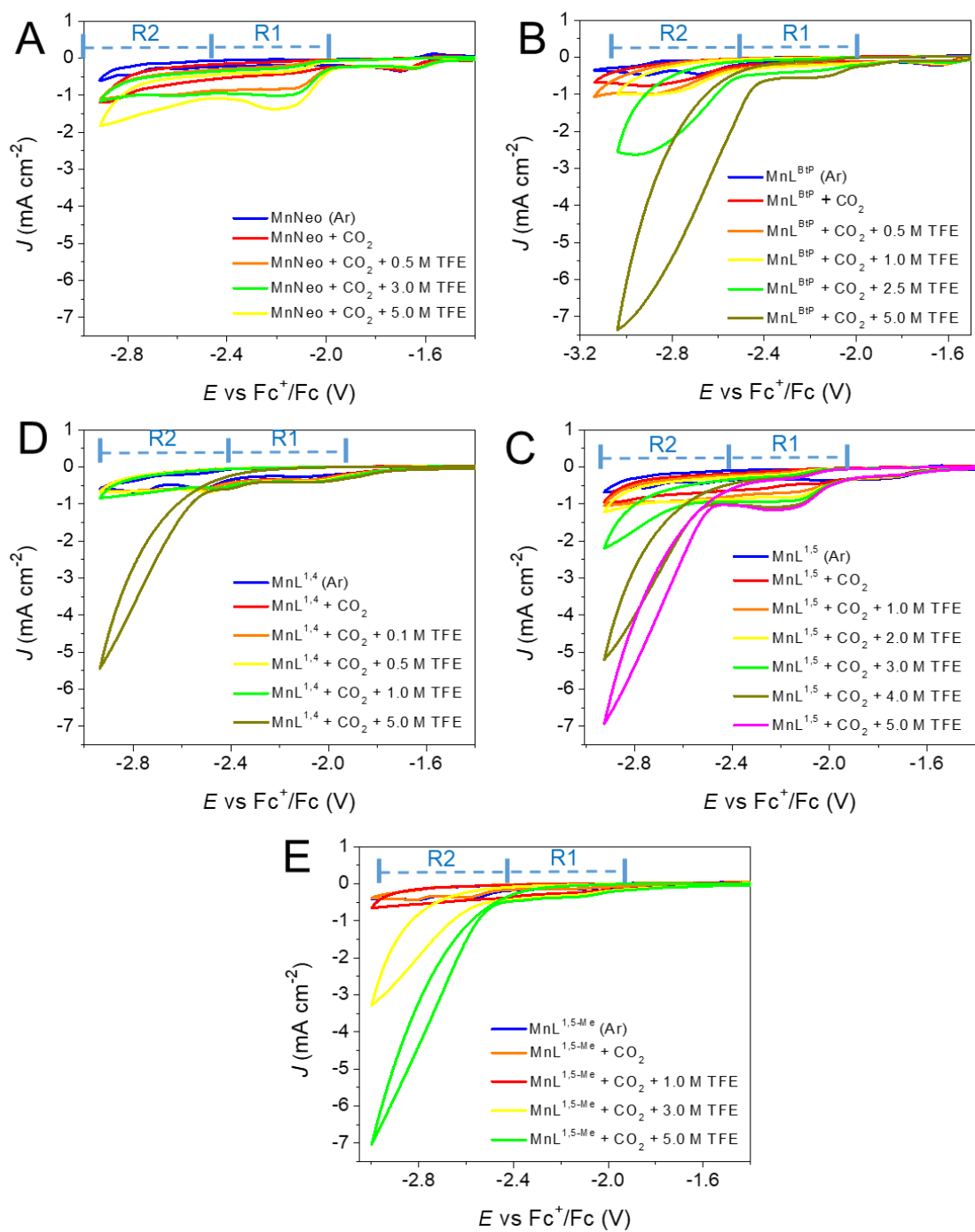


Figura 34. Voltamperogramas de reducción de CO<sub>2</sub> con diferentes concentraciones de TFE con (A) **MnNeo**, (B) **MnL<sup>BIP</sup>**, (C) **MnL<sup>1,5</sup>**, (D) **MnL<sup>1,4</sup>** and (E) **MnL<sup>1,5-Me</sup>** en DMF con Bu<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> 0.1 mol L<sup>-1</sup> como electrolito soporte. Velocidad de barrido 0.1 V s<sup>-1</sup>. Sentido catódico.

Para comprobar que la densidad de corriente catalítica observada se debía a la activación de  $\text{CO}_2$  asistida por protones y no solo a la activación de los mismos protones presentes en el medio, se realizó una prueba de voltamperometría en atmósfera de argón con TFE 5.0 mol  $\text{L}^{-1}$ . El voltamperograma obtenido se muestra en la figura 35. Se observa un crecimiento de la densidad de corriente mínimo en la zona de potencial R1 ( $i_{\text{cat}}/i_p = 1.79$ ) y una densidad de corriente catalítica en la zona R2 ( $i_{\text{cat}}/i_p = 11.18$ ). Por lo tanto, una parte de la densidad de corriente catalítica observada en la reducción de  $\text{CO}_2$  se debe a la reacción de competencia que es evolución de hidrógeno.

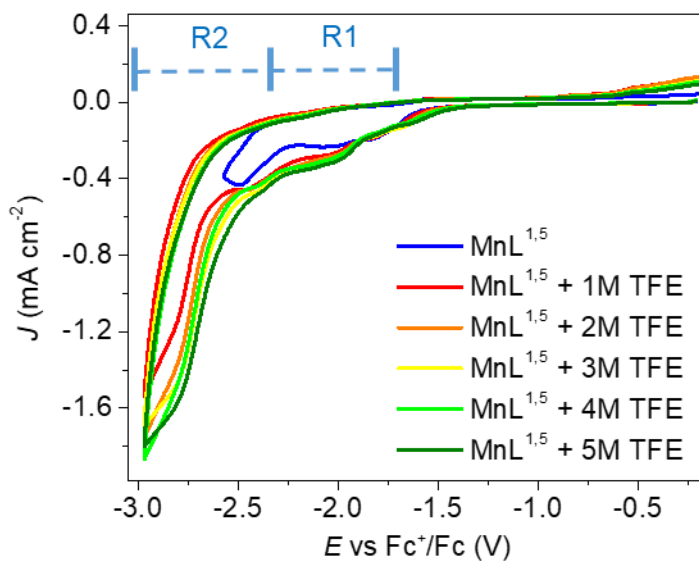


Figura 35. Prueba de reducción de protones en atmósfera de Ar en DMF con  $\text{Bu}_4\text{PF}_6$  0.1 mol  $\text{L}^{-1}$  como electrolito soporte. Velocidad de barrido 0.1  $\text{V s}^{-1}$ . Sentido catódico.

Para determinar con exactitud los productos de reducción en el siguiente capítulo se mostrarán las pruebas de electrólisis de manera más detallada, así como el análisis por cromatografía de gases.

### 9.3. Determinación de los productos de reducción

Para determinar los productos de reducción fue necesario realizar una electrólisis por 15 minutos para generar suficiente producto de reducción para su análisis, manipulación, detección y cuantificación. Para este propósito se utilizó un cromatógrafo de gases con una columna y detectores específicos para la detección de productos derivados del CO<sub>2</sub> e hidrógeno, los detalles del equipo utilizado se encuentran en la parte experimental.

Las pruebas de electrólisis en escala preparativa se realizaron en una celda electroquímica hecha en el laboratorio, véase la sección experimental para más detalles. Se utilizó a los catalizadores en una concentración 1 mmol L<sup>-1</sup> en 20 mL de DMF anhidro con electrolito soporte y saturada de CO<sub>2</sub> con TFE 5.0 mol L<sup>-1</sup>. La electrólisis se realizó a un potencial fijo por un tiempo de 30 minutos en agitación leve y con flujo continuo de CO<sub>2</sub> gas entrando directamente a la disolución. Se escogieron cuatro potenciales de trabajo para abarcar las dos zonas de potencial en las que se observaron las densidades de corriente catalíticas. Inmediatamente después de que terminara el tiempo de electrólisis se tomó una muestra del espacio cabeza de la celda electroquímica y se inyectó en el cromatógrafo de gases.

Los productos de reducción detectados fueron monóxido de carbono (CO), hidrógeno (H<sub>2</sub>) y metano (CH<sub>4</sub>). En general para todos los complejos se detectó como principal producto de reducción al CO. Los complejos mostraron ser estables durante todo el tiempo de electrólisis como se muestra en las figuras A40-45.

Con los complejos con calixareno se observó una tendencia en la producción de monóxido de carbono, en potenciales de -2.0 y -2.2 V fue el producto mayoritario y su eficiencia disminuyó drásticamente a potenciales de electrolisis más negativos. Por lo tanto, la producción de CO sucede en la zona R1 que se distinguió en los voltamperogramas mostrados en el capítulo anterior, a un sobrepotencial menor que los otros productos de reducción. A sobrepotenciales mayores se detectó la formación de H<sub>2</sub> y de metano en cantidades menores en el intervalo de potencial de la zona R2. La producción de metano es un resultado muy importante para este trabajo ya que demuestra que la segunda esfera de coordinación conformada por el calixareno lleva a la formación de productos de reducción de CO<sub>2</sub> en más de dos electrones.

Los productos fueron cuantificados y se realizó el cálculo de la eficiencia faradéica los cuales se muestran en la tabla 6. Se utilizaron los datos mostrados en la tabla A2 y un flujo molar (F<sub>m</sub>) de entrada de CO<sub>2</sub> de 1.11x10<sup>-5</sup> mol s<sup>-1</sup> (15 mL min<sup>-1</sup>), A manera de ejemplo se muestra el cálculo del %EF para la electrólisis de **MnL**<sup>1,5</sup> por 15 minutos a -1.7 V con un flujo de CO<sub>2</sub> de 15 ml min<sup>-1</sup> utilizando la ecuación de eficiencia faradéica explicada en el capítulo 4:

$$EF (\%) = \frac{n_i F \Phi_i F_m}{I} \times 100$$

$$\%EF = \frac{(2)(96485 \text{ A s mol}^{-1})(1.11 \times 10^{-5} \text{ mol s}^{-1})(0.0007047)}{0.00207 \text{ A}} \times 100 = 73 \%$$



Tabla 6. Eficiencias faradaicas de los productos de reducción de CO<sub>2</sub> con los complejos de manganeso.

Complejo	Potencial (V)	Corriente (A)	Eficiencia faradaica (%)		
			CO	H <sub>2</sub>	CH <sub>4</sub>
<b>MnL<sup>1,5</sup></b>	-2.0	-0.00108	41.3	0	0
	-2.2	-0.00207	73.3	2.6	0
	-2.4	-0.00428	9.6	9.8	2.3
	-2.6	-0.00756	3.1	17.7	2.8
<b>MnL<sup>1,4</sup></b>	-2.0	-0.00047	33.6	0	0
	-2.2	-0.00099	33.8	3.7	1.6
	-2.4	-0.00231	6.9	13.5	3.4
	-2.6	-0.00371	2.9	19.2	3.1
<b>MnL<sup>1,5-Me</sup></b>	-2.0	-0.00048	89.3	0	0
	-2.2	-0.00152	22.8	8.4	0
	-2.4	-0.00353	6.6	25.9	4.1
	-2.6	-0.00588	1.8	9.1	1.5
<b>MnL<sup>BtP</sup></b>	-2.0	-0.00197	23.2	0	0
	-2.2	-0.00391	37.3	0	0
	-2.4	-0.00251	65.6	0	0
	-2.6	-0.00339	30.1	6.5	0
<b>MnNeo</b>	-2.0	-0.000782	40.3	0	0
	-2.2	-0.0024399	43.2	0	0
	-2.4	-0.0028519	25.4	0	0
	-2.6	-0.0036441	10.6	12.5	0
<b>Blanco<sup>a</sup></b>	-2.0	0.00029983	0	0	0
	-2.2	-0.0007027	0	0	0
	-2.4	-0.001312	4.35	25.1	0
	-2.6	-0.002756	2.78	29.9	0

<sup>a</sup> Como blanco se utilizó solo el electrodo de placa de carbón.

Las eficiencias faradáicas que se muestran en la tabla 6 no suman el 100%, esto puede ser explicado por diversos factores. Las pérdidas pueden deberse a reacciones secundarias en el electrodo, pérdidas de energía o pérdidas de producto gas al no tener una celda completamente cerrada. También pueden considerarse productos de reducción en fase líquida que no pudieron ser detectados en el caso de que se llegaran a formar.

Los complejos sin calixarenos son más selectivos hacia la formación de CO, se observó poca variación en cuanto a su producción en los diferentes potenciales probados. La reducción de protones solo se observó a -2.6 V y no se detectó la formación de metano. **MnL<sup>Btp</sup>** muestra la mayor eficiencia faradáica para la producción de CO, 66 % a -2.4 V, la cual es mayor a las calculadas para **MnL<sup>1,4</sup>** pero menor que las obtenidos con **MnL<sup>1,5</sup>** y **MnL<sup>1,4</sup>** que fueron de 73 % a -2.2 V y 89 % a -2.0 V.

Existen escasos informes sobre la producción de metano por catalizadores homogéneos, siendo la mayoría catalizadores soportados de forma heterogénea.<sup>94</sup> Tanto en los informes como en este trabajo, las eficiencias faradáicas reportadas son bajas y se sigue buscando catalizadores selectivos y más eficientes. La presencia del calixareno y sus efectos estéricos parecen ayudar a la reducción de CO<sub>2</sub> en más de dos electrones, por lo que es un área con potencial para desarrollar nuevos catalizadores con diferentes centros metálicos.

**MnL<sup>1,5-Me</sup>** fue el complejo con el que se observaron mejores resultados, a un sobrepotencial menor, logra ser selectivo y presentar alta eficiencia hacia la producción de CO (a -2.0 V se obtuvo 89% de EF para CO). De igual forma logra la eficiencia más alta para metano a potenciales no tan negativos (a -2.4 V se obtuvo 4.1% de CH<sub>4</sub>).

## 9.4. Evaluación de la actividad catalítica de los complejos de Co por voltamperometría cíclica

Los complejos de cobalto fueron estudiados utilizando acetonitrilo como disolvente en las pruebas de voltamperometría cíclica. Los complejos se estudiaron inicialmente en atmósfera de argón para caracterizar sus procesos redox y posteriormente se saturó con  $\text{CO}_2$  y se adicionó TFE como fuente de protones externa para evaluar la actividad catalítica. Los complejos de cobalto sin calixareno, **CoNeo** y **CoL<sup>Btp</sup>**, presentan un comportamiento electroquímico similar. En sus voltamperogramas (figuras 36 y 37) se observa un proceso centrado en el metal en valores de potencial de a -1.48 y -1.36 V, respectivamente. Esta señal fue asignado a el proceso  $\text{Co}^{2+}/\text{Co}^+$  como se muestra en la ecuación 5 del esquema 15. El análisis de las pendientes resultado de los voltamperogramas a diferentes velocidades de barrido indica que se trata de un proceso quasi-reversible (cociente de las pendientes fue 0.48 y 0.32). También fueron observadas las señales correspondientes a las reducciones de la fenantrolina.

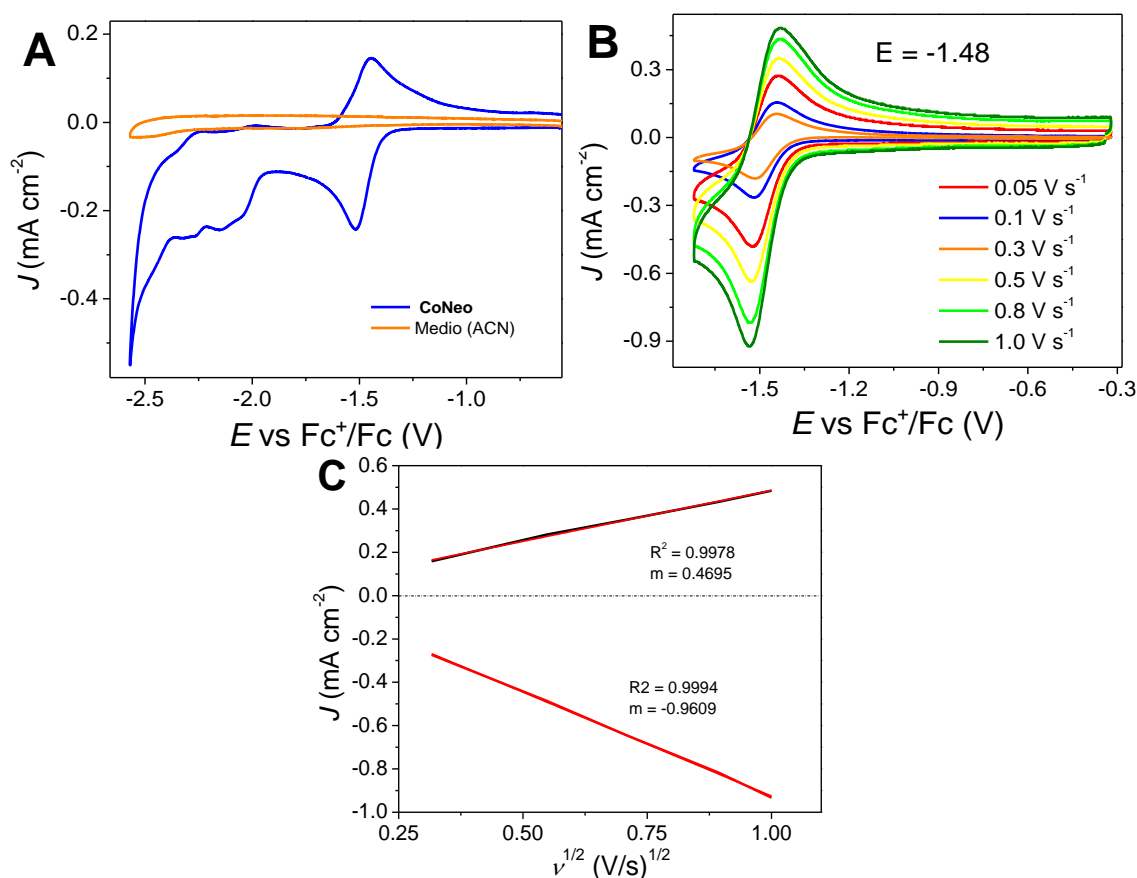


Figura 36. Voltamperogramas de A) **CoNeo**, B) diferentes velocidades de barrido y C) gráfica  $v^{1/2}$  vs  $J$  de **CoNeo** en acetonitrilo con  $\text{Bu}_4\text{PF}_6$  0.1 mol  $\text{L}^{-1}$  como electrolito soporte. Velocidad de barrido 0.1  $\text{V s}^{-1}$ . Sentido catódico.

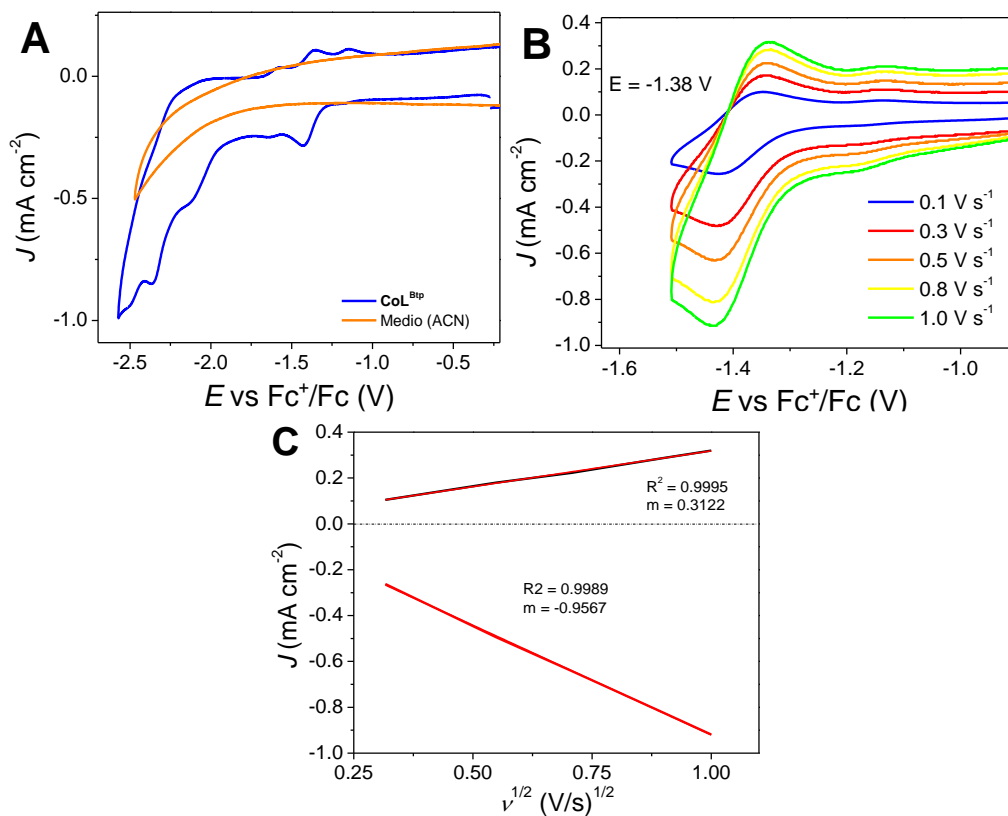
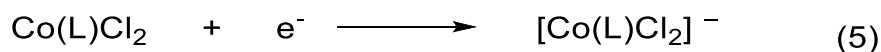


Figura 37. Voltamperogramas de A)  $\text{CoL}^{\text{Btp}}$ , B) diferentes velocidades de barrido y C) gráfica  $v^{1/2}$  vs  $J$  de  $\text{CoL}^{\text{Btp}}$  en acetonitrilo con  $\text{Bu}_4\text{PF}_6$   $0.1 \text{ mol L}^{-1}$  como electrolito soporte. Velocidad de barrido  $0.1 \text{ V s}^{-1}$ . Sentido catódico.



Esquema 15. Proceso de reducción de los complejos de cobalto.

Los voltamperogramas de los complejos con calixareno  $\text{CoL}^{1,5}$  y  $\text{CoL}^{1,5-\text{Me}}$  en acetonitrilo mostraron los dos picos correspondientes a los procesos de reducción de la fenantrolina y una señal asignada a el proceso  $\text{Co}^{2+}/\text{Co}^+$ . La reducción del centro metálico de  $\text{CoL}^{1,5}$  se observó en  $-1.53 \text{ V}$  como un proceso quasi-reversible como se muestra en la figura 38; mientras que para  $\text{CoL}^{1,5-\text{Me}}$  se observó una reducción irreversible con valor de pico catódico de  $-1.54 \text{ V}$  como se observa en la figura 39. En ninguno de los complejos se observó la reducción de  $\text{Co}^+$  a  $\text{Co}^0$  en la ventana de potencial en la que se trabajó.

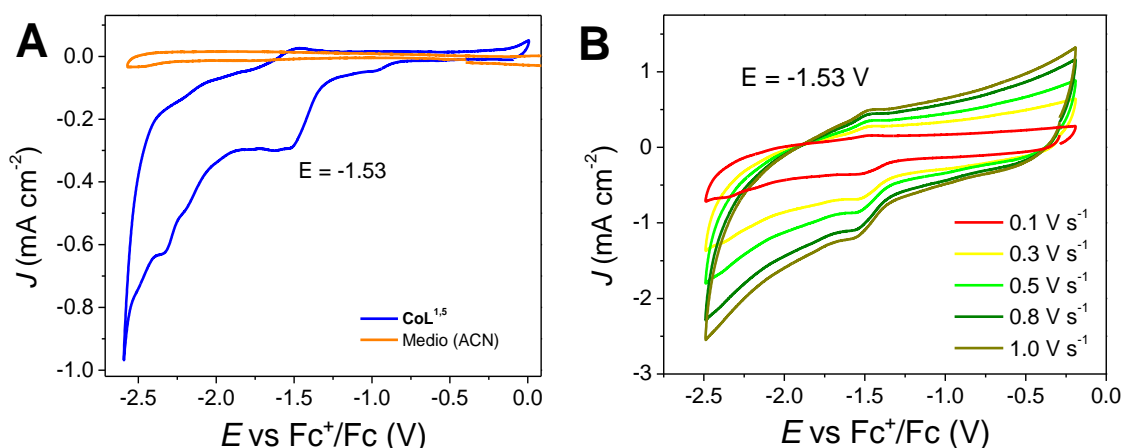


Figura 38. Voltamperogramas de A)  $\text{CoL}^{1.5}$  en acetonitrilo con  $\text{Bu}_4\text{PF}_6$   $0.1 \text{ mol L}^{-1}$  como electrolito soporte. Velocidad de barrido  $0.1 \text{ V s}^{-1}$ . Sentido catódico. B) diferentes velocidades de barrido.

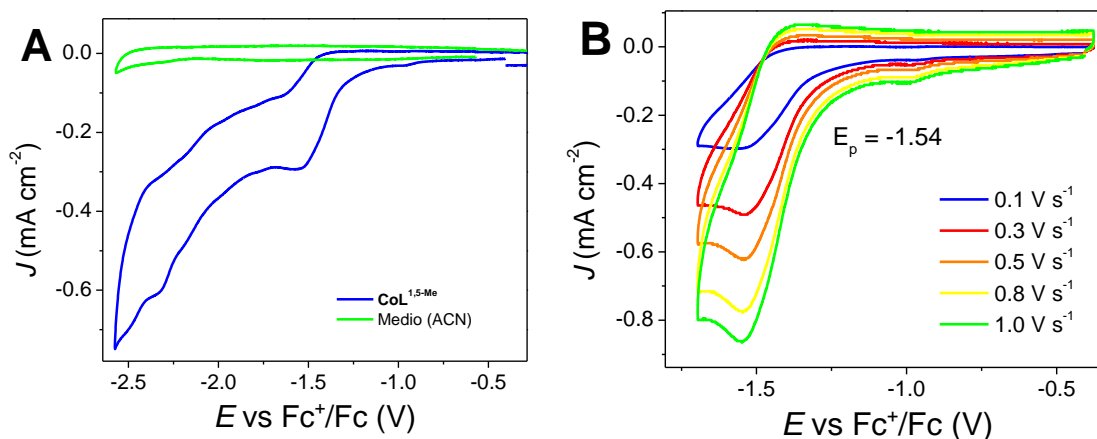


Figura 39. Voltamperogramas de A)  $\text{CoL}^{1.5-\text{Me}}$  en acetonitrilo con  $\text{Bu}_4\text{PF}_6$   $0.1 \text{ mol L}^{-1}$  como electrolito soporte. Velocidad de barrido  $0.1 \text{ V s}^{-1}$ . Sentido catódico. B) diferentes velocidades de barrido.

Los voltamperogramas del medio en acetonitrilo con TFE  $5.0 \text{ mol L}^{-1}$  con y sin  $\text{CO}_2$  se muestran en la figura A46. Se observa un aumento de la densidad de corriente a potenciales a partir de  $-2.5 \text{ V}$  con máximos de corriente de  $-8.6$  y  $-11.2 \text{ mA cm}^{-2}$ .

Los voltamperogramas en atmósfera de  $\text{CO}_2$  y con TFE  $3.0 \text{ mol L}^{-1}$  como fuente de protones externa de los complejos con y sin calixareno mostraron el mismo comportamiento. Como se observa en los voltamperogramas de las figuras 39 la densidad de corriente comienza a crecer en un valor de potencial cercano a  $-1.9 \text{ V}$  con catalizador y  $-2.6 \text{ V}$  sin catalizador. La forma de la curva producida por la corriente catalítica es similar a la observa en los complejos de manganeso en potenciales en donde predomina la reacción de evolución de hidrógeno alcanzando densidades de corriente de hasta  $60 \text{ mA cm}^{-2}$ .

Para verificar si el proceso de electrocatálisis observado era producido por la reducción de protones y no por de reducción de  $\text{CO}_2$  como se esperaba, se realizaron los mismos voltamperogramas sin  $\text{CO}_2$  (en atmósfera de Ar) y con la misma concentración de fuente de protones (TFE 3.0 mol  $\text{L}^{-1}$ ). Como se observa en la figura 40 la densidad corriente catalítica observada es prácticamente idéntica en atmósfera de Ar como en la de  $\text{CO}_2$ , incluso sucede a un sobrepotencial menor con  $\text{CoL}^{\text{Btp}}$  posiblemente debido a la competencia entre la coordinación de  $\text{CO}_2$  y la protonación del cobalto. Esto nos indica que los complejos de cobalto pueden no estar activando  $\text{CO}_2$  a las condiciones utilizadas siendo favorecido el proceso de reducción de protones para la formación de hidrógeno.

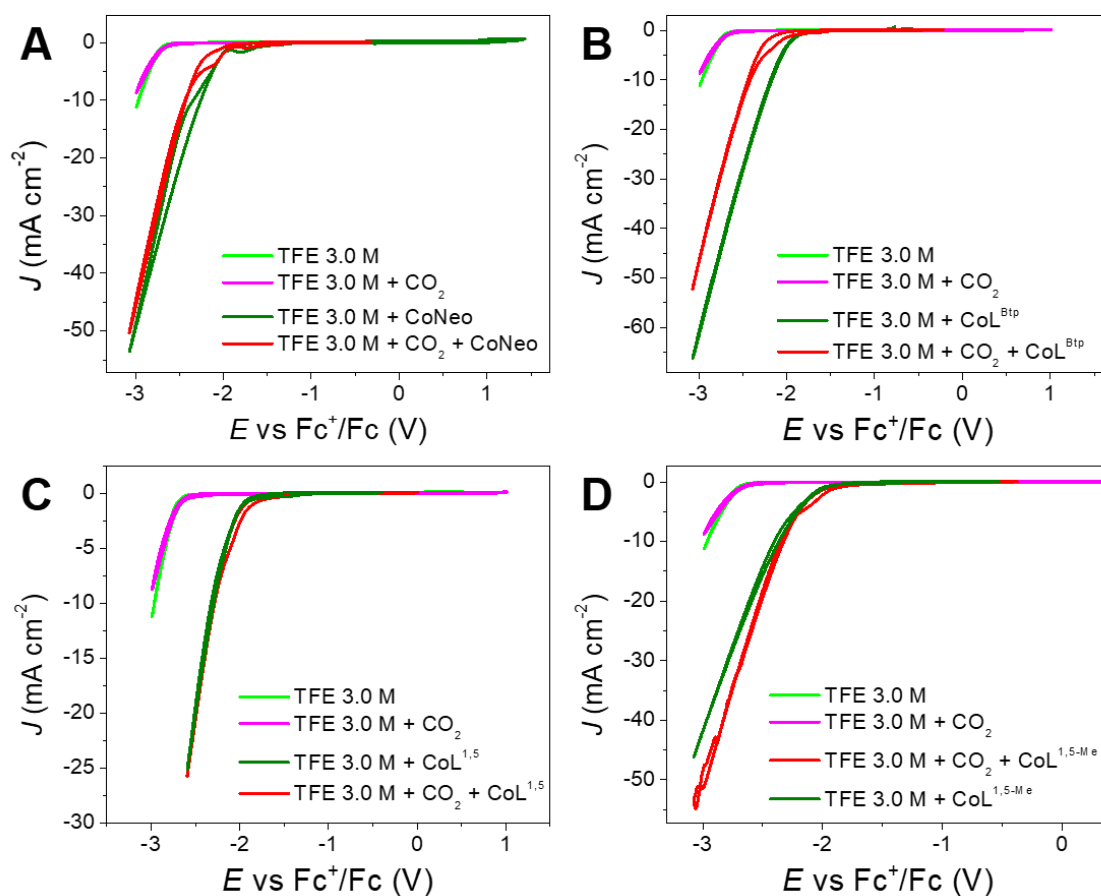


Figura 40. Pruebas de reducción de  $\text{CO}_2$  (línea roja) y evolución de hidrógeno (línea verde) de a)  $\text{CoNeo}$ , b)  $\text{CoL}^{\text{Btp}}$ , c)  $\text{CoL}^{1,5}$  y d)  $\text{CoL}^{1,5-\text{Me}}$  en acetonitrilo con  $\text{Bu}_4\text{PF}_6$  0.1 mol  $\text{L}^{-1}$  como electrolito soporte. Velocidad de barrido 0.1  $\text{V s}^{-1}$ . Sentido catódico.

Los complejos de cobalto presentaron mayor selectividad hacia el proceso de evolución de hidrógeno, lo cual debe ser corroborado por estudios de electrólisis en escala preparativa, y la posterior identificación de los productos de reducción por cromatografía de gases, como se realizó con los complejos de manganeso.

## Capítulo 10. Conclusiones

Los ligantes derivados del calix[8]areno son buenas plataformas para la formación de complejos confinados con potencial actividad catalítica siendo empleados como nanoreactores. Los procedimientos sintéticos establecidos permiten tener nanoreactores con variaciones en su estructura.

Utilizando el complejo **Cu(L<sup>1,4</sup>)** se demostró que el tamaño y la forma de la cavidad es esencial para llevar a cabo acoplamientos C-S con tiofenolato y haluros de arilo. La presencia de una cavidad de menor tamaño, la disminución de la simetría y la dinámica del complejo impiden que los sustratos tengan tiempo de interactuar con el centro metálico, ocasionando nula o poca reactividad. Solo los sustratos altamente activados son capaces de reaccionar rápidamente y aun así resultando en rendimientos bajos.

Los nanoreactores de manganeso son capaces de activar CO<sub>2</sub> electroquímicamente. Los complejos con cavidades simétricas **MnL<sup>1,5</sup>** y **MnL<sup>1,5-Me</sup>** demostraron ser más activos que **MnL<sup>1,4</sup>** que tiene la cavidad asimétrica de acuerdo a los cocientes de densidad de corriente  $j_{cat}/j_p$  y las eficiencias faradáicas obtenidas. Los nanoreactores son poco selectivos, ya que se observaron tres diferentes productos de reducción, CO como mayoritario en algunos casos, H<sub>2</sub> y CH<sub>4</sub> en menor cantidad. La producción de metano, aunque en rendimientos bajos, es un gran resultado ya que pocos complejos llegan a este producto de reducción de 8e<sup>-</sup> con catalizadores homogéneos. La cavidad juega un papel muy importante para la obtención de metano ya que los complejos sin cavidad **MnNeo** y **MnL<sup>Btp</sup>** no presentan dicha reactividad.

El cambio de metal en los nanoreactores en la reducción de CO<sub>2</sub> afecta directamente a la selectividad, los complejos de Co no parecen activar CO<sub>2</sub> y solo llevar a cabo la evolución de hidrogeno. La reactividad de Co debe seguir siendo explorada y se abren las puertas a diferentes metales que puedan resultar con selectividades distintas.

# Capítulo 11. Parte experimental

## 11.1. Materiales y métodos

Todos los compuestos sensibles al aire o la humedad fueron trabajados en atmósfera inerte de N<sub>2</sub> o Ar dentro de una caja de guantes MBraun o utilizando técnicas Schlenk. Para los compuestos sensibles a la luz, se cubrieron los matraces de reacción con papel carbon y los productos se almacenaron en viales ámbar. yoduro de cobre (CuI), tiofenolato de sodio (NaSC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), bromobenceno (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>Br), 4-fluorobromobenceno (BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 4-bromobenzonitrilo (BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 4-nitrobromobenceno (BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>), iodobenceno (IC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4-nitroiodobenceno (IC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>) and 4-nitroclorobenceno (ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>) y CoCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O fueron comprados en Sigma-Aldrich y se utilizaron sin ninguna purificación adicional. Mn(CO)<sub>5</sub>Br fue purificado previo a su utilización vía sublimación (75°C en vacío). Los disolventes tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo (CH<sub>3</sub>CN), N,N-dimetilformamida (DMF), fueron utilizados como grado reactivo o destilados, secados y desoxigenados por técnicas convencionales según fuera requerido.

### Análisis elemental

Los experimentos de análisis elemental fueron obtenidos con un equipo Thermo Scientific Flash 2000, a una temperatura de 950°C, Usando una microbalanza XP6 Mettler Toledo, como estándar se empleó metionina de Thermo Scientific, con número de certificado 237031. Los experimentos de UV-Vis fueron realizados en un espectrómetro Agilent 8453 a temperatura ambiente.

### Difracción de rayos-X de monocristal

Los datos cristalográficos fueron colectados mediante un difractómetro Bruker Apex-Duo. Las estructuras fueron resueltas mediante métodos directos (SHELXT).

### Resonancia magnética nuclear (RMN)

Los espectros de RMN se obtuvieron en un espectrómetro JEOL Eclipse a 300 MHz, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referencia o empleando los protones residuales del disolvente. (TMS  $\delta$  = 0.00, CDCl<sub>3</sub>  $\delta$  = 7.26 y C<sub>2</sub>D<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>  $\delta$  = 6.00).

### Espectroscopia Infrarrojo

Los espectros de infrarrojo se obtuvieron en un espectrómetro FT-IR ATR PerkinElmer Frontier.

### Resonancia paramagnética electrónica (EPR)

Los espectros de EPR fueron obtenidos en un espectrómetro JEOL JES TE300 operando en la frecuencia de banda-X (9.4 GHz).

### Espectrometría de masas

Los espectros de masas MALDFI-TOF fueron adquiridos en un espectrómetro de masas Bruker Microflex usando como matriz el ácido 2,5-dihidroxibenzoico. Los espectros de



masas FAB se obtuvieron en un espectrómetro de masas JEOL JMS-SX-102A con un voltaje de aceleración de 10 KeV, con una matriz de alcohol nitrobenzílico y átomos de xenón a 6 KeV. Para los espectros de masas DART se empleó un espectrómetro JEOL Te AccuTOF JMS-T100LC.

## Cromatografía de gases

Los cromatogramas se obtuvieron en un cromatógrafo de gases Shimadzu GC-2014. Para la detección y cuantificación de los productos se utilizaron detectores de conductividad térmica para H<sub>2</sub>, N<sub>2</sub> y O<sub>2</sub>. Para la detección y cuantificación de monóxido de carbono, etano, etileno, metano y dióxido de carbono un metanizador y un detector de ionización de flama.

## 11.2. Reacciones de acoplamiento

Todos los acoplamientos catalíticos se realizaron siguiendo el procedimiento descrito a continuación: tiofenolato de sodio (93 mg, 0.71 mmol) se agregó a una disolución de **[Cu(L1,4)]** (30 mg, 2.5% mol) de 5 mL de tolueno anhidro en un matraz Schlenk bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó por una hora a temperatura ambiente seguido de la adición de 0.71 mmol del haluro de arilo correspondiente. La mezcla se calentó a 110°C por 24-72 h. Los productos fueron monitoreados por cromatografía en placa fina. El producto final en el caso en que se formara, fue purificado y separado por cromatografía en columna con un gradiente de hexano/diclorometano (empezando por hexano 100%) como eluyente.

## 11.3. Síntesis y caracterización

### Síntesis de L<sup>1,5</sup> y L<sup>1,4</sup>

*p-ter*-butilcalix[8]areno 1.45 g, 0.91 mmol) y CsF (1.38 g, 9.1 mmol) fueron secados por dos horas a 120 °C en alto vacío. A temperatura ambiente se adicionó THF anhidro y la mezcla se agitó a reflujo por 4 h. Se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente y se agregó 2,9-bis(bromometil)-1,10-fenantrolina (400mg, 1.09 mmol) y se agitó por 36 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y se obtuvo un sólido amarillo. Se disolvió en CH<sub>3</sub>Cl/tolueno 8:1 y se refrigeró a -30 °C por 4 días. En la disolución quedó [Cs(L<sup>1,4</sup>-H)] y sólido precipitado [Cs(L<sup>1,5</sup>-H)] se separó por filtración a vacío. Ambas fases se trataron por separado, selavó con 50 mL de HCl 0.1 M para remover el cesio como CsCl y después se neutralizó con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>.

L<sup>1,4</sup> y L<sup>1,5</sup> se obtuvieron con rendimientos de 46% y 41% respectivamente. Desc. 200-202 °C, IR-ATR  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2959 (C-H), 1594 (C=N), 1481 (C=C). Masas MALDI-TOF *m/z*:

1501 [ $L^{1,4} + H$ ]. RMN de  $^1H$  ( $C_2D_2Cl_4$ , 300 MHz) MHz):  $\delta$  9.53 (s, 6H, OH), 8.42 (d,  $J=8.03$  Hz, 2H  $Ar_{phen}$ ), 7.91 (m, 2H,  $Ar_{phen}$ ), 7.81 (s, 2H,  $Ar_{phen}$ ), 7.21 (m, 16H,  $Ar_{calix}$ ), 5.53 (m, 2H,  $CH_2$ -phen), 5.17 (s, 2H,  $CH_2$ -phen), 4.43 (m, 4H,  $CH_2$ -calix), 4.10 (m, (8H,  $CH_2$ -calix), 3.63 (m, (4H,  $CH_2$ -calix), 1.40-1.30 (m, 72H, t-Bu). Análisis elemental para  $C_{103.5}H_{123.5}ClN_{2.5}O_{8.5}$  [ $L^{1,4}(0.5CH_3CN, 0.5CH_2Cl_2, 0.5H_2O)$ ] calcd.: C 78.98, H 7.91, N 2.22; encontrado: C 78.70, H 7.62, N 2.11.

### Síntesis de $L^{1,5Me}$

$L^{1,5}$  (425 mg, 0.2831 mmol) se disolvió en 20 mL de THF anhidro y se adición NaH (90 mg, 2.2648 mmol) en atmósfera inerte. La mezcla se agitó por 1 hora a temperatura ambiente y se adicionó MeI (168  $\mu$ L, 2.831 mmol). Se continuó agitando por 72 h. El producto se obtuvo tras una extracción líquido-líquido con  $CH_2Cl_2$  y salmuera y fue secado con sulfato de sodio. Rendimiento 80 %. P. f. > 250 °C. ESI-MS  $m/z$ : 1586 [ $L^{1,5-Me}$ ] $^+$ . IR-ATR  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ): 2954 (C-H), 1591 (C-N).

### Síntesis de $[Cu(L^{1,4})]$ ( $Cu(L^{1,4})$ )

Dentro de la caja de guantes, a una disolución de  $L^{1,4}$  (390 mg, 0.26 mmol) en 5 mL de tolueno anhidro y desoxigenado se adicionó CuI (49 mg, 0.26 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente por una noche. El tolueno se evaporó a presión reducida y se obtuvo un sólido color café. Se disolvió en una mezcla acetonitrilo/tolueno 9:1 y por evaporación lenta se obtuvieron cristales apropiados para difracción de rayos-X de la especie  $[Cu(L^{1,4}-H)(CH_3CN)_2]$ , análisis elemental para  $C_{104}H_{124}CuN_3O_9$  [ $Cu(L^{1,4}-H)(CH_3CN)(H_2O)$ ] calculado: C 76.93, H 7.70, N 2.59; encontrado: C 76.90, H 7.46, N 2.73. El resto de la disolución se refrigeró a -30°C y el producto se obtuvo como un sólido micro cristalino color café (360mg, 82% de rendimiento). Desc. = 170–172°C. IR-ATR  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) = 2954 (C-H), 1591 (C=N), 1481 (C=C). Masas MALDI-TOF  $m/z$ : 1564 [ $Cu(L^{1,4})$ ] $^+$ . RMN de  $^1H$  ( $C_2D_2Cl_4$ , 300 MHz):  $\delta$  9.17 (s, 1H, OH), 8.56 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H  $Ar_{phen}$ ), 8.31 (s, 2H,  $Ar_{phen}$ ), 7.94 (m, 2H,  $Ar_{phen}$ ), 6.98 (m, 16H,  $Ar_{calix}$ ), 6.50 (d,  $J=16.1$  Hz, 2H,  $CH_2$ -phen), 5.82 (d,  $J=16.1$  Hz, 2H,  $CH_2$ -phen), 4.69 (d,  $J=12.8$  Hz, 2H,  $CH_2$ -calix), 4.35 (d,  $J=12.4$  Hz, 2H,  $CH_2$ -calix), 4.15 (d,  $J=13.4$  Hz, 2H,  $CH_2$ -calix), 3.93 (d,  $J=15.7$  Hz, 2H,  $CH_2$ -calix), 3.78 (d,  $J=15.0$  Hz, 2H,  $CH_2$ -calix), 3.61 (d,  $J=12.9$  Hz, 2H,  $CH_2$ -calix), 3.53 (d,  $J=14.6$  Hz, 4H,  $CH_2$ -calix), 1.37 (s, 9H, tBu), 1.30 (s, 18H, tBu), 1.26 (s, 24H, tBu), 1.23 (s, 24H, tBu), 1.07 (s, 24H, tBu). Análisis elemental para  $C_{104}H_{127}Cl_2CuIN_3O_{10}$  [ $Cu(L^{1,4})(CH_3CN)(H_2O)_2$ ] calculado: C 70.59, H 7.23, N 2.37; encontrado: C 70.3, H 6.99, N 2.38.

### Síntesis de los complejos de manganeso

Los complejos de manganeso se sintetizaron siguiendo el mismo procedimiento. En un matraz bola Schlenk de 100 mL, previamente purgado en la línea de vacío/nitrógeno

Schlenk, se disolvió 1 equivalente de ligante en 10 mL de THF anhidro. El matraz se cubrió de la luz con papel carbón y se adicionó 1.2 equivalentes de  $[\text{Mn}(\text{CO})_5\text{Br}]$ . Se agitó y se calentó a  $66^\circ\text{C}$  por dos horas. El disolvente se removió a presión reducida y el sólido resultante se lavó con pentano frío seguido de filtración a vacío.

#### **$\text{Mn}(\text{L}^{1,5})(\text{CO})_3\text{Br}$ ( $\text{MnL}^{1,5}$ )**

$\text{L}^{1,5}$  (150 mg, 0.10 mmol),  $[\text{Mn}(\text{CO})_5\text{Br}]$  (33 mg, 0.12 mmol). Rendimiento 79 %. Desc. > 275  $^\circ\text{C}$ . IR-ATR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3389 (O-H), 2021, 1918 (C-O); 1480 (C-N). ESI-MS: ( $m/z$ ) 1613  $[\text{M-Br-CO}]^+$ , 1556  $[\text{M-Br-3CO}]^+$ . EPR (banda-X): silencioso. Análisis elemental para  $[\text{Mn}(\text{L}^{1,5})(\text{CO})_3\text{Br}] \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ : calculado: C:70.50, H: 6.81, N:1.55; encontrado C:70.66, H:7.07, N: 2.04.

#### **$\text{Mn}(\text{L}^{1,4})(\text{CO})_3\text{Br}$ ( $\text{MnL}^{1,4}$ )**

$\text{L}^{1,4}$  (150 mg, 0.10 mmol),  $[\text{Mn}(\text{CO})_5\text{Br}]$  (33 mg, 0.12 mmol). Rendimiento 75 %. Desc. > 275  $^\circ\text{C}$ . IR-ATR  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3345 (O-H), 2954 (C-H), 2016, 1932, 1924 (C-O), 1480 (C-N). EPR (banda-X): silencioso.

#### **$\text{Mn}(\text{L}^{1,5\text{Me}})(\text{CO})_3\text{Br}$ ( $\text{MnL}^{1,5\text{-Me}}$ )**

$\text{L}^{\text{Me}}$  (150 mg, 0.09 mmol),  $[\text{Mn}(\text{CO})_5\text{Br}]$  (31 mg, 0.11 mmol). Rendimiento 81 %. Desc. > 275  $^\circ\text{C}$ . IR-ATR:  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2015, 1922 (C-O), 1481 (C-N). ESI-MS: ( $m/z$ ) 1777 para  $[\text{M-CO}]^+$ . EPR (banda-X): silencioso. Análisis elemental para  $[\text{Mn}(\text{L}^{1,5\text{-Me}})(\text{CO})_3\text{Br}] \cdot 4\text{CHCl}_3$ : calculado: C 60.51, H 6.01, N 1.23; encontrado C 59.77, H 6.20, N 0.99.

#### **$\text{Mn}(\text{Neo})(\text{CO})_3\text{Br}$ ( $\text{MnNeo}$ )**

Neocuproine (**Neo**) (25 mg, 0.12 mmol),  $[\text{Mn}(\text{CO})_5\text{Br}]$  (40 mg, 0.15 mmol). Rendimiento 71%. Desc. IR-ATR:  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2011, 1896 (C-O), 1593 (C-N). Masas Dart  $m/z$ : 347  $[\text{MnNeo-Br}]^+$ .

#### **$\text{Mn}(\text{L}^{\text{Btp}})(\text{CO})_3\text{Br}$ ( $\text{MnL}^{\text{Btp}}$ )**

$\text{L}^{\text{Btp}}$  (46 mg, 0.09 mmol),  $[\text{Mn}(\text{CO})_5\text{Br}]$  (30 mg, 0.11 mmol). Rendimiento 82% Desc.> 250  $^\circ\text{C}$ . IR-ATR:  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2016, 1918 (C-O), 1606 (C-N).

## Síntesis de los complejos de cobalto

Los complejos de cobalto se sintetizaron siguiendo el mismo procedimiento. En un matraz bola se colocó 1.1 equivalentes  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  y se disolvieron en 5 mL de THF. Se adicionó una disolución de 1 equivalente de ligante en 10 mL de THF gota a gota mientras se agitaba la mezcla. Un precipitado azul o verde comenzó a aparecer. Se continuó agitando por 1 hora más, el precipitado se filtró a vacío y se lavó con THF frío.

### **$\text{Co}(\text{L}^{1,5})\text{Cl}_2$ ( $\text{CoL}^{1,5}$ )**

$\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (17 mg, 0.073 mmol),  $\text{L}^{1,5}$  (100 mg, 0.066 mmol). Rendimiento 79%. Desc. 166-168°C. Masas ESI  $m/z$ : 1639  $[\text{Co}(\text{L}^{1,5}\text{-}2\text{H}+2\text{Na})\text{Cl}]^+$ , 1617  $[\text{Co}(\text{L}^{1,5}\text{-H}+\text{Na})\text{Cl}]^+$ . IR-ATR  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3301 (OH), 2953 (C-H), 1593 (C-N).

### **$\text{Co}(\text{L}^{1,5\text{Me}})\text{Cl}_2$ ( $\text{CoL}^{1,5\text{Me}}$ )**

$\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (9.5 mg, 0.036 mmol),  $\text{L}^{1,5\text{Me}}$  (53 mg, 0.033 mmol). Rendimiento 54%. Desc. 181-183°C. Masas ESI  $m/z$ : 1679  $[\text{Co}(\text{L}^{1,5\text{Me}})\text{Cl}]^+$ . IR-ATR  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2957 (C-H), 1594 (C-N).

### **$\text{Co}(\text{L}^{\text{Btp}})\text{Cl}_2$ ( $\text{CoL}^{\text{Btp}}$ )**

$\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (31 mg, 0.13 mmol),  $\text{L}^{\text{Btp}}$  (60 mg, 0.11 mmol). Rendimiento 64%. Desc. 153-155°C. IR-ATR  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2961 (C-H), 1594 (C-N).

### **$\text{Co}(\text{Neo})\text{Cl}_2$ ( $\text{CoNeo}$ )**

$\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (110 mg, 0.52 mmol), **Neo** (100 mg, 0.48 mmol). Rendimiento 78%. Desc. 199-201 °C. IR-ATR  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1590 (C-N). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 52 (s, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 26 (s, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 3 (s, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), -18 (s, 6H,  $\text{H}_{\text{Me}}$ ).

## 11.4. Electroquímica

Todos los estudios electroquímicos se realizaron con un potentiostato CH Instruments 400C. La voltamperometría cíclica se realizó en una celda de tres electrodos de 10 mL de volumen. Como electrodo de trabajo se utilizó un electrodo de carbón vítreo de 0.03 mm<sup>2</sup> de área, como contraelectrodo se utilizó un alambre de platino y como electrodo de referencia se utilizó un electrodo de Ag<sup>+</sup>/Ag 0.1 M. Se utilizó hexafluorofosfato de tetrabutilamonio como electrolito soporte en concentración 0.1 M. La concentración de los analitos fue 1 mM. En cada experimento se utilizaron 5 mL de NN-dimetilformamida (DMF) o acetonitrilo (CH<sub>3</sub>CN) anhidros. El oxígeno presente en los disolventes se desplazó burbujeando nitrógeno o argón gas. Al final de cada experimento se adicionó ferroceno (Fc) como referencia interna, el valor de potencial de media onda del par Fc<sup>+</sup>/Fc se tomó como 0 V de potencial. Para las pruebas de reducción se saturó la celda con CO<sub>2</sub> gaseoso.

Los experimentos de cronoamperometría se realizaron en una celda adaptada con un tapón septum con orificios para los tres electrodos y entrada/salida de gas. El volumen total de la celda fue de 50 mL y se utilizaron 20 mL de disolvente. La concentración del catalizador fue 1 mM. Como electrodo de trabajo se utilizó una placa de papel carbón de 1 cm<sup>2</sup>. La muestra de producto gaseoso se tomó con una jeringa sellada al aire de 10 mL.

Todos los experimentos de electroquímica en los que se utilizaron complejos de Mn(I) se realizaron cubiertos de la luz utilizando papel carbón.

## Referencias

- (1) Cooper, G. M. The Central Role of Enzymes as Biological Catalysts. **2000**.
- (2) Goldman, A. D.; Kacar, B. Cofactors Are Remnants of Life's Origin and Early Evolution. *J. Mol. Evol.* **2021**, *89* (3), 127.
- (3) Kirschning, A. Coenzymes and Their Role in the Evolution of Life. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2021**, *60* (12), 6242–6269.
- (4) Heckmann, C. M.; Paradisi, F. Looking Back: A Short History of the Discovery of Enzymes and How They Became Powerful Chemical Tools. *ChemCatChem* **2020**, *12* (24), 6082–6102.
- (5) Pauling, L. Molecular Architecture and Biological Reactions. *Chem. Eng. News* **1946**, *24* (10), 1375–1377.
- (6) Robinson, P. K. Enzymes: Principles and Biotechnological Applications. *Essays Biochem.* **2015**, *59*, 1.
- (7) Torres, E.; Ayala, M. Biocatalysis by Metalloenzymes. *Compr. Inorg. Chem. II (Second Ed. From Elem. to Appl.* **2013**, *6*, 685–735.
- (8) Amyes, T. L.; Richard, J. P. Specificity in Transition State Binding: The Pauling Model Revisited. *Biochemistry* **2013**, *52* (12), 2021–2035.
- (9) Thompson, Z.; Cowan, J. A. Artificial Metalloenzymes: Recent Developments and Innovations in Bioinorganic Catalysis. *Small*. 2020.
- (10) Andreini, C.; Bertini, I.; Cavallaro, G.; Holliday, G. L.; Thornton, J. M. Metal Ions in Biological Catalysis: From Enzyme Databases to General Principles. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2008**, *13* (8), 1205–1218.
- (11) Waldron, K. J.; Rutherford, J. C.; Ford, D.; Robinson, N. J. Metalloproteins and Metal Sensing. *Nat. 2009 4607257* **2009**, *460* (7257), 823–830.
- (12) Raynal, M.; Ballester, P.; Vidal-Ferran, A.; Van Leeuwen, P. W. N. M. Supramolecular Catalysis. Part 2: Artificial Enzyme Mimics. *Chemical Society Reviews*. Royal Society of Chemistry March 7, 2014, pp 1734–1787.
- (13) Mouarrawis, V.; Plessius, R.; van der Vlugt, J. I.; Reek, J. N. H. Confinement Effects in Catalysis Using Well-Defined Materials and Cages. *Frontiers in Chemistry*. Frontiers Media S.A. December 21, 2018, p 623.
- (14) Nobel Media AB 2014. Press Release: The 1987 Nobel Prize in Physics <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1987/press-release/> (accessed Mar 23, 2021).
- (15) Deraedt, C.; Astruc, D. Supramolecular Nanoreactors for Catalysis. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *324*, 106–122.
- (16) Gramage-Doria, R.; Armspach, D.; Matt, D. Metallated Cavitands (Calixarenes, Resorcinarenes, Cyclodextrins) with Internal Coordination Sites. *Coordination*

*Chemistry Reviews*. Elsevier February 1, 2013, pp 776–816.

- (17) Lohner, P.; Zmyslia, M.; Thurn, J.; Pape, J. K.; Gerasimaitė, R.; Keller-Findeisen, J.; Groeer, S.; Deuringer, B.; Süß, R.; Walther, A.; et al. Inside a Shell—Organometallic Catalysis Inside Encapsulin Nanoreactors. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2021**, *60* (44), 23835–23841.
- (18) Leenders, S. H. A. M.; Gramage-Doria, R.; De Bruin, B.; Reek, J. N. H. Transition Metal Catalysis in Confined Spaces. *Chemical Society Reviews*. Royal Society of Chemistry January 21, 2015, pp 433–448.
- (19) Leclercq, L.; Douyère, G.; Nardello-Rataj, V. Supramolecular Chemistry and Self-Organization: A Veritable Playground for Catalysis. *Catalysts*. MDPI AG February 5, 2019.
- (20) Gutsche, C. D. From Resinous Tar to Molecular Baskets. In *Calixarenes Revisited*; Gutsche, C. D., Ed.; Royal Society of Chemistry: Cambridge, 2007; pp 1–9.
- (21) J., D.; Castillo, I. Calix[8]Arenes Solid-State Structures: Derivatization and Crystallization Strategies. In *Current Trends in X-Ray Crystallography*; InTech, 2011.
- (22) Martínez-Alanis, P. R.; Castillo, I. Calix[8]Arene Anions: Solid State Structure of an Inclusion Compound with a Tetrabutylammonium Cation. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46* (51), 8845–8848.
- (23) Hernández, D. J.; Castillo, I. Synthesis of 1,5-(2,6-Dimethylpyridyl)-Calix[8]Arene: Solid-State Structure of Its Dicesium Complex. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50* (21), 2548–2551.
- (24) Consoli, G. M. L.; Cunsolo, F.; Geraci, C.; Neri, P. Remarkable Alkali Cation Template Effect in 1,5-Bridged Calix[8]Arenes. *Org. Lett.* **2001**, *3* (11), 1605–1608.
- (25) Gaeta, C.; Gregoli, L.; Martino, M.; Neri, P. Convenient Regioselective Functionalization at the Upper-Rim of p-Tert-Butylcalix[8]Arene through a Protection-Deprotection Procedure. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43* (49), 8875–8878.
- (26) Consoli, G. M. L.; Cunsolo, F.; Geraci, C.; Gavuzzo, E.; Neri, P. Atropisomerism in 1,5-Bridged Calix[8]Arenes. *Org. Lett.* **2002**, *4* (16), 2649–2652.
- (27) Hernández, D. J.; Vázquez-Lima, H.; Guadarrama, P.; Martínez-Otero, D.; Castillo, I. Solution and Solid-State Conformations of 1,5-Pyridine and 1,5-Phenanthroline-Bridged p-Tert-Butylcalix[8]Arene Derivatives. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54* (36), 4930–4933.
- (28) Roy, R. Design And Synthesis of Glycoconjugates. In *Modern Methods in Carbohydrate Synthesis*; 2020; Vol. 68, pp 378–402.
- (29) Munch, J. H.; Gutsche C. D. P-Tert-Butylcalix[8]Arene Synthesis. *Org. Synth.* **2007**, *8*, 80.
- (30) Böhmer, V. Calixarenes, Macrocycles with (Almost) Unlimited Possibilities. *Angewandte Chemie International Edition in English*. Hüthig & Wepf Verlag April 13, 1995, pp 713–745.
- (31) Homden, D. M.; Redshaw, C. The Use of Calixarenes in Metal-Based Catalysis.

- Chem. Rev.* **2008**, *108* (12), 5086–5130.
- (32) Santoro, O.; Redshaw, C. Metallocalix[n]Arenes in Catalysis: A 13-Year Update. *Coord. Chem. Rev.* **2021**, *448*, 214173.
- (33) Pearson, R. G. Hard and Soft Acids and Bases. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85* (22), 3533–3539.
- (34) Yilmaz, M.; Sayin, S. Calixarenes in Organo and Biomimetic Catalysis. In *Calixarenes and Beyond*; Springer International Publishing: Cham, 2016; pp 719–742.
- (35) Xu, Z. X.; Li, G. K.; Chen, C. F.; Huang, Z. T. Inherently Chiral Calix[4]Arene-Based Bifunctional Organocatalysts for Enantioselective Aldol Reactions. *Tetrahedron* **2008**, *64* (37), 8668–8675.
- (36) Nomura, E.; Taniguchi, H.; Kawaguchi, K.; Otsuji, Y. Catalytic Ability of Flexible Octopus-Type Calix[6]Arene in Ester-Forming Reactions and Its Structural Properties. *J. Org. Chem.* **1993**, *58* (17), 4709–4715.
- (37) Akceylan, E.; Yilmaz, M. Synthesis of Calix[4]Arene Alkylamine Derivatives as New Phase-Transfer Catalysts for Esterification Reaction. *Tetrahedron* **2011**, *67* (34), 6240–6245.
- (38) Monnereau, L.; Sémeril, D.; Matt, D.; Toupet, L.; Mota, A. J. Efficient, Nickel-Catalysed Kumada-Tamao-Corriu Cross-Coupling with a Calix[4]Arene-Diphosphine Ligand. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351* (9), 1383–1389.
- (39) Monnereau, L.; Sémeril, D.; Matt, D. Calixarene-Derived Mono-Iminophosphoranes: Highly Efficient Ligands for Palladium- and Nickel-Catalysed Cross-Coupling. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355* (7), 1351–1360.
- (40) Aloui, L.; Abidi, R.; Chetcuti, M. J. Synthesis and Characterization of Nickel-N-Heterocyclic Carbenes Linked to a Calix[6]Arene Platform and Their Applications in Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Catalysis. *Inorganica Chim. Acta* **2020**, *505*, 119494.
- (41) Gao, J.; Ren, Z. G.; Lang, J. P. Oxidation of Benzyl Alcohols to Benzaldehydes in Water Catalyzed by a Cu(II) Complex with a Zwitterionic Calix[4]Arene Ligand. *J. Organomet. Chem.* **2015**, *792*, 88–92.
- (42) Guzmán-Percástegui, E.; Hernández, D. J.; Castillo, I. Calix[8]Arene Nanoreactor for Cu(I)-Catalysed C-S Coupling. *Chem. Commun.* **2016**, *52* (15), 3111–3114.
- (43) Talmazan, R. A.; Refugio Monroy, J.; del Río-Portilla, F.; Castillo, I.; Podewitz, M.; del Río-Portilla, F.; Castillo, I.; Podewitz, M. Encapsulation Enhances the Catalytic Activity of C-N Coupling: Reaction Mechanism of a Cu(I)/Calix[8]Arene Supramolecular Catalyst. *ChemCatChem* **2022**, *14* (20), e202200662.
- (44) Reyes-Mata, C. A.; Castillo, I. Calix[8]Arene-Based Ni(II) Complexes for Electrocatalytic CO<sub>2</sub> Reduction. *Inorganica Chim. Acta* **2020**, *507*, 119607.
- (45) Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. Aryl-Aryl Bond Formation One Century after the Discovery of the Ullmann Reaction. *Chem. Rev.* **2002**, *102* (5), 1359–1469.



- (46) Ullmann, F.; Sponagel, P. Ueber Die Phenylirung von Phenolen. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1905**, 38 (2), 2211–2212.
- (47) Antenucci, A.; Dughera, S. C-N, C-O and C-S Ullmann-Type Coupling Reactions of Arenediazonium o-Benzenedisulfonimides. *React. 2022, Vol. 3, Pages 300-311* **2022**, 3 (2), 300–311.
- (48) Rayner, C. M. Synthesis of Thiols, Selenols, Sulfides, Selenides, Sulfoxides, Selenoxides, Sulfones and Selenones. *Contemp. Org. Synth.* **1996**, 3 (6), 499–533.
- (49) Sambigioglio, C.; Marsden, S. P.; Blacker, A. J.; McGowan, P. C. Copper Catalysed Ullmann Type Chemistry: From Mechanistic Aspects to Modern Development. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43 (10), 3525–3550.
- (50) Tye, J. W.; Weng, Z.; Johns, A. M.; Incarvito, C. D.; Hartwig, J. F. Copper Complexes of Anionic Nitrogen Ligands in the Amidation and Imidation of Aryl Halides. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130 (30), 9971–9983.
- (51) Tye, J. W.; Weng, Z.; Giri, R.; Hartwig, J. F. Copper(I) Phenoxide Complexes in the Etherification of Aryl Halides. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2010**, 49 (12), 2185–2189.
- (52) Chen, C.; Weng, Z.; Hartwig, J. F. Synthesis of Copper(I) Thiolate Complexes in the Thioetherification of Aryl Halides. *Organometallics* **2012**, 31 (22), 8031–8037.
- (53) Malik, K.; Singh, S.; Basu, S.; Verma, A. Electrochemical Reduction of CO<sub>2</sub> for Synthesis of Green Fuel. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Energy and Environment*. Wiley Periodicals, Inc. July 1, 2017, p e244.
- (54) Aresta, M.; Dibenedetto, A. Utilisation of CO<sub>2</sub> as a Chemical Feedstock: Opportunities and Challenges. *Dalton Trans.* **2007**, No. 28, 2975–2992.
- (55) Jagadeesan, D.; Joshi, B.; Parameswaran, P. Chemical Utilisation of CO<sub>2</sub>: A Challenge for the Sustainable World. *Resonance* **2015**, 20 (2), 165–176.
- (56) Centi, G.; Quadrelli, E. A.; Perathoner, S. Catalysis for CO<sub>2</sub> Conversion: A Key Technology for Rapid Introduction of Renewable Energy in the Value Chain of Chemical Industries. *Energy and Environmental Science*. The Royal Society of Chemistry May 22, 2013, pp 1711–1731.
- (57) Chen, Z.; Du, S.; Zhang, J.; Wu, X. F. From “Gift” to Gift: Producing Organic Solvents from CO<sub>2</sub>. *Green Chem.* **2020**, 22 (23), 8169–8182.
- (58) Schneider, J.; Jia, H.; Muckerman, J. T.; Fujita, E. Thermodynamics and Kinetics of CO<sub>2</sub>, CO, and H<sup>+</sup> Binding to the Metal Centre of CO<sub>2</sub>reductioncatalysts. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41 (6), 2036–2051.
- (59) Matsubara, Y.; Grills, D. C.; Kuwahara, Y. Thermodynamic Aspects of Electrocatalytic CO<sub>2</sub> Reduction in Acetonitrile and with an Ionic Liquid as Solvent or Electrolyte. *ACS Catal.* **2015**, 5 (11), 6440–6452.
- (60) Kinzel, N. W.; Werlé, C.; Leitner, W. Transition Metal Complexes as Catalysts for the Electroconversion of CO<sub>2</sub>: An Organometallic Perspective. *Angewandte Chemie - International Edition*. Wiley-VCH Verlag May 17, 2021, pp 11628–11686.
- (61) Pegis, M. L.; Roberts, J. A. S.; Wasylenko, D. J.; Mader, E. A.; Appel, A. M.; Mayer, J. M. Standard Reduction Potentials for Oxygen and Carbon Dioxide Couples in

- Acetonitrile and N , N -Dimethylformamide. *Inorg. Chem.* **2015**, *54* (24), 11883–11888.
- (62) Fukuzumi, S.; Yamada, Y.; Suenobu, T.; Ohkubo, K.; Kotani, H. Catalytic Mechanisms of Hydrogen Evolution with Homogeneous and Heterogeneous Catalysts. *Energy Environ. Sci.* **2011**, *4* (8), 2754.
- (63) He, M.; Sun, Y.; Han, B. *Green Carbon Science: Efficient Carbon Resource Processing, Utilization, and Recycling towards Carbon Neutrality*, John Wiley & Sons, Ltd, 2022; Vol. 61, p e202112835.
- (64) Evans, G.; Smith, C. Biomass to Liquids Technology. *Compr. Renew. Energy* **2012**, *5*, 155–204.
- (65) Dibenedetto, A.; Angelini, A.; Stufano, P. Use of Carbon Dioxide as Feedstock for Chemicals and Fuels: Homogeneous and Heterogeneous Catalysis. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **2014**, *89* (3), 334–353.
- (66) Qiao, J.; Liu, Y.; Hong, F.; Zhang, J. A Review of Catalysts for the Electroreduction of Carbon Dioxide to Produce Low-Carbon Fuels. *Chemical Society Reviews*. The Royal Society of Chemistry December 16, 2014, pp 631–675.
- (67) Hasan, M. M. F.; Rossi, L. M.; Debecker, D. P.; Leonard, K. C.; Li, Z.; Makhubela, B. C. E.; Zhao, C.; Kleij, A. Can CO<sub>2</sub> and Renewable Carbon Be Primary Resources for Sustainable Fuels and Chemicals? *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2021**, *9* (37), 12427–12430.
- (68) Costentin, C.; Drouet, S.; Robert, M.; Savéant, J.-M. M. Turnover Numbers, Turnover Frequencies, and Overpotential in Molecular Catalysis of Electrochemical Reactions. Cyclic Voltammetry and Preparative-Scale Electrolysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (27), 11235–11242.
- (69) Rountree, E. S.; McCarthy, B. D.; Eisenhart, T. T.; Dempsey, J. L. Evaluation of Homogeneous Electrocatalysts by Cyclic Voltammetry. *Inorg. Chem.* **2014**, *53* (19), 9983–10002.
- (70) Appel, A. M.; Helm, M. L. Determining the Overpotential for a Molecular Electrocatalyst. *ACS Catal.* **2014**, *4* (2), 630–633.
- (71) Costentin, C.; Savéant, J.-M. Multielectron, Multistep Molecular Catalysis of Electrochemical Reactions: Benchmarking of Homogeneous Catalysts. *ChemElectroChem* **2014**, *1* (7), 1226–1236.
- (72) Jeoung, J.-H.; Dobbek, H. Ni, Fe-Containing Carbon Monoxide Dehydrogenases. *Handb. Met.* **2007**.
- (73) Zhang, B.; Hemann, C. F.; Hille, R. Kinetic and Spectroscopic Studies of the Molybdenum-Copper CO Dehydrogenase from *Oligotropha Carboxidovorans*. *J. Biol. Chem.* **2010**, *285* (17), 12571–12578.
- (74) Mondal, B.; Song, J.; Neese, F.; Ye, S. Bio-Inspired Mechanistic Insights into CO<sub>2</sub> Reduction. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2015**, *25*, 103–109.
- (75) Gong, W.; Hao, B.; Wei, Z.; Ferguson, D. J.; Tallant, T.; Krzycki, J. A.; Chan, M. K. Structure of the A<sub>2</sub> Ni-Dependent CO Dehydrogenase Component of the Methanosarcina *Barkeri* Acetyl-CoA Decarbonylase/Synthase Complex. *Proc. Natl.*

- Acad. Sci. U. S. A.* **2008**, *105* (28), 9558–9563.
- (76) Chabolla, S. A.; Yang, J. Y. For CO<sub>2</sub> Reduction, Hydrogen-Bond Donors Do the Trick. *ACS Cent. Sci.* **2018**, *4* (3), 315–317.
- (77) Bourrez, M.; Molton, F.; Chardon-Noblat, S.; Deronzier, A. [Mn(Bipyridyl)(CO)<sub>3</sub>Br]: An Abundant Metal Carbonyl Complex as Efficient Electrocatalyst for CO<sub>2</sub> Reduction. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2011**, *50* (42), 9903–9906.
- (78) Konrad, S.; Bolte, M.; Näther, C.; Lüning, U. Chiral 1,10-Phenanthroline-Bridged Calix[6]Arenes. *European J. Org. Chem.* **2006**, No. 20, 4717–4730.
- (79) Nakamoto, K. *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2008.
- (80) Addison, A. W.; Rao, T. N.; Reedijk, J.; Van Rijn, J.; Verschoor, G. C. Synthesis, Structure, and Spectroscopic Properties of Copper(II) Compounds Containing Nitrogen-Sulphur Donor Ligands; the Crystal and Molecular Structure of Aqua[1,7-Bis(N-Methylbenzimidazol-2'-yl)-2,6-Dithiaheptane]Copper(II) Perchlorate. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1984**, No. 7, 1349–1356.
- (81) Cody, J.; Dennison, J.; Gilmore, J.; VanDerveer, D. G.; Henary, M. M.; Gabrielli, A.; Sherrill, C. D.; Zhang, Y.; Pan, C. P.; Burda, C.; et al. X-Ray Structures, Photophysical Characterization, and Computational Analysis of Geometrically Constrained Copper(I)-Phenanthroline Complexes. *Inorg. Chem.* **2003**, *42* (16), 4918–4929.
- (82) Gutsche, C. D. *Calixarenes Revisited*; Royal Society of Chemistry, 1998.
- (83) Batsanov, S. S. Van Der Waals Radii of Elements. *Inorg. Mater.* **2001**, *37* (9), 871–885.
- (84) Nag, S.; Banerjee, K.; Datta, D. Estimation of the van Der Waals Radii of the D-Block Elements Using the Concept of Bond Valence. *New J. Chem.* **2007**, *31* (6), 832–834.
- (85) Ullmann, F.; Bielecki, J. Ueber Synthesen in Der Biphenylreihe. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1901**, *34* (2), 2174–2185.
- (86) Goldberg, I. Ueber Phenylirungen Bei Gegenwart von Kupfer Als Katalysator. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1906**, *39* (2), 1691–1692.
- (87) William Robert Hardy Hurlley, B. CCXLIV.—Replacement of Halogen in Orthobromo-Benzoic Acid. *J. Chem. Soc.* **1929**, *0* (0), 1870–1873.
- (88) Giri, R.; Hartwig, J. F. Cu(I)-Amido Complexes in the Ullmann Reaction: Reactions of Cu(I)-Amido Complexes with Iodoarenes with and without Autocatalysis by CuI. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (45), 15860–15863.
- (89) Weng, Z.; He, W.; Chen, C.; Lee, R.; Tan, D.; Lai, Z.; Kong, D.; Yuan, Y.; Huang, K. W. An Air-Stable Copper Reagent for Nucleophilic Trifluoromethylthiolation of Aryl Halides. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2013**, *52* (5), 1548–1552.
- (90) Zenkina, O. V.; Karton, A.; Shimon, L. J. W.; Martin, J. M. L.; Van Der Boom, M. E. A Coordination Controlled Aryl-Halide Oxidative Addition to Platinum. *Chem. – A Eur. J.* **2009**, *15* (39), 10025–10028.

- (91) Krishnan, C. V.; Creutz, C.; Schwarz, H. A.; Sutin, N. Reduction Potentials for 2,2'-Bipyridine and 1,10-Phenanthroline Couples in Aqueous Solutions. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105* (17), 5617–5623.
- (92) Yi, H.; Jutand, A.; Lei, A. Evidence for the Interaction between T<sub>Bu</sub>OK and 1,10-Phenanthroline to Form the 1,10-Phenanthroline Radical Anion: A Key Step for the Activation of Aryl Bromides by Electron Transfer. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (3), 545–548.
- (93) Francke, R.; Schille, B.; Roemelt, M. Homogeneously Catalyzed Electroreduction of Carbon Dioxide - Methods, Mechanisms, and Catalysts. *Chem. Rev.* **2018**, *118* (9), 4631–4701.
- (94) Boutin, E.; Robert, M. Molecular Electrochemical Reduction of CO<sub>2</sub> beyond Two Electrons. *Trends Chem.* **2021**, *3*, 359–372.

## Anexos

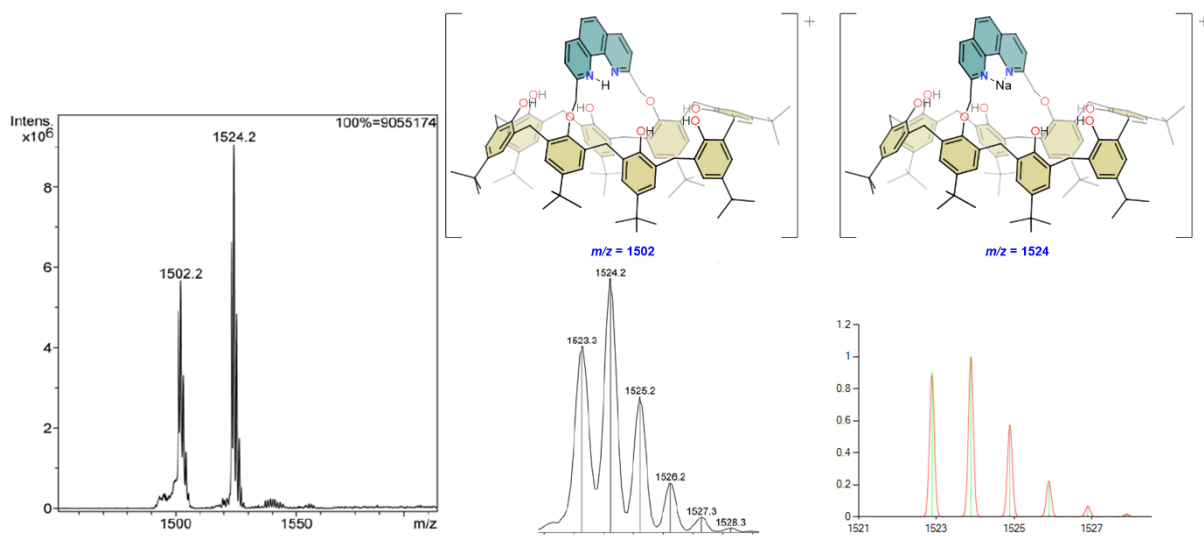


Figura A 1. Espectro de ESI-MS de  $L^{1,5}$  y el patrón isotópico calculado del pico  $m/z = 1524$ .

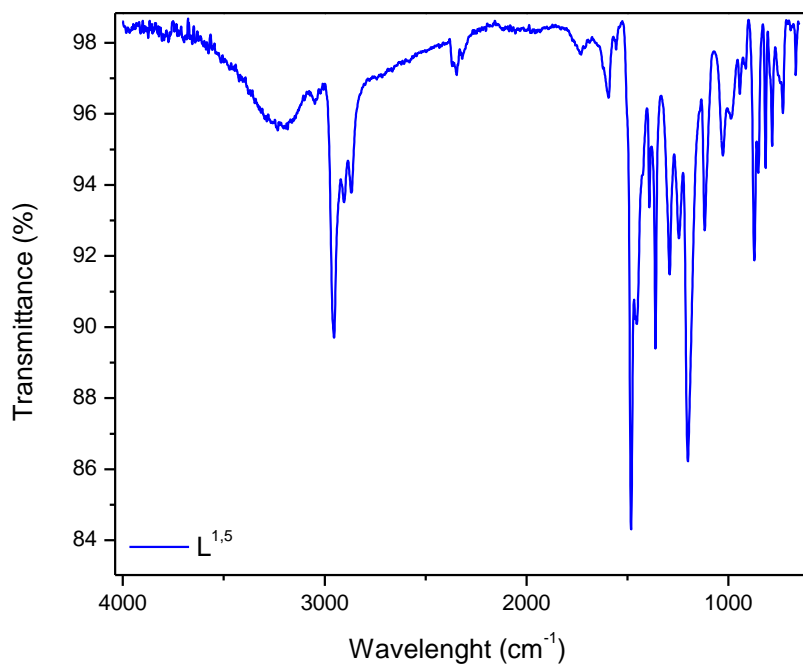


Figura A 2. Espectro de IR-ATR de  $L^{1,5}$ .

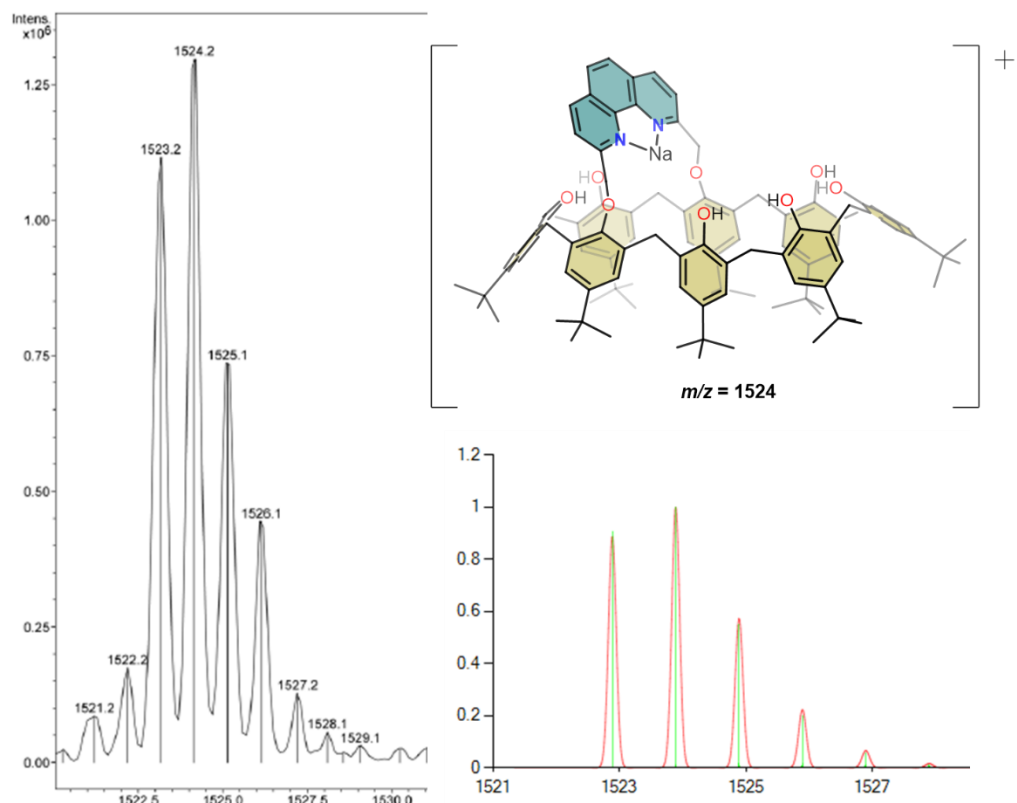


Figura A 3. Espectro ESI-MS de  $L^{1,4}$  y el patrón isotópico calculado del pico  $m/z = 1524$ .

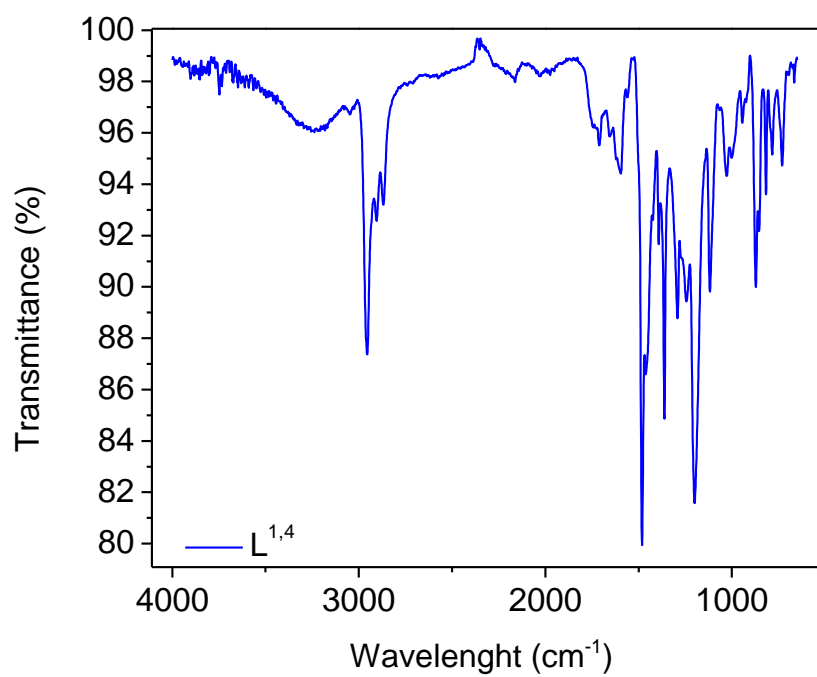


Figura A 4. Espectro de IR-ATR de L<sup>1,4</sup>.

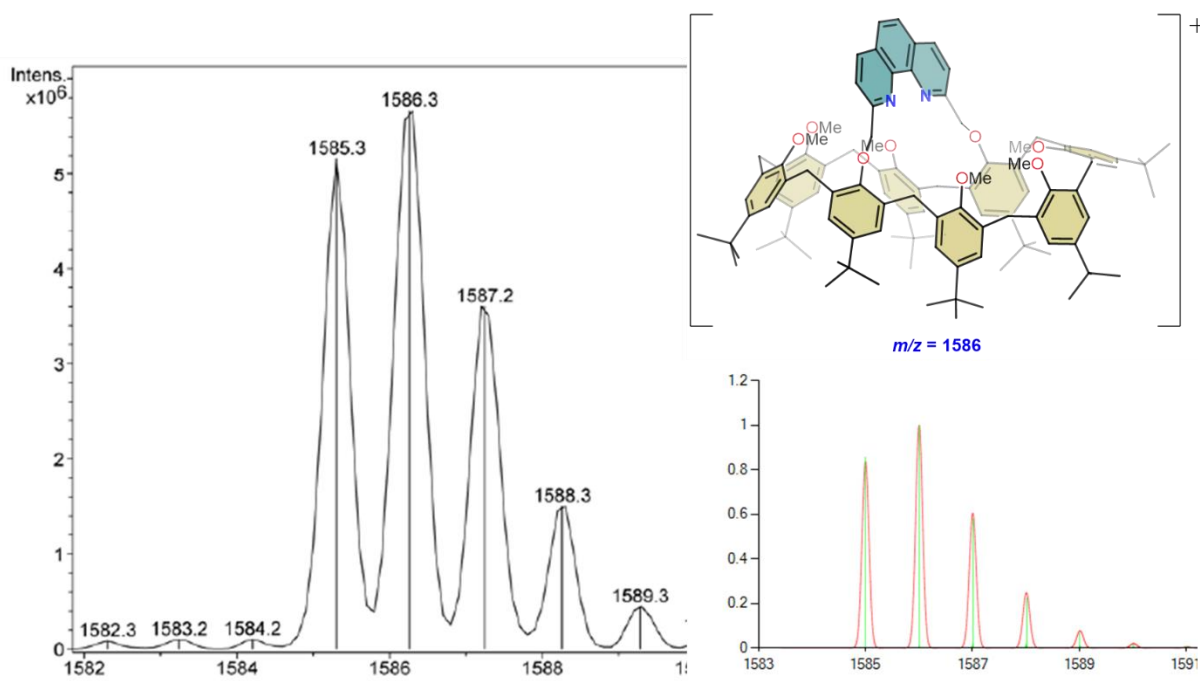


Figura A 5. Espectro ESI-MS de L<sup>1,5-Me</sup> y el patrón isotópico calculado del pico  $m/z = 1586$ .

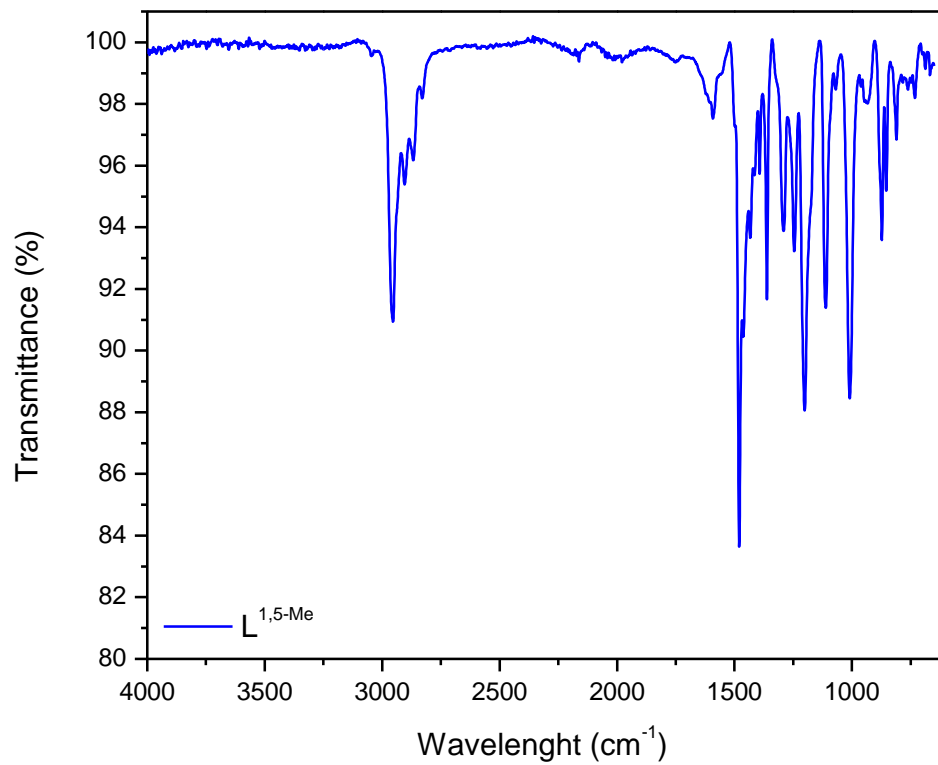


Figura A 6. Espectro de IR-ATR L<sup>1,5</sup>-Me.



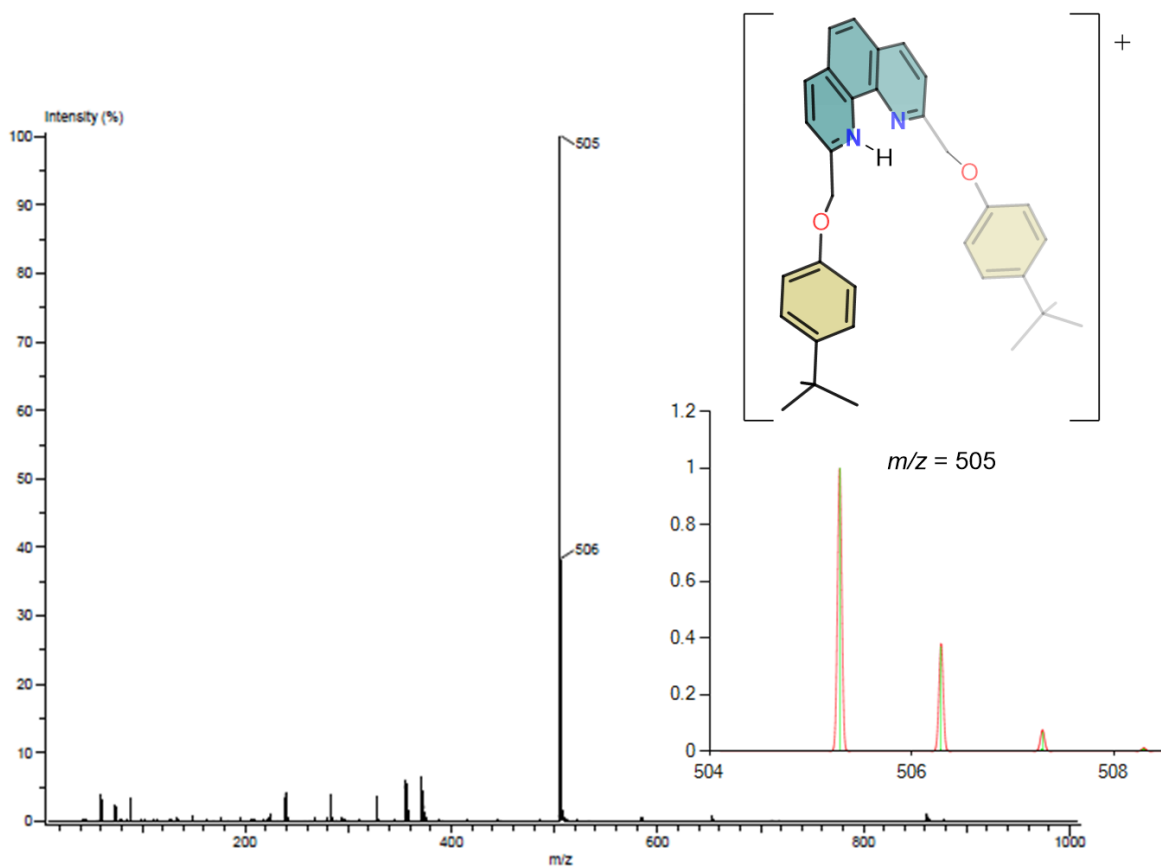


Figura A 7. Espectro DART-MS de  $L^{BtP}$  y el patrón isotópico calculado del pico  $m/z = 505$ .

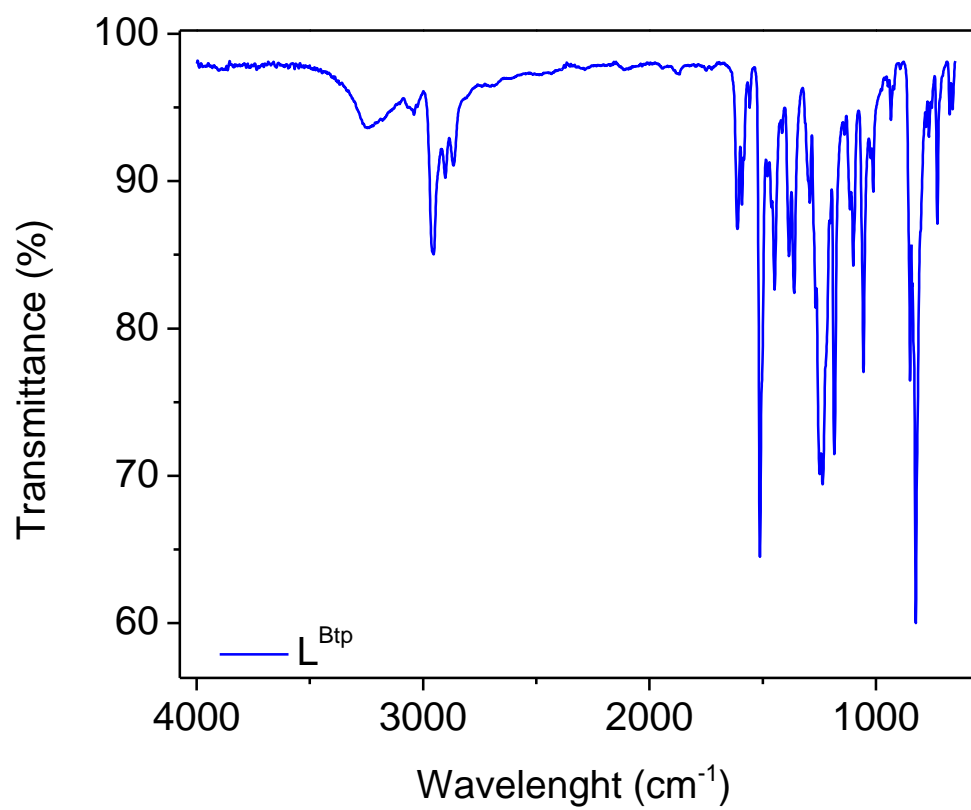


Figura A 8. Espectro de IR-ATR de L<sup>Btp</sup>.

CuI(L1,4)

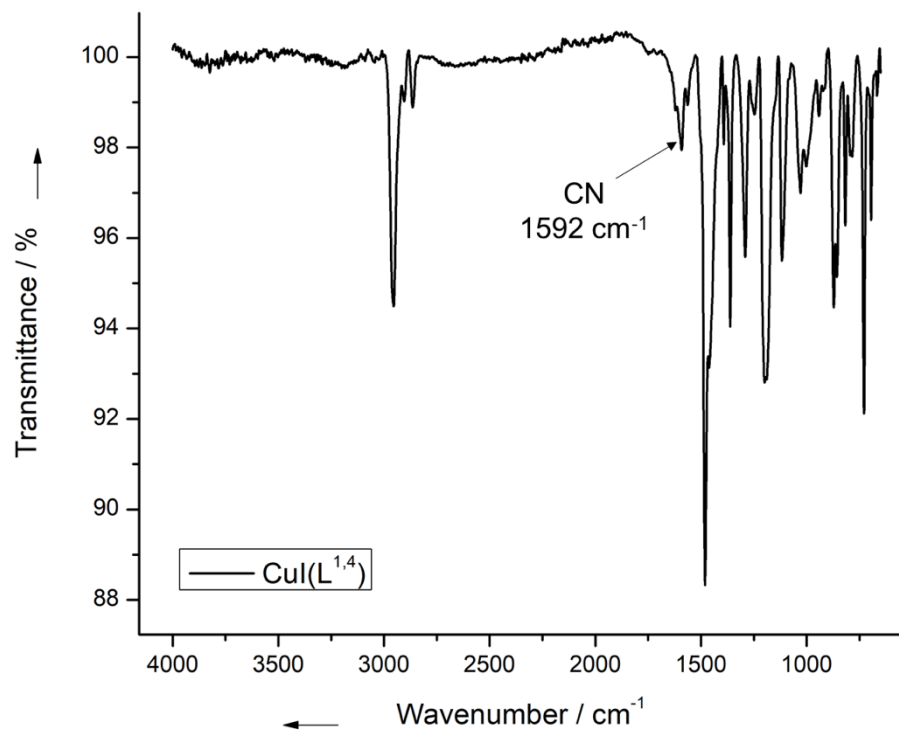


Figura A 9. Espectro IR-ATR de CuI(L1,4).

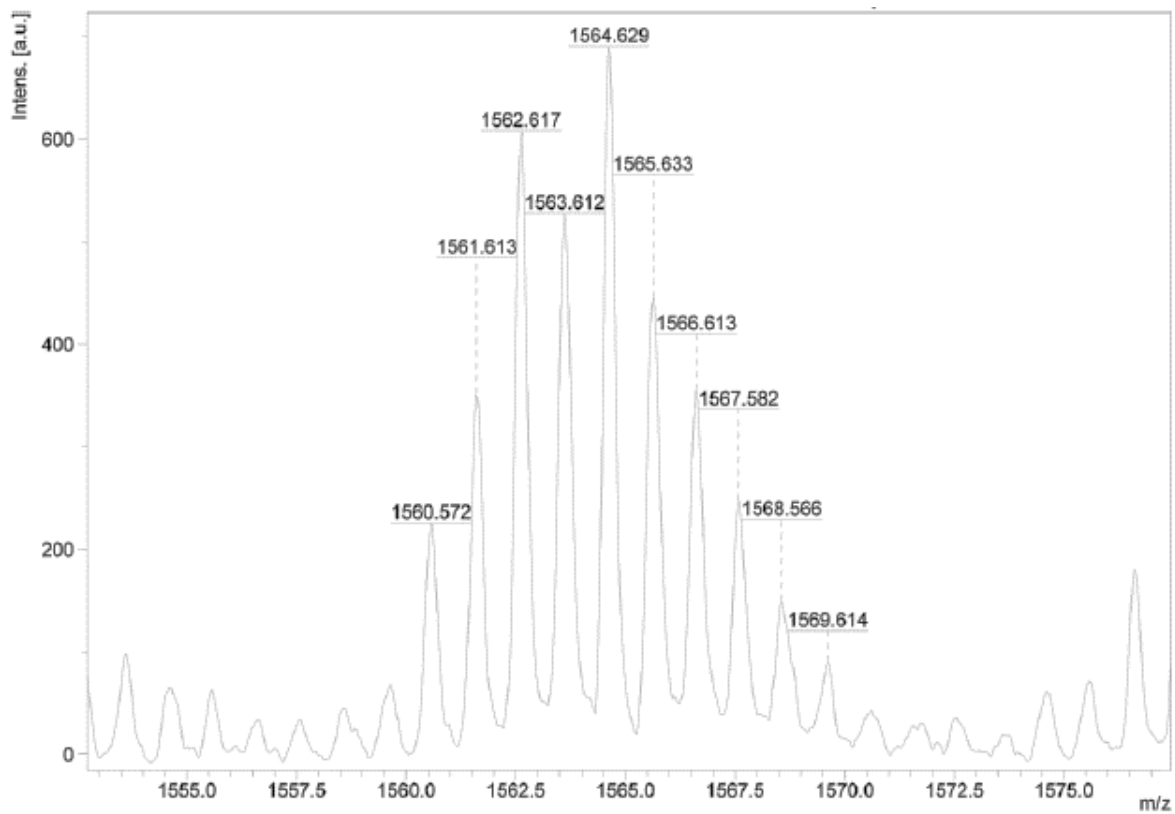


Figura A 10. Espectro de masas MALDI-TOF del ion  $[\text{Cu}(\text{L1,4})]^+$ .

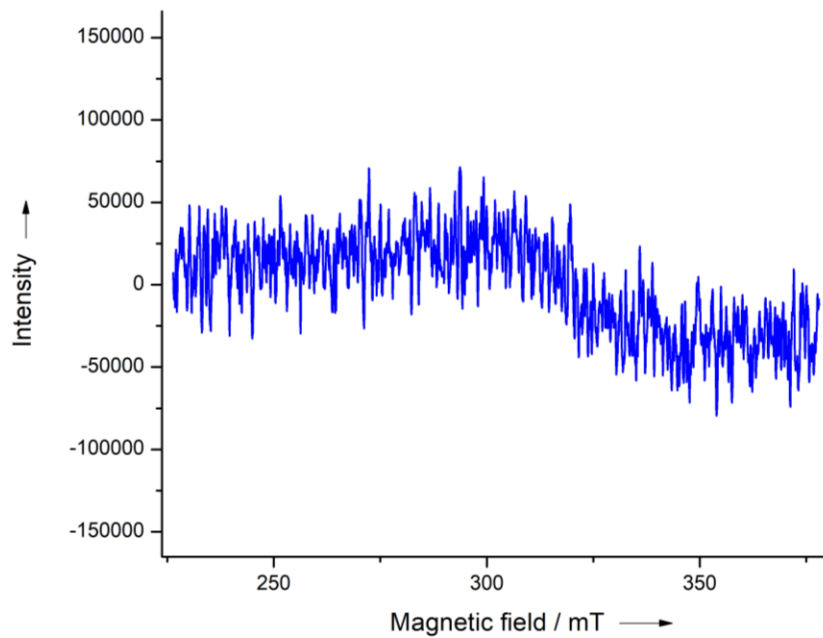


Figura A 11. Espectro de EPR de  $\text{CuI}(\text{L1,4})$ .

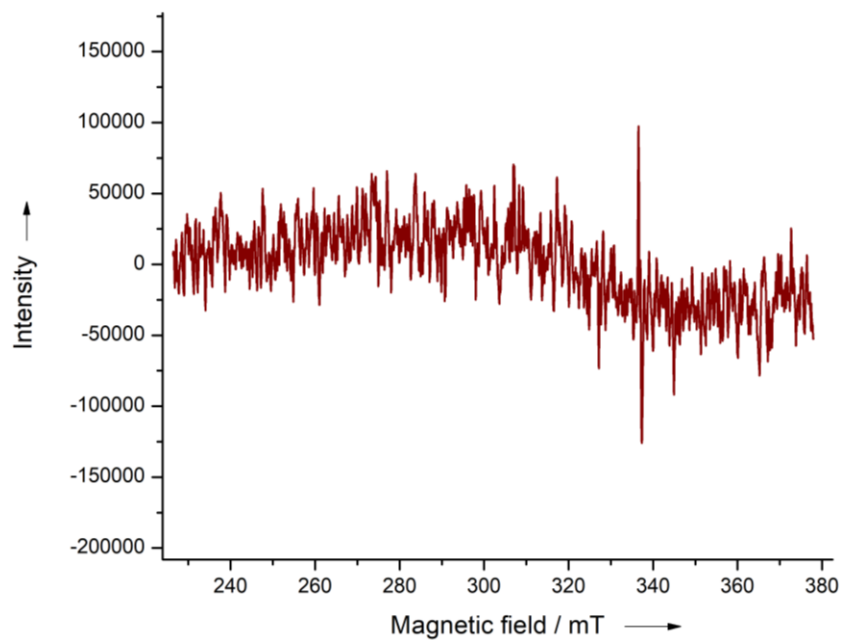


Figura A 12. Espectro de EPR de **Cu(L<sup>1.4</sup>)** después de exponerse al aire por varios días.

Tabla A 1. Datos cristalográficos de [Cu(L<sup>1,4</sup>-H)-2CH<sub>3</sub>CN].

<i>[Cu(L<sup>1,4</sup>-H)-2CH<sub>3</sub>CN]</i>	
Formula empírica	C <sub>110</sub> H <sub>131</sub> Cu N <sub>6</sub> O <sub>8</sub>
Peso molecular	1728.74
Temperatura	170(2) K
Longitud de onda (Å)	0.71073
Sistema cristalino	Triclinico
Grupo espacial	<i>P</i> -1
Dimensiones de la celda unitaria (Å)	a = 19.151(3); α = 101.152(11)° b = 19.238(2) Å; β = 109.114(13)° c = 20.013(3) Å; γ = 97.228(11)°
Volumen	6691.4(17) Å <sup>3</sup>
Z	2
Densidad	0.858 Mg/m <sup>3</sup>
Coefficiente de	0.206 mm <sup>-1</sup>
F(000)	1852
Tamaño del cristal	0.290 x 0.230 x 0.120 mm <sup>3</sup>
Ángulo theta en el	3.450 to 25.350°
Parámetros hkl	-23<=h<=22, -23<=k<=23, -24<=l<=24
Reflexiones	61714
Reflexiones	24351 [R(int) = 0.2146]
Porcentaje completado	99.4 %
Método de	Full-matrix least-squares on <i>F</i> <sup>2</sup>
Datos / restricciones	24351 / 901 / 906
Goodness-of-fit on	0.875
Índices finales R	R1 = 0.1553, wR2 = 0.3266
Índices R (todos los	R1 = 0.3139, wR2 = 0.3739
Largest diff. peak	0.422 and -0.327 e.Å <sup>-3</sup>

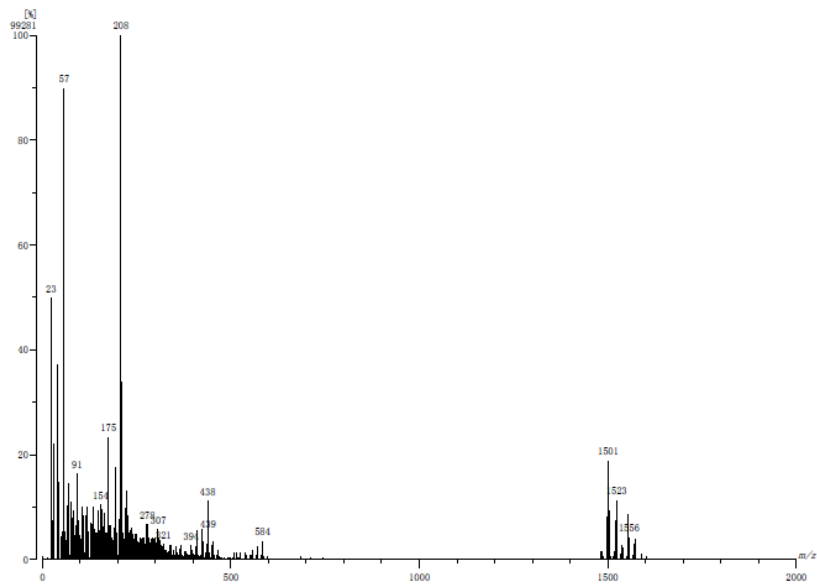


Figura A 13. Espectro de MS-FAB<sup>+</sup> de MnL<sup>1,5</sup>.

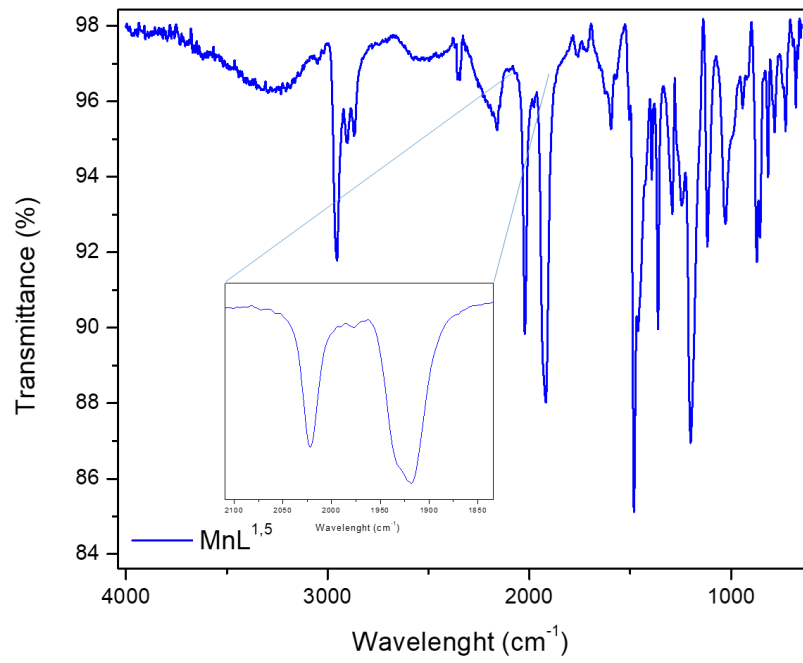


Figura A 14. Espectro de IR-ATR de MnL<sup>1,5</sup>.

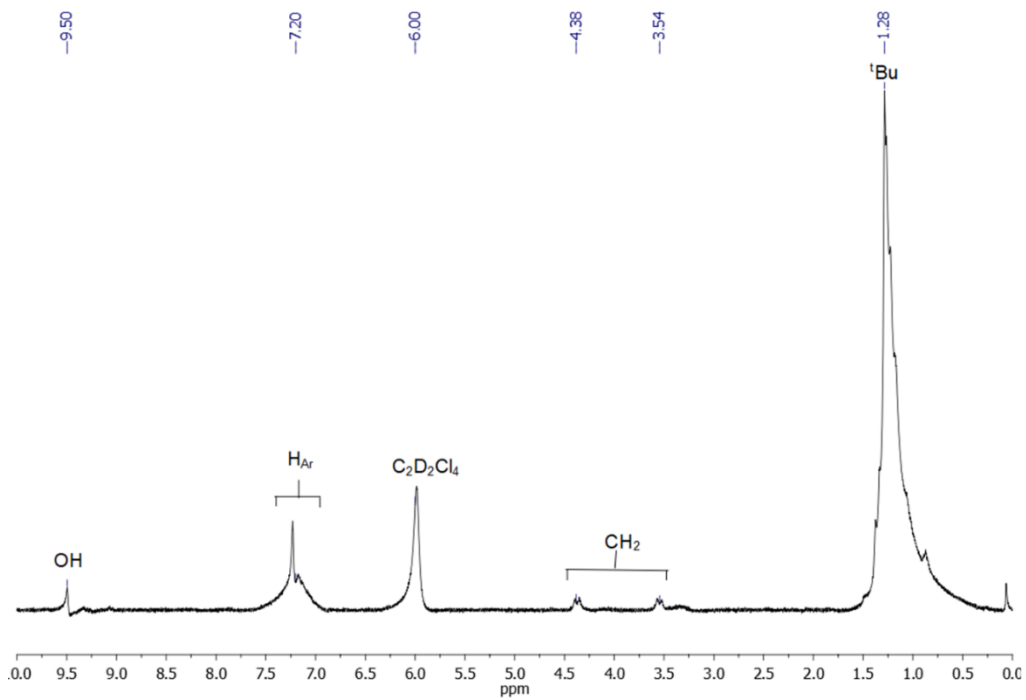


Figura A 15. Espectro de RMN de 1H de **MnL**<sup>1,5</sup> en C<sub>2</sub>D<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub> a temperatura ambiente.

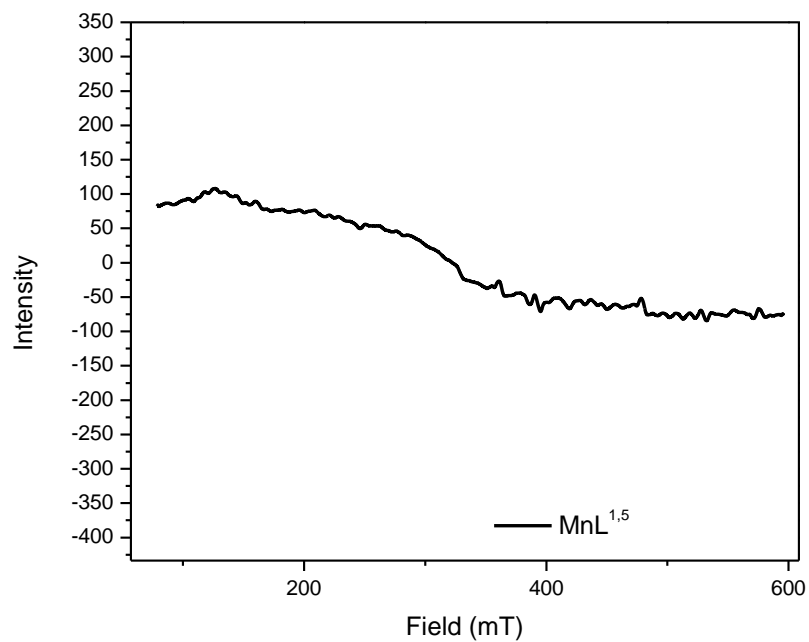


Figura A 16. Espectro de EPR de **MnL**<sup>1,5</sup> en tolueno a 77K.



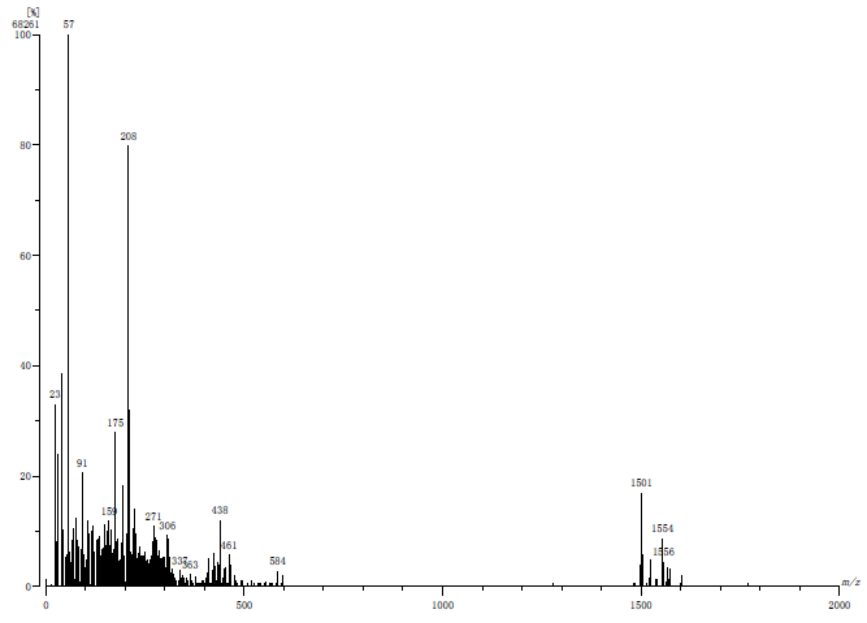


Figura A 17. Espectro de MS-FAB<sup>+</sup> de MnL<sup>1,4</sup>.

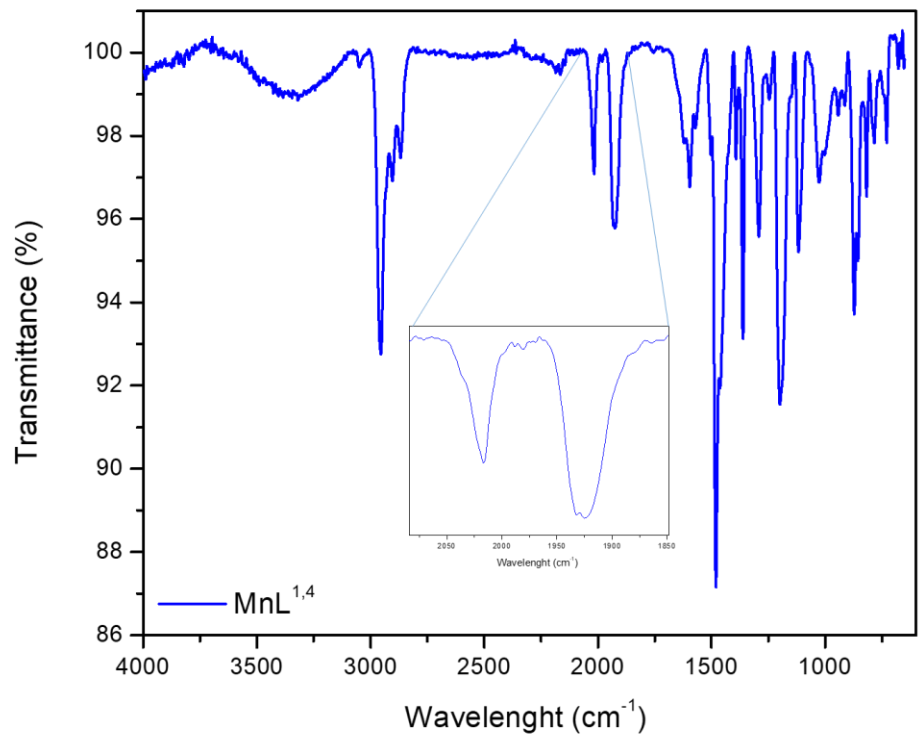


Figura A 18. Espectro de IR-ATR de MnL<sup>1,4</sup>.

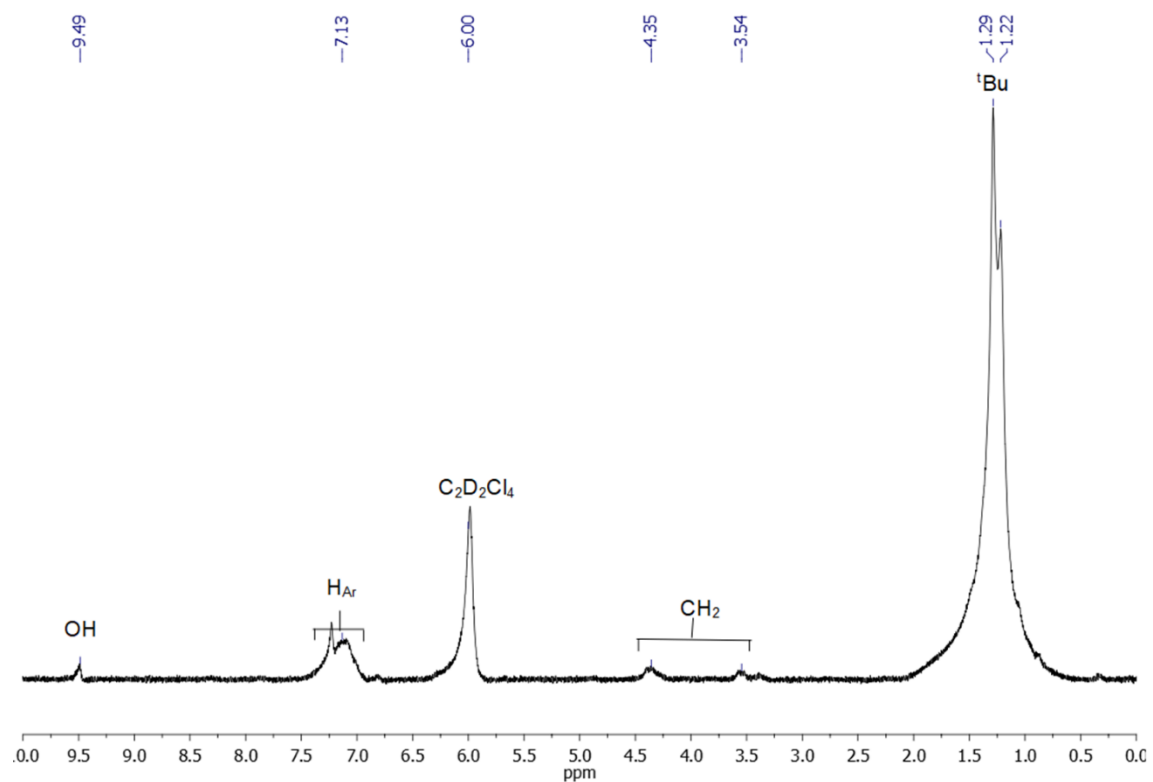


Figura A 19. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de  $\text{MnL}^{1,4}$  en  $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$  a temperatura ambiente.

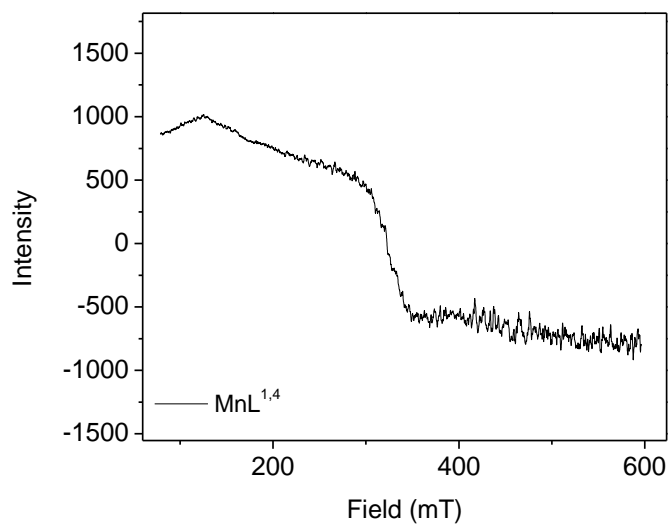


Figura A 20. Espectro de EPR de  $\text{MnL}^{1,4}$ .

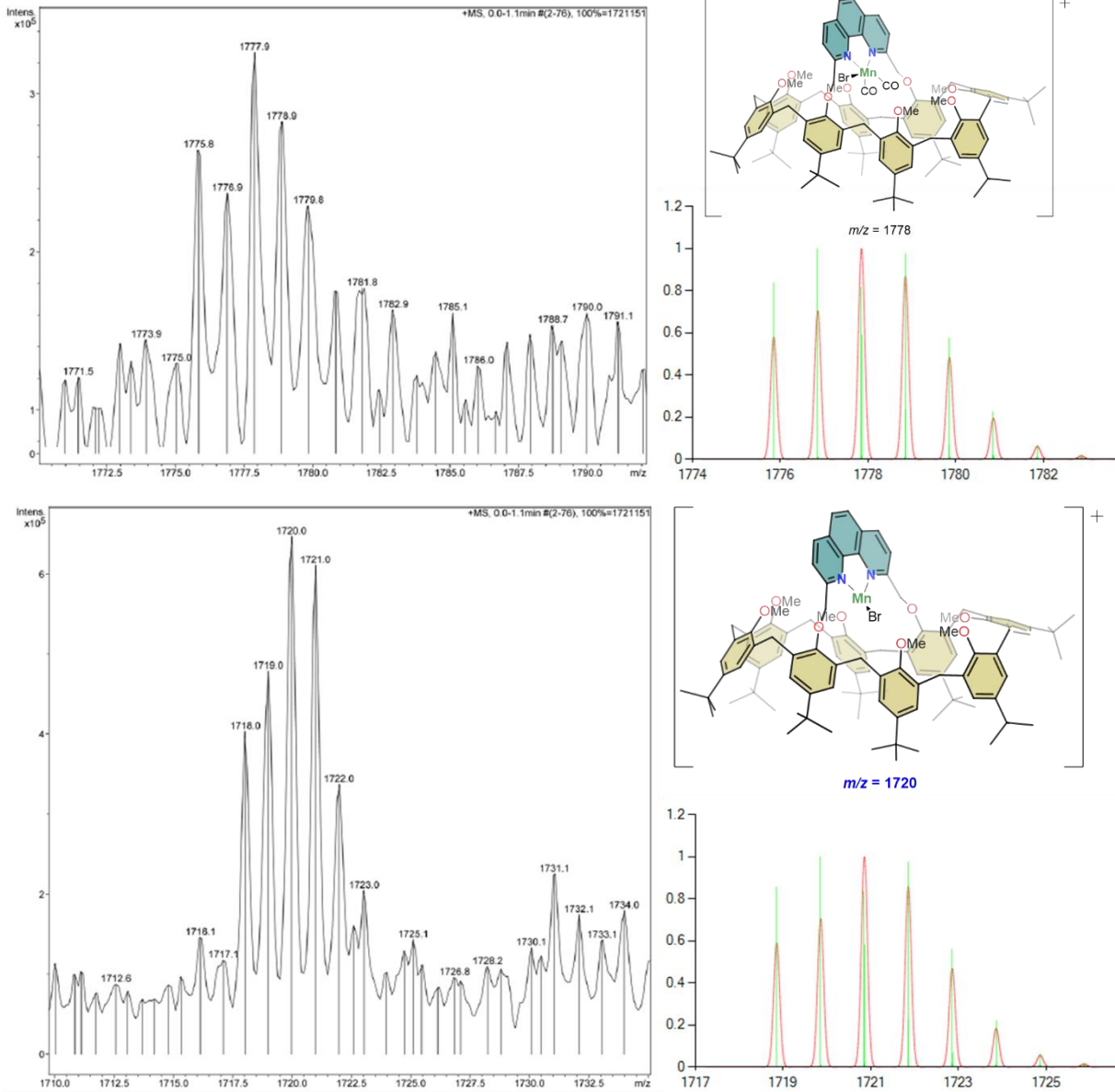


Figura A 21. Espectros de ESI-MS de **MnL<sup>1,5</sup>-Me** y el patrón isotópico del pico en  $m/z = 1586$  (arriba) y  $1720$  (abajo)

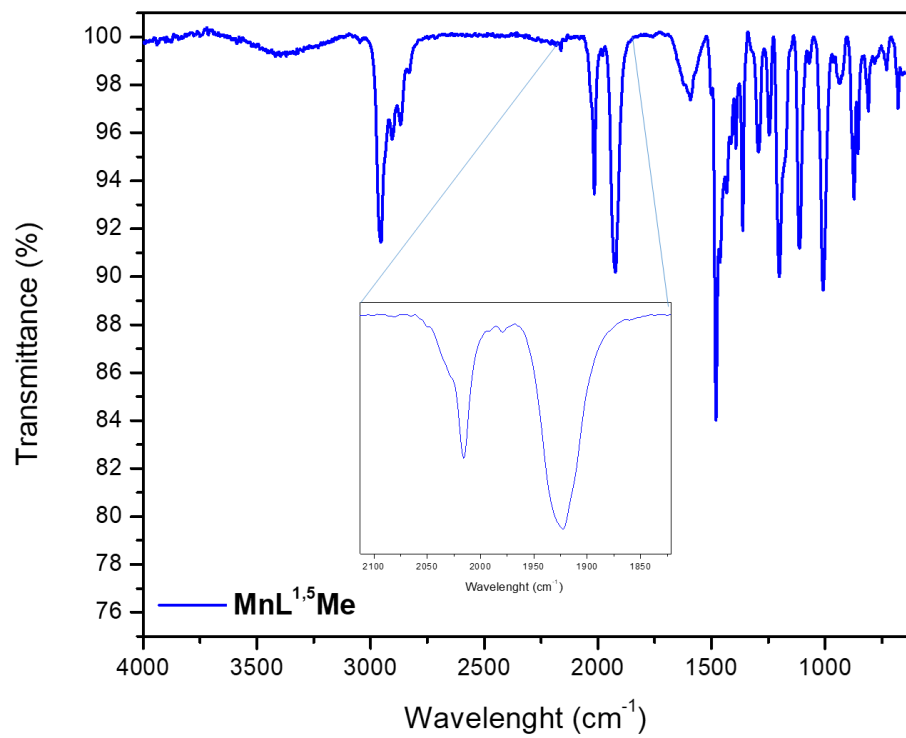


Figura A 22. Espectro de IR-ATR de MnL<sup>1,5</sup>-Me.

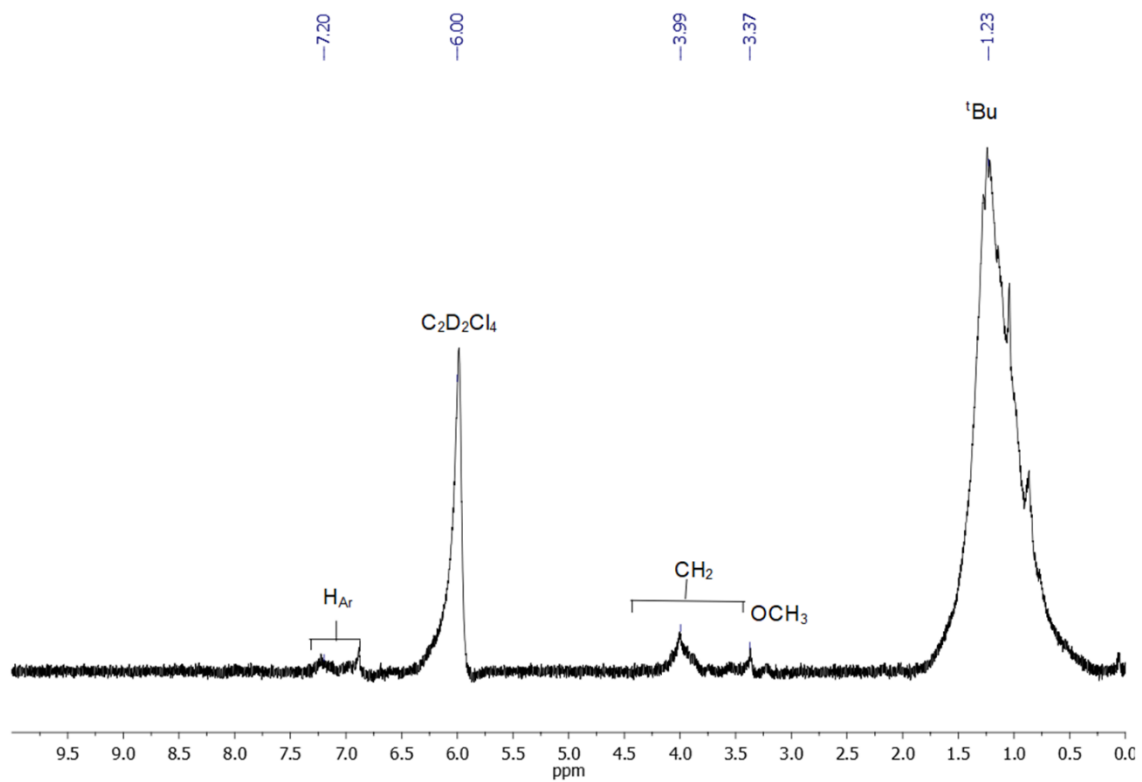


Figura A 23. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de  $\text{MnL}^{1,5-\text{Me}}$  en  $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$  a temperatura ambiente.

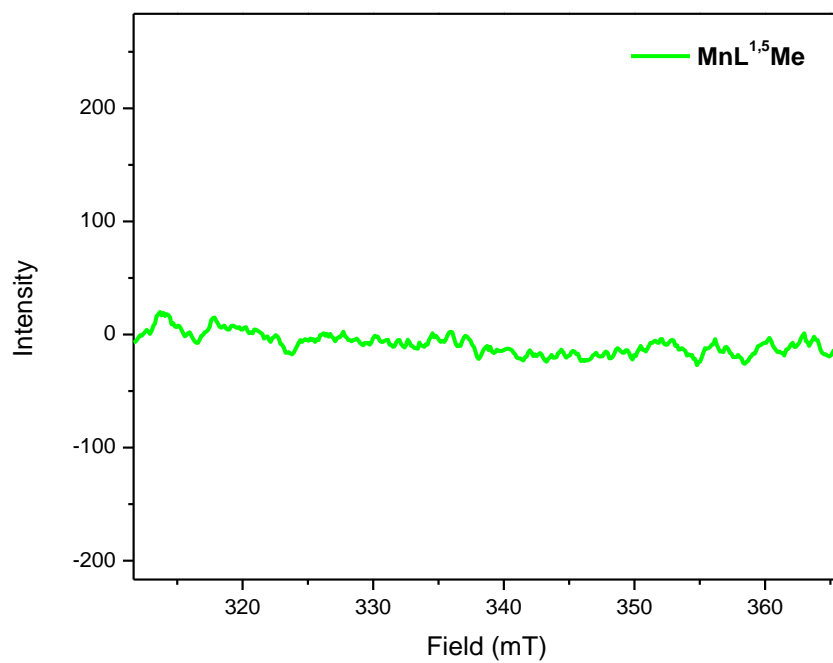


Figura A 24. Espectro de EPR de  $\text{MnL}^{1,5-\text{Me}}$  en tolueno a 77K.

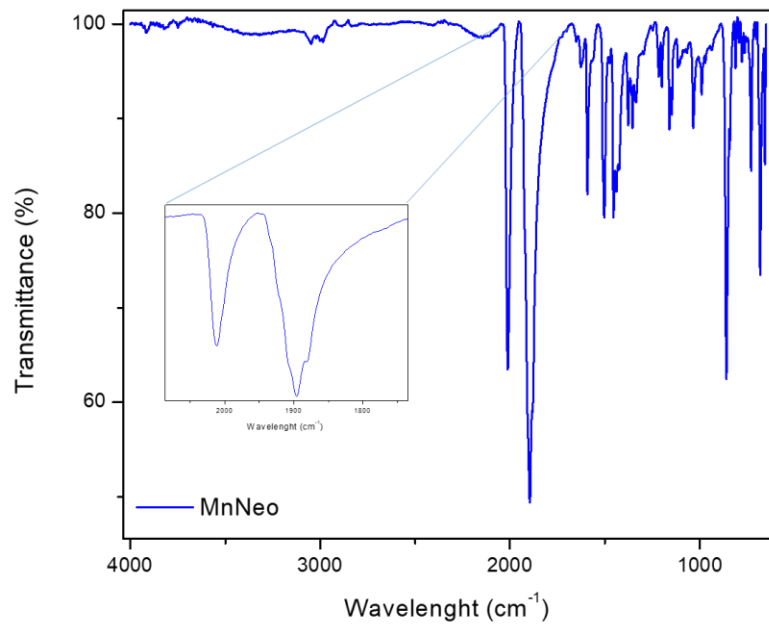


Figura A 25. Espectro IR-ATR de **MnNeo**.

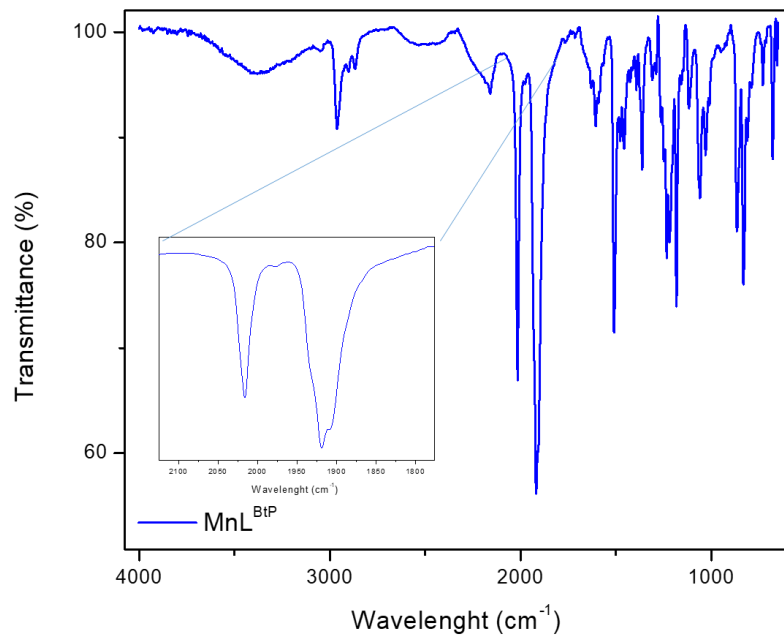


Figura A 26. Espectro IR-ATR de **MnL<sup>BtP</sup>**.

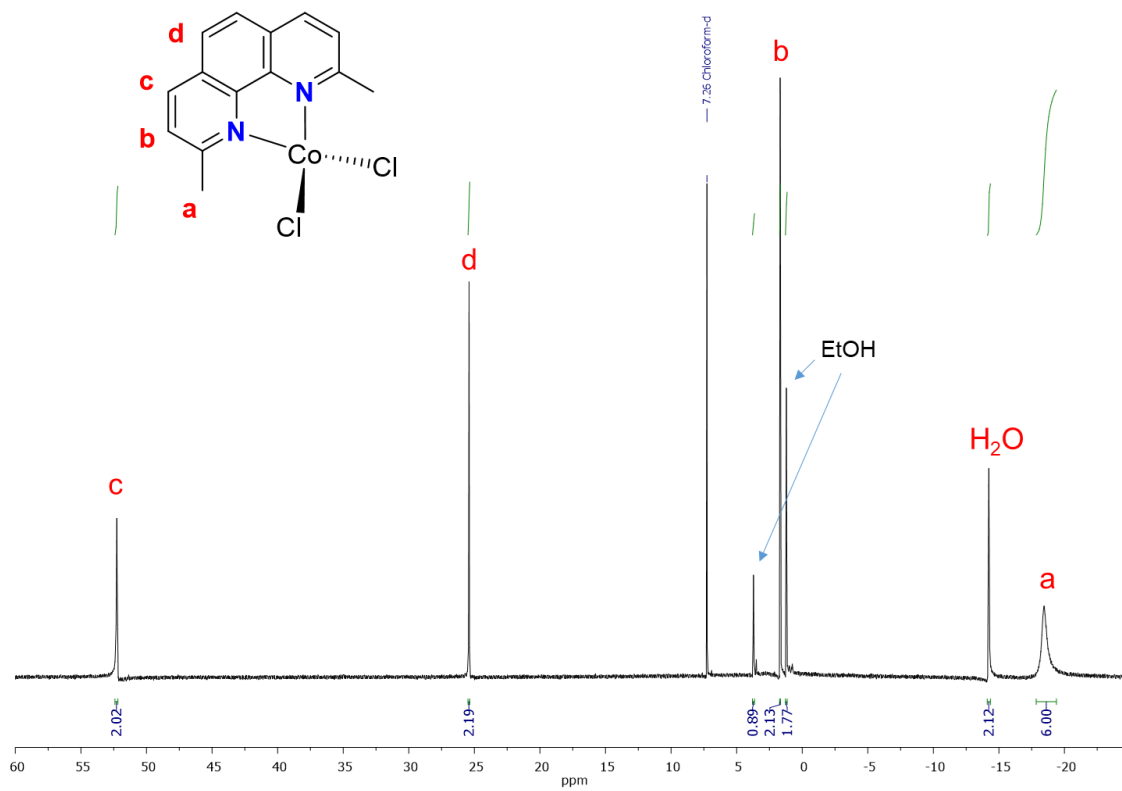


Figura A 27. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H de CoNeo.

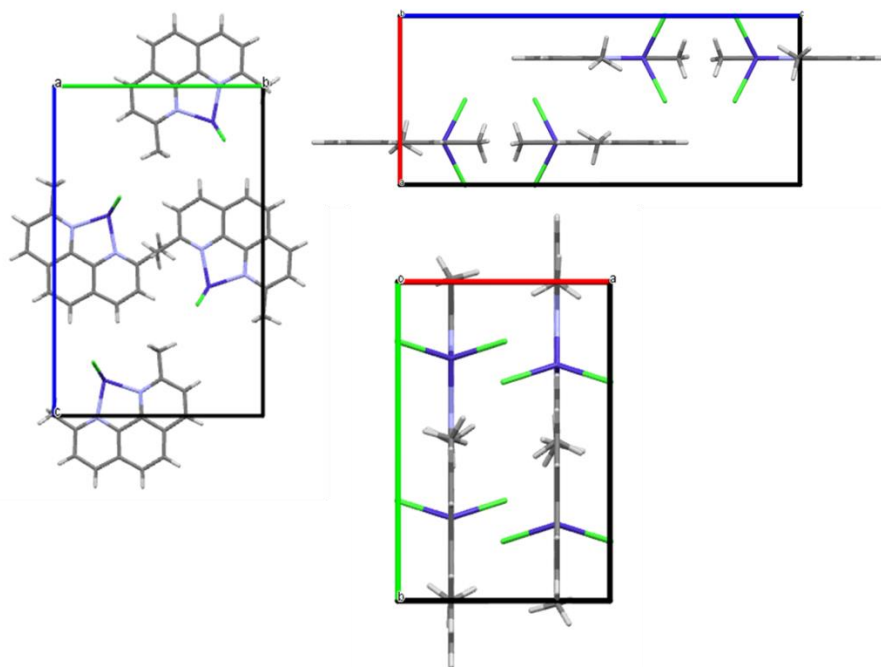


Figura A 28. Celda unitaria de CoNeo con la perspectiva de a, b y c.

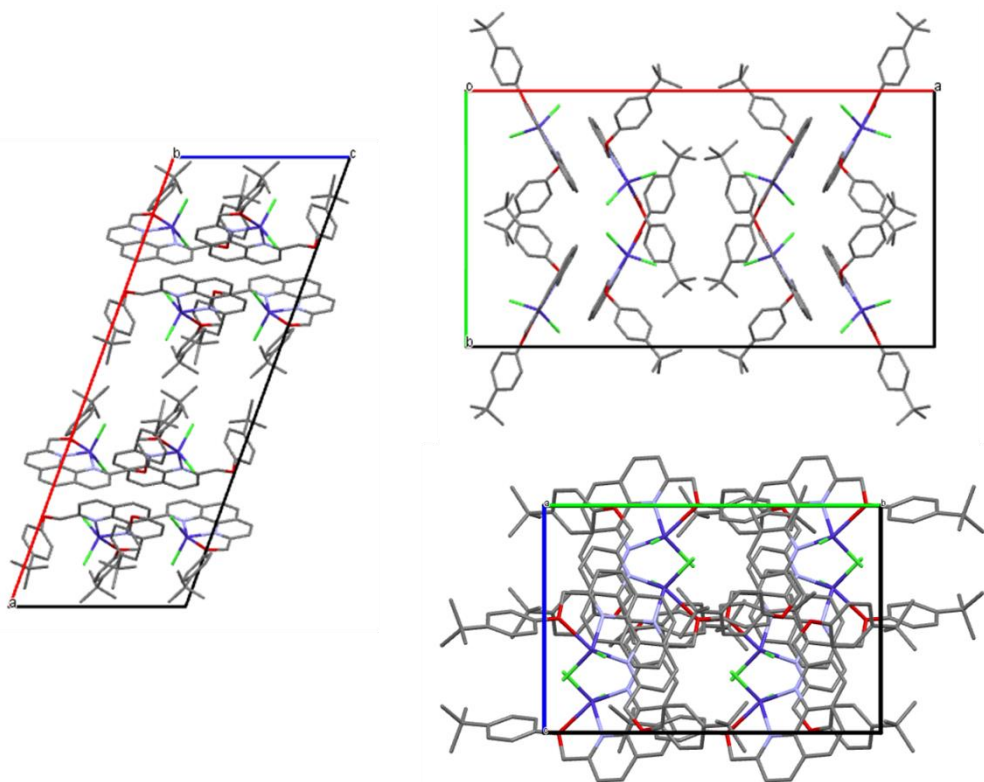


Figura A 29. Celda unitaria de  $\text{Co}^{\text{L}^{\text{Btp}}}$  con la perspectiva de a, b y c.



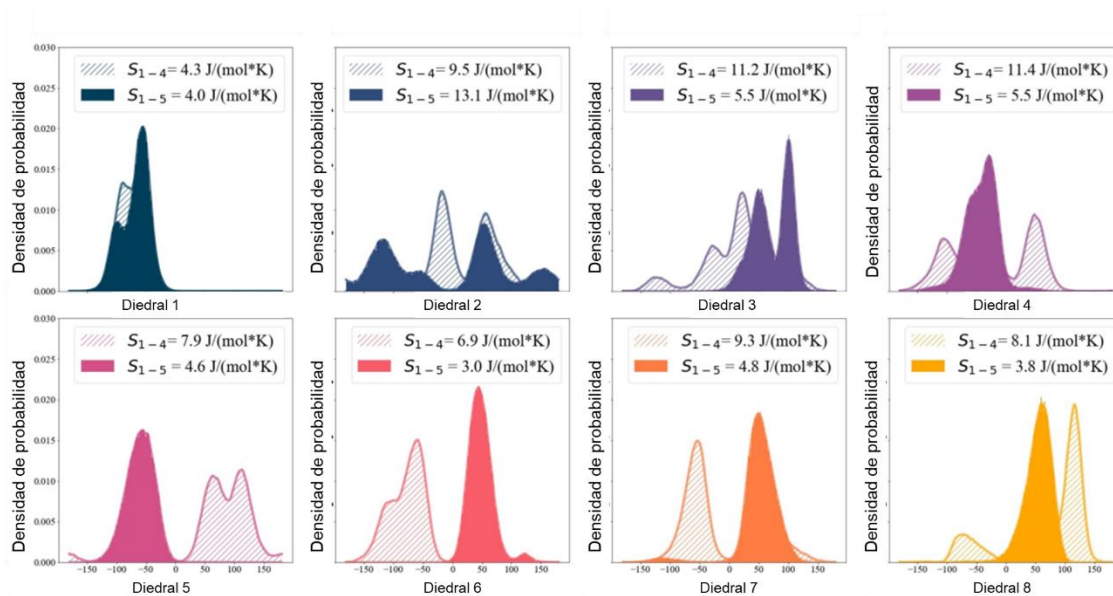
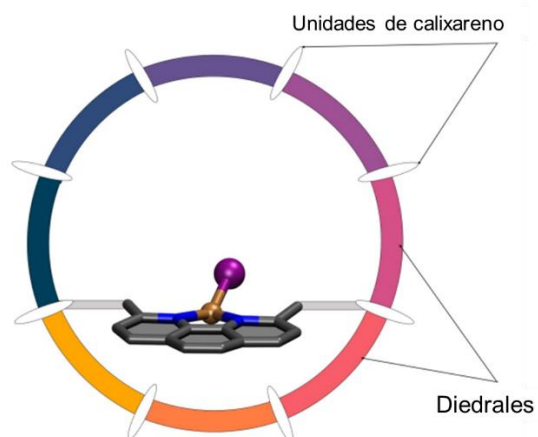


Figura A 30. Representación de las posiciones de los ángulos diedros de **Cu(L<sup>1,4</sup>)** (arriba). Entropía diedral estimada del área bajo la curva de **Cu(L<sup>1,4</sup>)** (color sólido) y **Cu(L<sup>1,5</sup>)** (líneas) observada durante las simulaciones aMD.

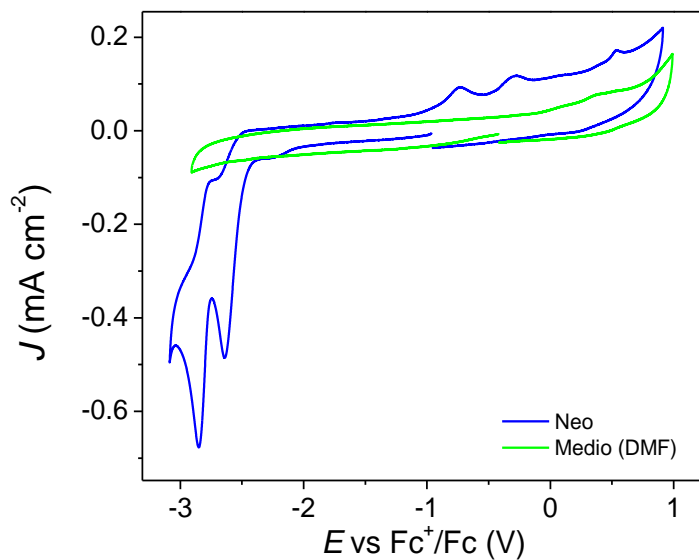


Figura A 31. Voltamperograma de **Neo** en atmósfera de argón, en DMF con  $\text{Bu}_4\text{PF}_6$   $0.1 \text{ mol L}^{-1}$  como electrolito soporte. Velocidad de barrido  $0.1 \text{ V s}^{-1}$ . Sentido catódico.

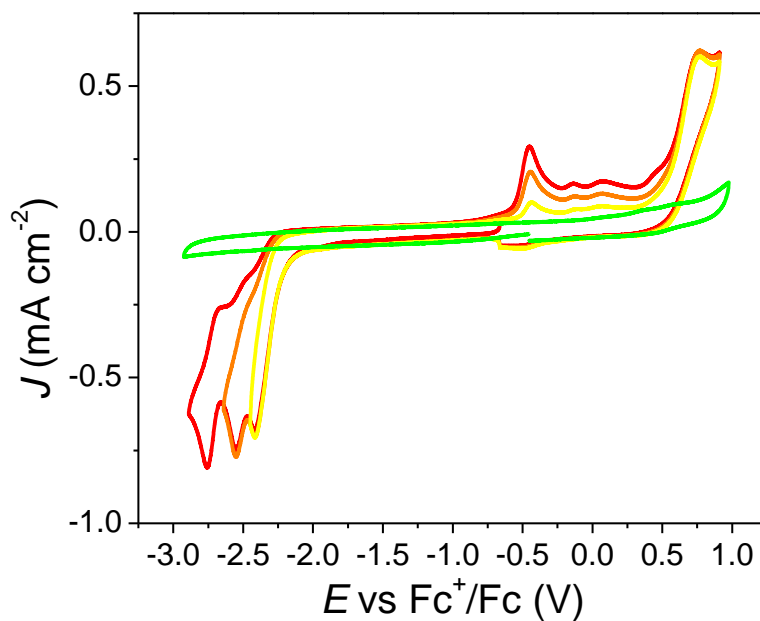


Figura A 32. Voltamperograma de **L<sup>Bᵗᵖ</sup>** en atmósfera de argón, en DMF con  $\text{Bu}_4\text{PF}_6$   $0.1 \text{ mol L}^{-1}$  como electrolito soporte. Velocidad de barrido  $0.1 \text{ V s}^{-1}$ . Sentido catódico.

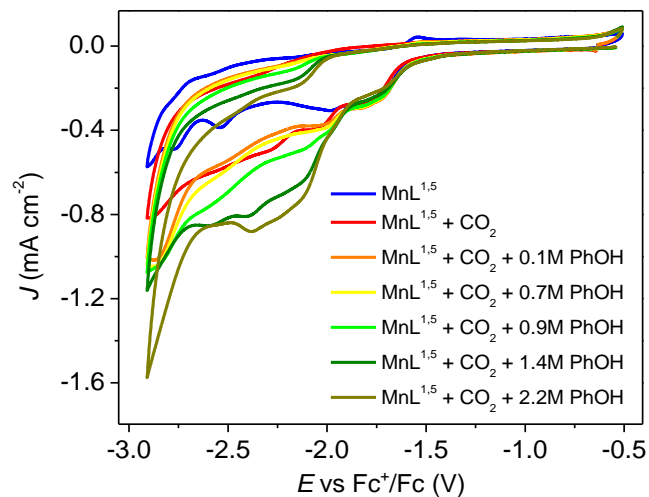


Figura A 33. Voltamperogramas de **MnL<sup>1,5</sup>** en atmósfera de CO<sub>2</sub> y fenol. en DMF con Bu<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> 0.1 mol L<sup>-1</sup> como electrolito soporte. Velocidad de barrido 0.1 V s<sup>-1</sup>. Sentido catódico.

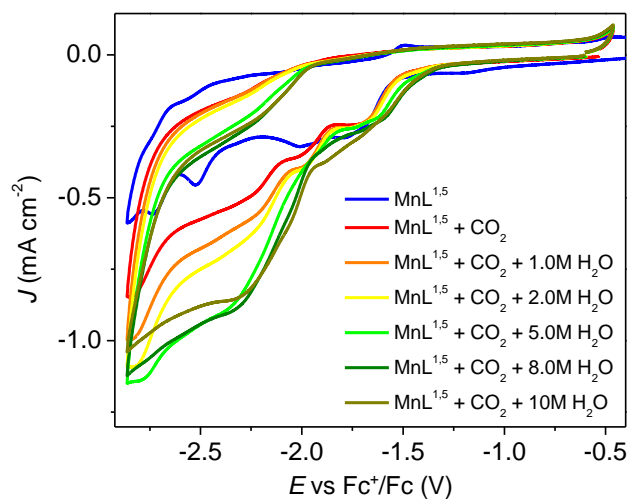


Figura A 34. Voltamperogramas de **MnL<sup>1,5</sup>** en atmósfera de CO<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O. en DMF con Bu<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> 0.1 mol L<sup>-1</sup> como electrolito soporte. Velocidad de barrido 0.1 V s<sup>-1</sup>. Sentido catódico.

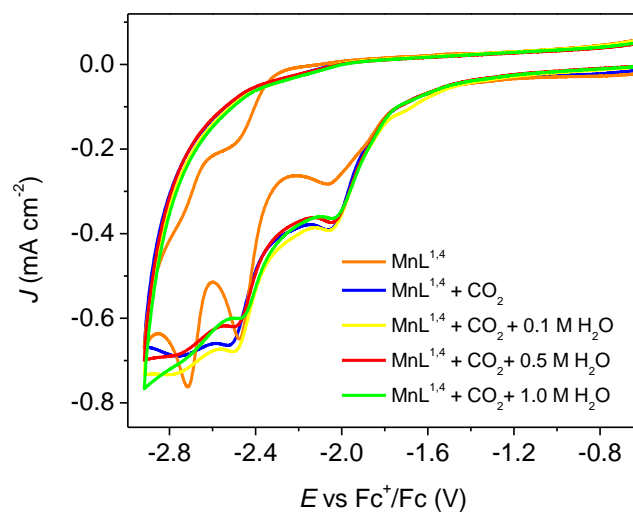


Figura A 35. Voltamperogramas de  $\text{MnL}^{1,4}$  en atmósfera de  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$  en DMF con  $\text{Bu}_4\text{PF}_6$   $0.1 \text{ mol L}^{-1}$  como electrolito soporte. Velocidad de barrido  $0.1 \text{ V s}^{-1}$ . Sentido catódico.

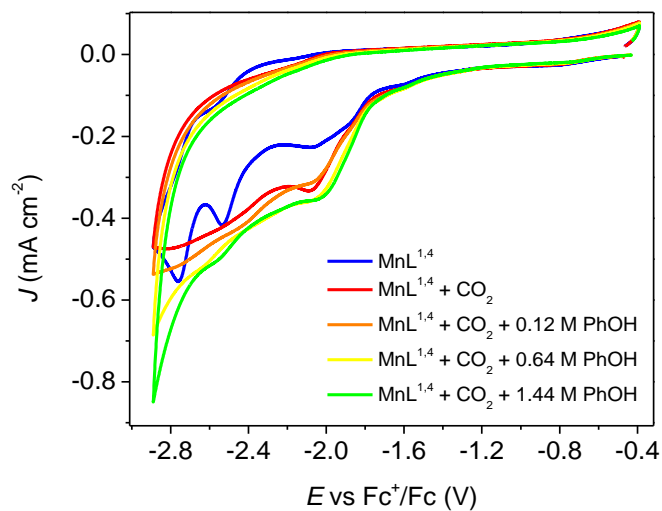


Figura A 36. Voltamperogramas de  $\text{MnL}^{1,4}$  en atmósfera de  $\text{CO}_2$  y fenol en DMF con  $\text{Bu}_4\text{PF}_6$   $0.1 \text{ mol L}^{-1}$  como electrolito soporte. Velocidad de barrido  $0.1 \text{ V s}^{-1}$ . Sentido catódico.

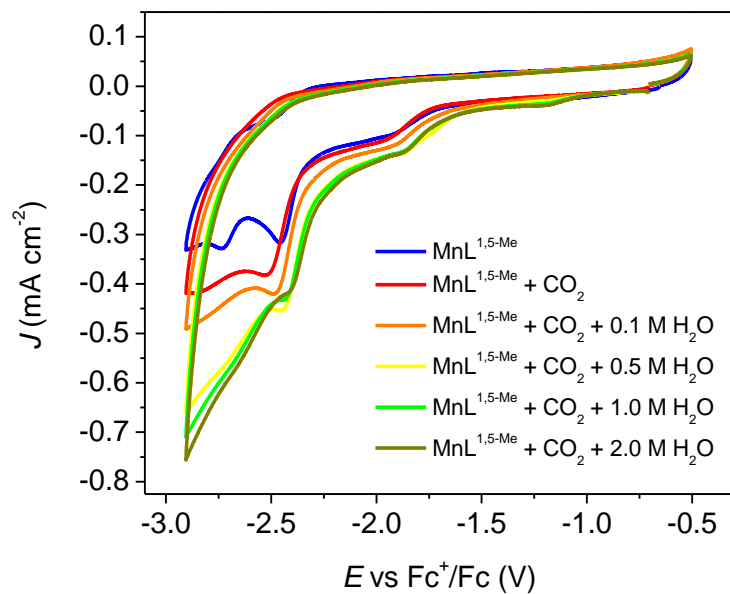


Figura A 37. Voltamperogramas de **MnL<sup>1,5-Me</sup>** en atmósfera de CO<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O en DMF con Bu<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> 0.1 mol L<sup>-1</sup> como electrolito soporte. Velocidad de barrido 0.1 V s<sup>-1</sup>. Sentido catódico.

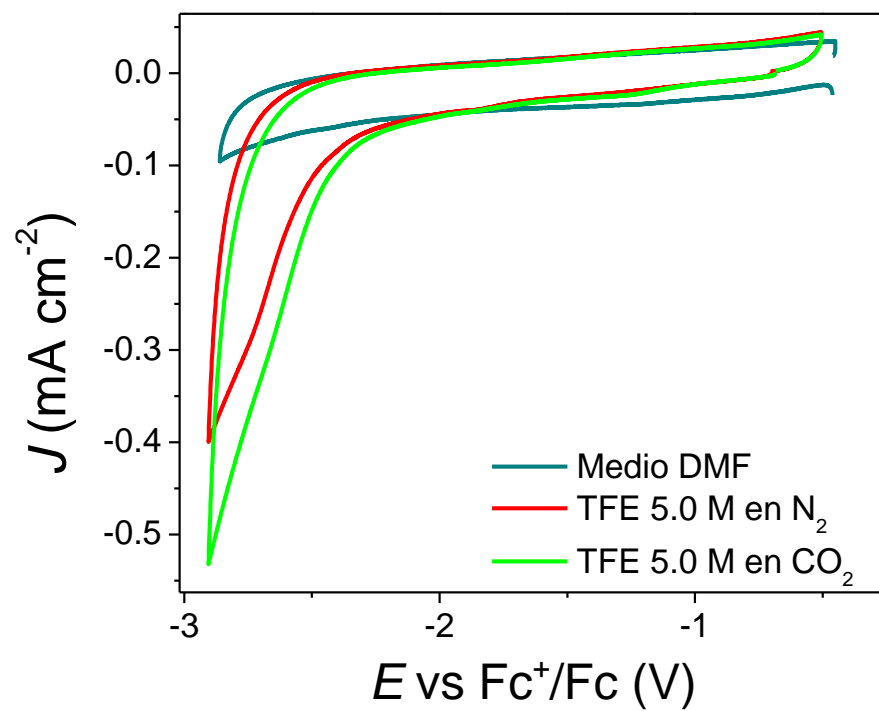


Figura A 38. Voltamperogramas del medio de reacción (DMF) con tBu<sub>4</sub>PF<sub>6</sub>, TFE en atmósfera de nitrógeno y TFE con CO<sub>2</sub> burbujeado. Sentido catódico. Velocidad de barrido 100 mV s<sup>-1</sup>.

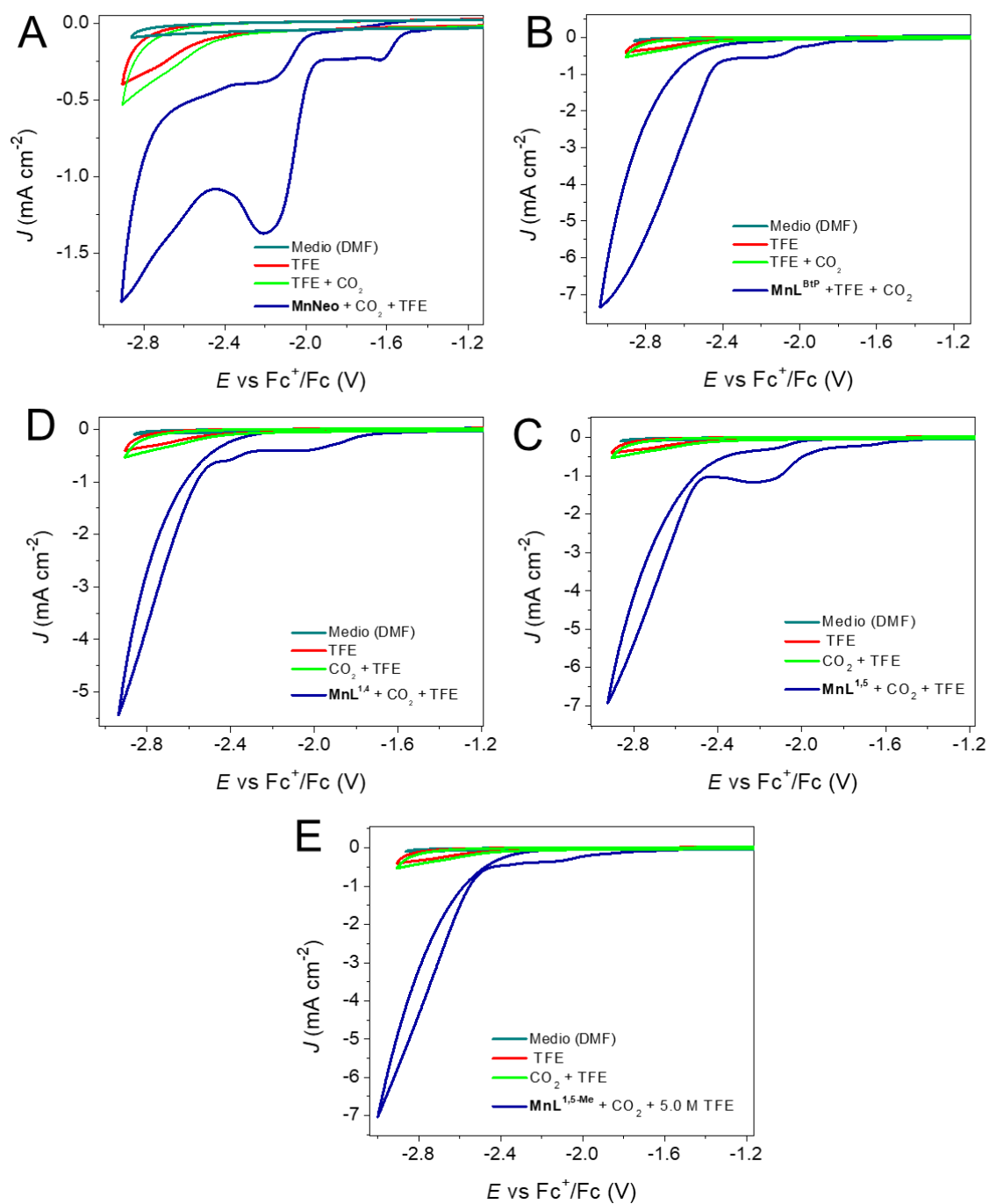


Figura A 39. Comparación del medio (DMF), el medio con TFE con y sin  $\text{CO}_2$  y los complejos de manganeso como catalizadores con TFE y  $\text{CO}_2$ . A)  $\text{MnNeo}$ , B)  $\text{MnL}^{\text{Btp}}$ , C)  $\text{MnL}^{1,5}$ , D)  $\text{MnL}^{1,4}$  y  $\text{MnL}^{1,5-\text{Me}}$ . Sentido catódico. Velocidad de barrido  $100 \text{ mV s}^{-1}$ .

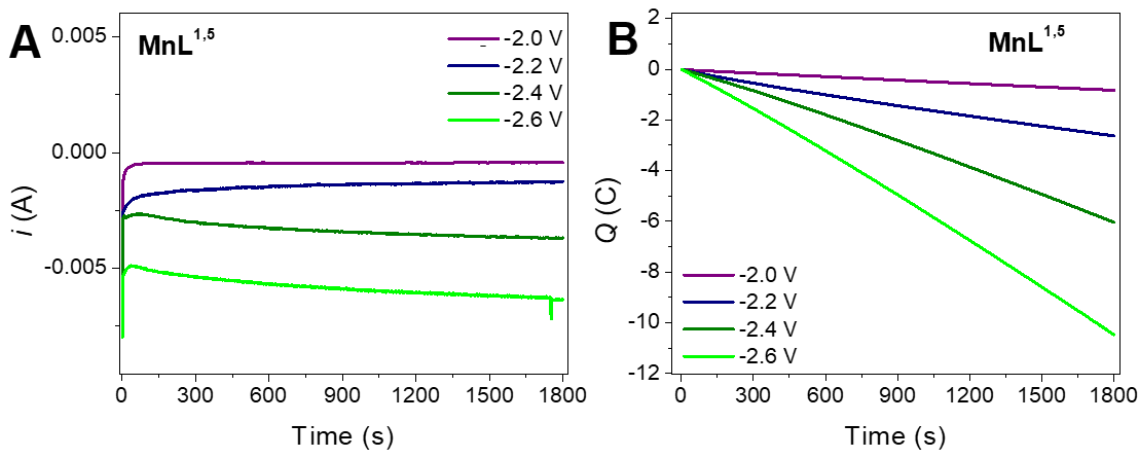


Figura A 40. A) cronoamperograma resultado de la electrolisis de  $\text{MnL}^{1.5}$  y b) gráfica de corriente vs tiempo. Condiciones: DMF con  $\text{Bu}_4\text{PF}_6$   $0.1 \text{ mol L}^{-1}$  como electrolito soporte. TFE  $5.0 \text{ mol L}^{-1}$ . Con  $\text{CO}_2$  burbujeadado 10 minutos previo del experimento. Electrodo de trabajo: papel carbón ( $1\text{cm}^2$ ), contra electrodo alambre de platino y electrodo de referencia Ag/AgCl.

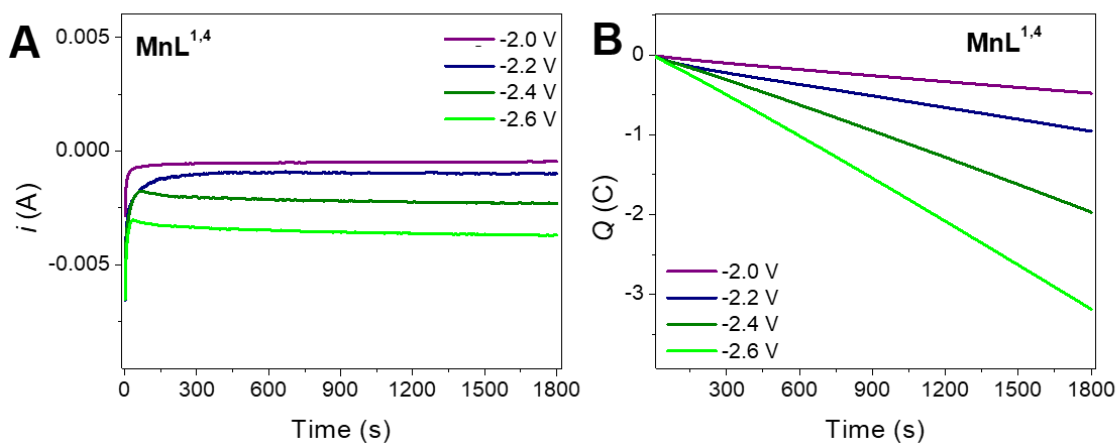


Figura A 41. A) cronoamperograma resultado de la electrolisis de  $\text{MnL}^{1.4}$  y b) gráfica de corriente vs tiempo. Condiciones: DMF con  $\text{Bu}_4\text{PF}_6$   $0.1 \text{ mol L}^{-1}$  como electrolito soporte. TFE  $5.0 \text{ mol L}^{-1}$ . Con  $\text{CO}_2$  burbujeadado 10 minutos previo del experimento. Electrodo de trabajo: papel carbón ( $1\text{cm}^2$ ), contra electrodo alambre de platino y electrodo de referencia Ag/AgCl.



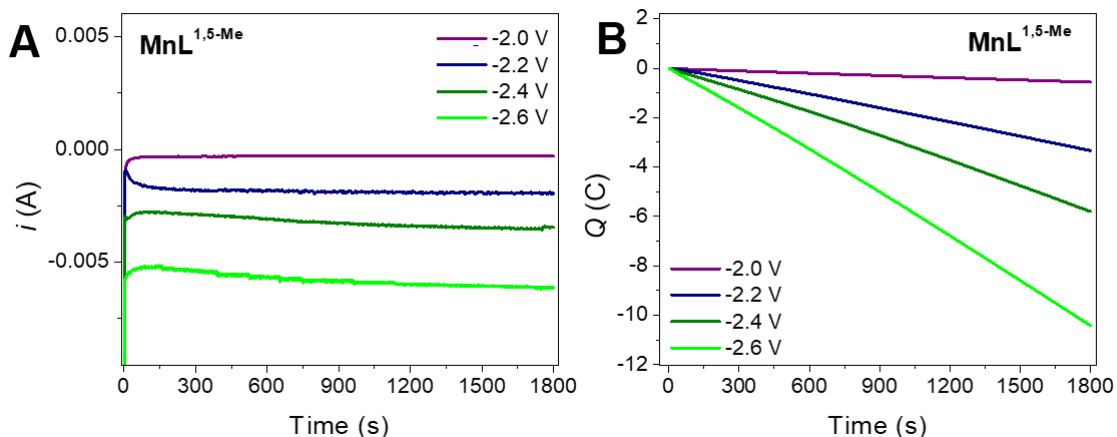


Figura A 42. A) cronoamperograma resultado de la electrolisis de  $\text{MnL}^{1,5\text{-Me}}$  y b) gráfica de corriente vs tiempo. Condiciones: DMF con  $\text{Bu}_4\text{PF}_6$   $0.1 \text{ mol L}^{-1}$  como electrolito soporte. TFE  $5.0 \text{ mol L}^{-1}$ . Con  $\text{CO}_2$  burbujeadado 10 minutos previo del experimento. Electrodo de trabajo: papel carbón ( $1\text{cm}^2$ ), contra electrodo alambre de platino y electrodo de referencia Ag/AgCl.

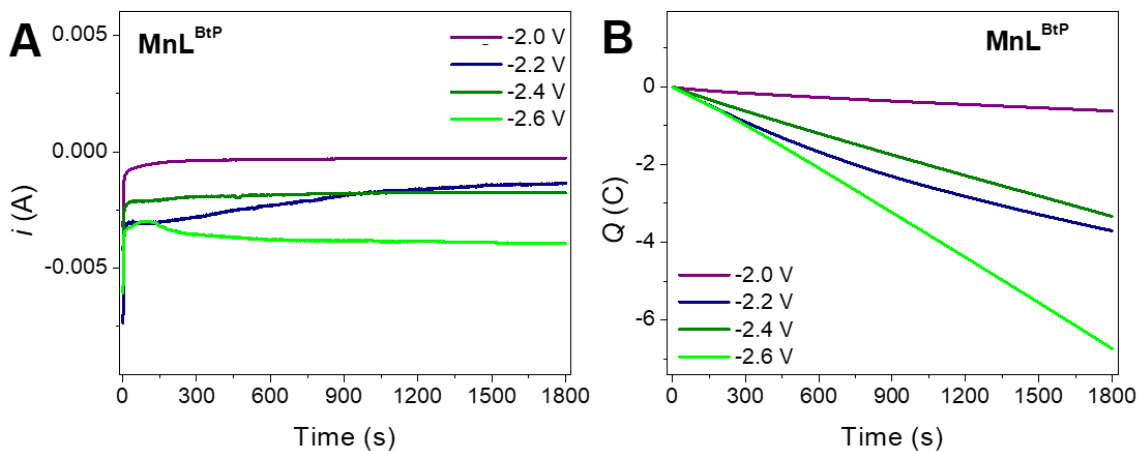


Figura A 43. A) cronoamperograma resultado de la electrolisis de  $\text{MnL}^{\text{BtP}}$  y b) gráfica de corriente vs tiempo. Condiciones: DMF con  $\text{Bu}_4\text{PF}_6$   $0.1 \text{ mol L}^{-1}$  como electrolito soporte. TFE  $5.0 \text{ mol L}^{-1}$ . Con  $\text{CO}_2$  burbujeadado 10 minutos previo del experimento. Electrodo de trabajo: papel carbón ( $1\text{cm}^2$ ), contra electrodo alambre de platino y electrodo de referencia Ag/AgCl.

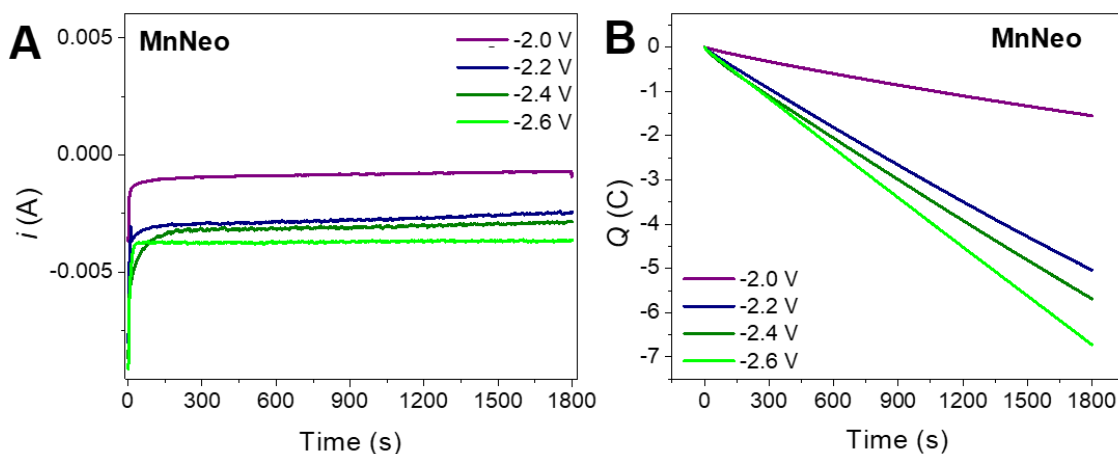


Figura A 44. A) cronoamperograma resultado de la electrolisis de **MnNeo** y b) gráfica de corriente vs tiempo. Condiciones: DMF con  $\text{Bu}_4\text{PF}_6$   $0.1 \text{ mol L}^{-1}$  como electrolito soporte. TFE  $5.0 \text{ mol L}^{-1}$ . Con  $\text{CO}_2$  burbujeadado 10 minutos previo del experimento. Electrodo de trabajo: papel carbón ( $1 \text{ cm}^2$ ), contra electrodo alambre de platino y electrodo de referencia Ag/AgCl.

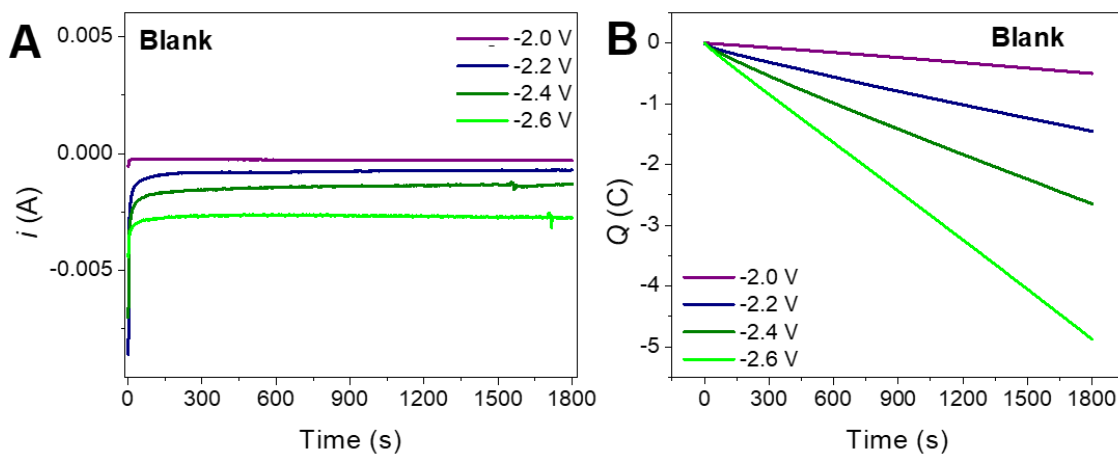


Figura A 45. A) Cronoamperograma resultado de la electrolisis del electrodo sin catalizador y b) gráfica de corriente vs tiempo. Condiciones: DMF con  $\text{Bu}_4\text{PF}_6$   $0.1 \text{ mol L}^{-1}$  como electrolito soporte. TFE  $5.0 \text{ mol L}^{-1}$ . Con  $\text{CO}_2$  burbujeadado 10 minutos previo del experimento. Electrodo de trabajo: papel carbón ( $1 \text{ cm}^2$ ), contra electrodo alambre de platino y electrodo de referencia Ag/AgCl.

Tabla A 2. Datos utilizados en el cálculo de la eficiencia faradéica.

Complejo	Potencial (V)	Corriente (A)	$\Phi_i$
<b>MnL<sup>1,5</sup></b>	-2.0	-0.00108	0.00020713
	-2.2	-0.00207	0.00070469
	-2.4	-0.00428	0.00019189
	-2.6	-0.00756	0.00010682
<b>MnL<sup>1,4</sup></b>	-2.0	-0.00047	0.00007341
	-2.2	-0.00099	0.00015562
	-2.4	-0.00231	0.00007472
	-2.6	-0.00371	0.00005159
<b>MnL<sup>1,5-Me</sup></b>	-2.0	-0.00048	0.0001991
	-2.2	-0.00152	0.0001614
	-2.4	-0.00353	0.0001071
	-2.6	-0.00588	4.952E-05
<b>MnL<sup>BtP</sup></b>	-2.0	-0.00197	0.00021265
	-2.2	-0.00391	0.00067669
	-2.4	-0.00251	0.00076427
	-2.6	-0.00339	0.00047383
<b>MnNeo</b>	-2.0	-0.000782	0.0001463
	-2.2	-0.0024399	0.0004896
	-2.4	-0.0028519	0.0003359
	-2.6	-0.0036441	0.00018
<b>Blank</b>	-2.0	0.00029983	0
	-2.2	-0.0007027	0
	-2.4	-0.001312	0.0000265
	-2.6	-0.002756	0.0000356

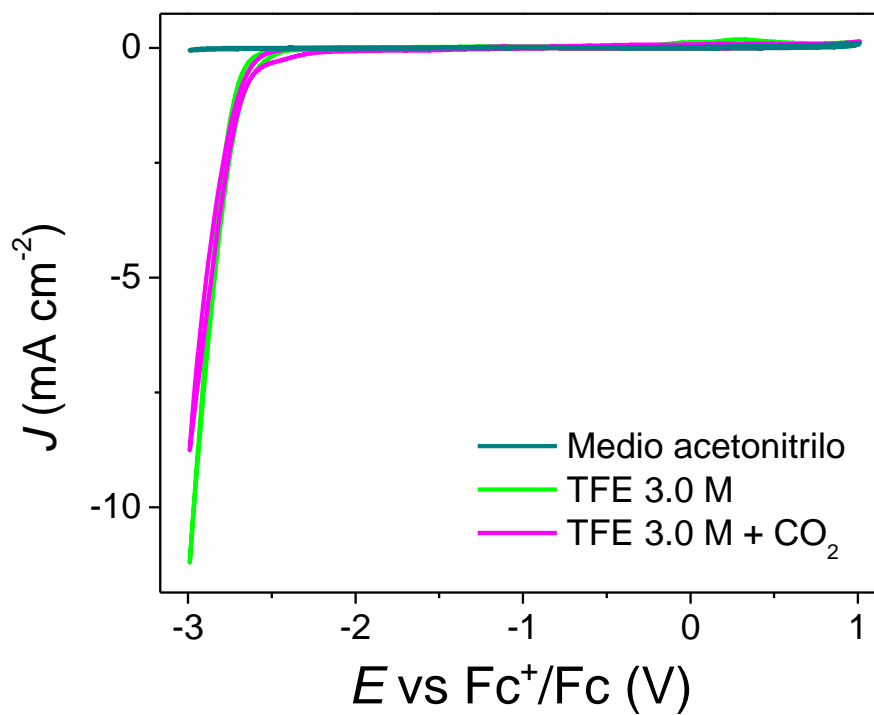


Figura A 46. Voltamperogramas del medio de reacción (acetonitrilo) con tBu<sub>4</sub>PF<sub>6</sub>, TFE en atmósfera de nitrógeno y TFE con CO<sub>2</sub> burbujead. Sentido catódico. Velocidad de barrido 100 mV s<sup>-1</sup>.

**Artículo publicado**



# Conformational Effects of Regioisomeric Substitution on the Catalytic Activity of Copper/Calix[8]arene C–S Coupling

Armando Berlanga-Vázquez,<sup>[a]</sup> Radu A. Talmazan,<sup>[b]</sup> Carlos A. Reyes-Mata,<sup>[a]</sup> Edmundo G. Percástegui,<sup>[c]</sup> Marcos Flores-Alamo,<sup>[d]</sup> Maren Podewitz,<sup>\*,[b]</sup> and Ivan Castillo<sup>\*,[a]</sup>

Functionalization of the phenolic rim of *p*-*tert*-butylcalix[8]arene with phenanthroline to create a cavity leads to formation of two regioisomers. Substitution of positions 1 and 5 produces the known  $C_{2v}$ -symmetric regioisomer 1,5-(2,9-dimethyl-1,10-phenanthrolyl)-*p*-*tert*-butylcalix[8]arene ( $L^{1,5}$ ), while substitution of positions 1 and 4 produces the  $C_s$ -symmetric regioisomer 1,4-(2,9-dimethyl-1,10-phenanthrolyl)-*p*-*tert*-butylcalix[8]arene ( $L^{1,4}$ ) described herein.  $[Cu(L^{1,4})]$  was synthesized from  $L^{1,4}$  and CuI in good yield and characterized spectroscopically. To evaluate the effect of its cavity on catalysis, Ullmann-type C–S coupling was chosen as proof-of-concept. Selected aryl halides were used, and the results compared with the previously reported  $Cu(I)/L^{1,5}$

system. Only highly activated aryl halides generate the C–S coupling product in moderate yields with the  $Cu(I)/L^{1,4}$  system. To shed light on these observations, detailed computational investigations were carried out, revealing the influence of the calix[8]arene macrocyclic morphology on the accessible conformations. The  $L^{1,4}$  regioisomer undergoes a deformation that does not occur with  $L^{1,5}$ , resulting in an exposed catalytic center, presumably the cause of the low activity of the former system. The 1,4-connectivity was confirmed in the solid-state structure of the byproduct  $[Cu(L^{1,4}-H)(CH_3CN)_2]$  that features Cu(I) coordinated inside a cleft defined by the macrocyclic framework.

## Introduction

The application of molecules that provide a confined space as catalysts has been the focus of increasing attention in recent years.<sup>[1–4]</sup> These systems present a cavity as their main feature,<sup>[5]</sup> where they can host diverse reactants in a chemical environment that may differ significantly from that provided by the bulk solution. In this context, the macrocycles known as calix[n]arenes have been used as nanoreactors for a large range of processes, including as stabilizers for supported molecular

noble-metal catalysts,<sup>[6]</sup> organic transformations,<sup>[7–10]</sup> small molecule activation,<sup>[11–13]</sup> as well as C–C<sup>[14,15]</sup> and C–N<sup>[16]</sup> cross-coupling reactions. Although the examples cited create a confined environment for the catalytic reaction to proceed, the metal involved is found outside the cavity of the calixarene (*exo*-coordinated). Very few examples of *endo*-coordinated metal complexes exist,<sup>[17,18]</sup> and even fewer that participate in catalytic transformations.<sup>[19]</sup> Calixarenes are synthetically available on a large scale and can be functionalized with relative ease.<sup>[20]</sup> In the specific case of calix[8]arenes that feature eight phenolic moieties, functionalization requires the use of a base, with CsF or Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> commonly employed due to the additional templating effect of caesium, which allows control of the regioselectivity.<sup>[21,22]</sup>

Our research group reported the catalytic activity of copper-based calix[8]arene derivatives for C–S cross coupling reactions, with a bridging phenanthroline motif introduced at the 1 and 5 positions of the phenolic rim ( $L^{1,5}$  in Scheme 1, left). The Cu(I) complex of  $L^{1,5}$  is very active for C–S coupling compared to molecular analogues, and displays a higher reactivity towards aryl bromides, relative to aryl iodides.<sup>[23]</sup> Under the conditions employed to obtain the 1,5-functionalized calix[8]arene, a side-product obtained in low yield from the reaction mixture was suspected to correspond to a regioisomer with different attachment points to the phenolic positions. Modification of the conditions resulted in improved yields of the latter compound that based on the isolated mass, corresponds to an almost 1:1 mixture of  $L^{1,5}$  and the new product (Scheme 1, right). To investigate the identity and properties of the previously unidentified regioisomer, we herein report the isolation and characterization of the new compound as the 1,4-phenanthroline substituted calix[8]arene ( $L^{1,4}$ ) and the catalytic activity of its Cu(I) complexes in C–S coupling reactions for comparison

[a] A. Berlanga-Vázquez, C. A. Reyes-Mata, Prof. I. Castillo  
Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México  
Ciudad Universitaria, 04510, Ciudad de México (México)  
E-mail: joseivan@unam.mx  
iquimica.unam.mx/dr-ivan-castillo-perez

[b] R. A. Talmazan, Prof. M. Podewitz  
Institute of Materials Chemistry, TU Wien  
Getreidemarkt 9, 1060 Vienna (Austria)  
E-mail: maren.podewitz@tuwien.ac.at  
www.podewitz-lab.org

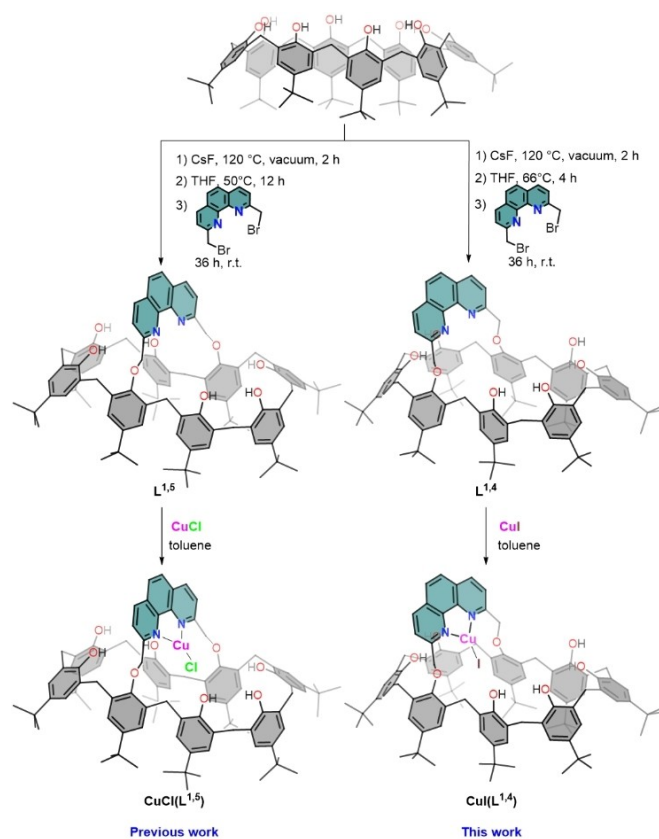
[c] Prof. E. G. Percástegui  
Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM  
Carretera Toluca-Atlatomulco km 14.5  
Toluca, 50200, Estado de México (México)

[d] Dr. M. Flores-Alamo  
Facultad de Química, División de Estudios de Posgrado  
Universidad Nacional Autónoma de México  
Ciudad Universitaria, 04510, Ciudad de México (México)

Supporting information for this article is available on the WWW under <https://doi.org/10.1002/ejic.202200596>

Part of the Special Collection on "Inorganic Reaction Mechanisms".

© 2022 The Authors. European Journal of Inorganic Chemistry published by Wiley-VCH GmbH. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.



**Scheme 1.** Synthetic route for  $[\text{Cu}(\text{L}^{1,5})\text{Cl}]$  (references 23, 25) and  $[\text{Cu}(\text{L}^{1,4})]$  (this work).

with the  $\text{L}^{1,5}$ -based system. The 1,4-substitution pattern may produce significant differences in the properties of the cavity, and concomitantly modify the catalytic activity of its Cu(I) complex. Molecular Dynamics (MD) simulations in explicit solvent, accompanied by Density Functional Theory (DFT) calculations capture the dynamic behavior of the flexible macrocycle and its copper complexes. They revealed that regioisomer-induced conformational changes of the calix[8]arene cavity are likely responsible for the dramatic difference in the catalytic performance of both systems, with the 1,4-regioisomer acting as a poor C–S coupling catalyst. Our studies provide guidance for the future development of better calixarene-based nanoreactors.<sup>[24]</sup>

## Results and Discussion

### Synthesis and Characterization

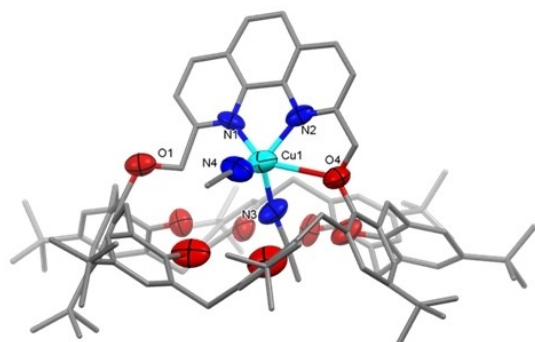
**Calixarene derivatives.** The functionalization of calix[8]arene with a phenanthroline bridge has previously been reported by our group.<sup>[25]</sup> In this O-alkylation process, one equivalent of calix[8]arene reacts with 1.2 equivs. of 2,9-bis(bromomethyl)-1,10-phenanthroline in THF in the presence of 10 equivs. of CsF as base and template. Deprotonation at 50 °C overnight leads to 82–86% of the  $\text{C}_{2v}$ -symmetric regioisomer  $\text{L}^{1,5}$  in the original

procedure,<sup>[25]</sup> which made identification of the small amount of side product unviable. In contrast, heating to reflux temperature (66 °C) for 4 h followed by addition of 2,9-bis(bromomethyl)-1,10-phenanthroline gives rise to a nearly 1:1 mixture of  $\text{L}^{1,5}$  and  $\text{L}^{1,4}$  (Scheme 1). TLC analysis of the latter reaction mixture with 3:1 hexane/acetone as eluant shows the presence of only two products with very similar  $R_f$  (0.225 for  $\text{L}^{1,5}$  and 0.275 for  $\text{L}^{1,4}$ ), determined after spectroscopic characterization, Figures S1–S7), making it challenging to separate via column chromatography. Separation of the two isomers involved crystallization from 8:1  $\text{CHCl}_3$ /toluene mixture and cooling to  $-30^\circ\text{C}$  of the caesium complexes formed in the presence of excess CsF during alkylation with 2,9-bis(bromomethyl)-1,10-phenanthroline, resulting in the solid identified previously as  $[\text{Cs}(\text{L}^{1,5}-\text{H})]$  as a white crystalline solid.<sup>[25]</sup> Separate treatment of  $[\text{Cs}(\text{L}^{1,5}-\text{H})]$  dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , and the pale-yellow mother liquor containing  $[\text{Cs}(\text{L}^{1,4}-\text{H})]$  with 0.1 N HCl each afforded the pure  $\text{L}^{1,5}$  and  $\text{L}^{1,4}$ , assessed initially by TLC analysis. The previously unidentified  $\text{L}^{1,4}$  was characterized by MALDI-TOF MS, with a peak at  $m/z = 1501.7$  corresponding to the molecular ion (Figure S3).  $^1\text{H}$  NMR spectroscopic analysis of  $\text{L}^{1,4}$  was undertaken in  $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$  solution, since this solvent results in better resolved peaks for  $\text{L}^{1,5}$ .<sup>[23]</sup> Noticeable differences include the number of signals arising from the methylene protons of the calixarene framework: the less symmetric  $\text{L}^{1,4}$  should give rise to 5 doublets detected as broad peaks likely due to fluxional processes (Figure S4, see also theoretical section). For comparison,  $\text{L}^{1,5}$  displays only a pair of 1:1 signals due to the symmetry plane defined by the phenanthroline moiety that includes the O-atoms in 1 and 5 positions (Figure S5). The flexibility of macrocyclic  $\text{L}^{1,4}$  is also reflected in the poorly resolved  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum (Figure S6). The signals sharpen in  $^1\text{H}$  NMR data acquired at higher temperature, but they do not coalesce completely up to 120 °C (Figures S7–S8).

**Copper complexes.** Once isolation and identification of  $\text{L}^{1,4}$  was achieved, the corresponding Cu(I) complex was obtained upon treatment of a toluene solution of the macrocycle with a stoichiometric amount of copper iodide dissolved in a minimum amount of acetonitrile under inert atmosphere. Cooling to  $-30^\circ\text{C}$  resulted in a brown microcrystalline solid in 82% yield, formulated as  $[\text{Cu}(\text{L}^{1,4})\text{I}]$  (see below). The IR spectrum evidences a negligible displacement of the C–N band after Cu(I) complexation at  $1591\text{ cm}^{-1}$ , relative to the free ligand at  $1594\text{ cm}^{-1}$  (Figures S1 and S2).<sup>[33]</sup> Characterization by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy confirms that the complex is diamagnetic, as expected for a Cu(I)  $d^{10}$  center (Figures S5 and S8). The apparent flexibility of the ligand in solution is restricted upon Cu(I) coordination; this can be discerned in the methylene group signals, as they get resolved into seven doublets with close to 1:1:1:1:1:1:2 ratio at room temperature in  $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$  (Figures S8). MALDI-TOF MS of the complex obtained in acetonitrile solution shows a peak at  $m/z = 1503.6$  corresponding to protonated  $[\text{L}^{1,4} + \text{H}]^+$ , and in addition to the usually observed peak at  $m/z = 1564.6$   $[\text{Cu}(\text{L}^{1,4})]^+$  with low intensity, an iodide-containing species at  $m/z = 1774.1$  assigned as  $[\text{Cu}_2(\text{L}^{1,4})(\text{H}_2\text{O})\text{I}]^+$ , based on its mass and isotopic distribution (Figure S9); formation of this dicopper ion in the ionization chamber is attributed to redistribution of labile Cu(I).

The presence of iodide as ligand is supported by addition of AgOTf to an acetonitrile solution of  $[\text{Cu}(\text{L}^{1,4})\text{I}]$ , which resulted in AgI as a water-insoluble, pale-yellow precipitate.  $[\text{Cu}(\text{L}^{1,4})\text{I}]$  is EPR silent at X-band frequency, as expected for a diamagnetic  $d^{10}$  ion (Figure S10). Finally, combustion analysis is consistent with the formulation as  $[\text{Cu}(\text{L}^{1,4})(\text{CH}_3\text{CN})(\text{H}_2\text{O})\text{I}]$ , likely due to the presence of acetonitrile from crystallization (Figure S8) and moisture absorbed during handling in air for analysis.

A separate batch of pale-yellow crystals were obtained by evaporation of a concentrated 9:1 acetonitrile/toluene solution in the triclinic space group  $P-1$ , and identified as  $[\text{Cu}(\text{L}^{1,4}-\text{H})(\text{CH}_3\text{CN})_2]$  based on X-ray diffraction. However, this species is only a minor product and the bulk of the isolated material corresponds to  $[\text{Cu}(\text{L}^{1,4})\text{I}]$ , as stated previously and confirmed by combustion analysis, MS, NMR spectroscopy, and reactivity with AgOTf. Hence, the low yield of  $[\text{Cu}(\text{L}^{1,4}-\text{H})(\text{CH}_3\text{CN})_2]$  did not allow us to test its catalytic activity extensively (see below). The crystals lose solvent rapidly once removed from the mother liquor at room temperature, and they diffract poorly despite immediate mounting on a glass capillary under a stream of cold  $\text{N}_2$ . Nonetheless, careful and rapid handling of the crystals allowed the collection of diffraction data for  $[\text{Cu}(\text{L}^{1,4}-\text{H})(\text{CH}_3\text{CN})_2]$ , Figure 1. It consists of a calix[8]arene with the 2,9-dimethylphenanthrolyl group bridging the 1 and 4 phenolic positions. One phenolic oxygen donor [O4] is bound to the Cu(I) center, which is chelated by the phenanthroline moiety; its coordination environment is complemented by two acetonitrile molecules as additional N-donors. Notably, the original iodide counterion is absent in these yellow crystals and a deprotonated phenol of the calixarene framework acts as charge compensator. The local geometry of the Cu(I) ion in  $[\text{Cu}(\text{L}^{1,4}-\text{H})(\text{CH}_3\text{CN})_2]$  can be described as a very distorted square pyramid  $\tau^5 = 0.228$ ,<sup>[26]</sup> with the two phenanthroline N-atoms, O4 and one acetonitrile N-donor at the base of the pyramid, and the second acetonitrile molecule in the apex. The copper-nitrogen bond distances Cu1-N1 and Cu1-N2 (2.064 and 2.079 Å), and the N1-Cu1-N2 angle of  $80.0^\circ$  compare well with related Cu(I) phenanthroline complexes.<sup>[27,28]</sup> The Cu1-O4 length of 2.746 Å, is shorter than the sum of the van der Waals radii of copper and oxygen



**Figure 1.** Mercury diagram of  $[\text{Cu}(\text{L}^{1,4}-\text{H})(\text{CH}_3\text{CN})_2]$  (H-atoms and solvent molecules omitted, C-atoms shown as wireframe for clarity). Ellipsoids are presented at the 50% probability level.

(2.9 Å).<sup>[29,30]</sup> Selected bond lengths (Å) and angles ( $^\circ$ ) are presented in Table 1. Crystallographic data and structure refinement details are presented in Table S1 in the Supporting Information.

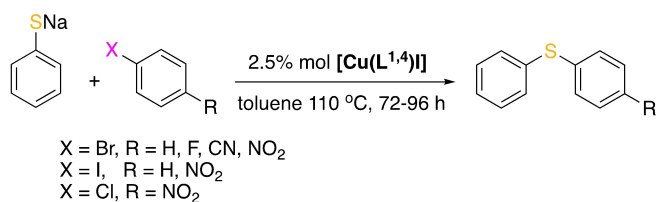
The conformation adopted by the substituted calix[8]arene in  $[\text{Cu}(\text{L}^{1,4}-\text{H})(\text{CH}_3\text{CN})_2]$  can be described as 1,2,3,4-alternate, where all phenolic groups are in *syn* orientation.<sup>[31]</sup> This conformation has been previously observed in calix[8]arene complexes of lanthanides, thorium, and molybdenum, although in all those cases the phenolic oxygen atoms are the only donors present.<sup>[32]</sup> The arrangement is stabilized by an intramolecular hydrogen-bonding network between the phenolic OH groups, which distributes the anionic charge among the phenol groups. The phenanthrolyl bridge connecting the 1 and 4 positions defines a bimacrocyclic calixarene scaffold with an asymmetric cleft composed of a small and a large cycle, integrated by one 23- and one 31-membered rings, respectively. In contrast, the cavity of  $\text{L}^{1,5}$  consists of two symmetric 27-membered rings. For comparative purposes, the small cavity of  $\text{L}^{1,4}$  is only marginally larger than those of calix[4]arene and calix[5]arenes (16- and 20-membered rings), and slightly smaller than that of calix[6]arene (24-membered ring).

**Catalytic evaluation.** In previous work,  $[\text{Cu}(\text{L}^{1,5})\text{Cl}]$  had been tested as a catalyst precursor for C–S cross couplings, affording arylthioether products in 70–95% yields with a variety of aryl halides. The activity of this monometallic complex is significantly different from that observed when using small molecular complexes. For example, Bates et al. reported the dimeric complexes  $[(\text{Me}_2\text{phen})\text{Cu}(\mu\text{-I})_2]$  and  $[(\text{Me}_2\text{phen})\text{Cu}(\mu\text{-SC}_6\text{H}_5)_2]$  that required 10% mol CuI and 2,9-dimethyl-1,10-phenanthroline ( $\text{Me}_2\text{phen}$ ) loads for acceptable catalytic activity.<sup>[34]</sup> In contrast, the use of 2.5% mol loads of  $[\text{Cu}(\text{L}^{1,5})\text{Cl}]$  displayed high activity and unusual size-selectivity, demonstrating the influence of the cavity in the process that allows the less hindered substrates to access and interact with the copper center, thus favoring shorter reaction times. For direct comparison, we initially tested the catalytic activity of in situ formed  $[\text{Cu}(\text{L}^{1,4})\text{Cl}]$  in C–S couplings under analogous reaction conditions, with poor results. Although the difference is only the position of the phenanthrolyl moiety, this modifies the size of the cavity, as well as the energetically accessible conformations in solution (see calculations below). Thus, Ullmann-type C–S couplings with the potentially more active iodide complex  $[\text{Cu}(\text{L}^{1,4})\text{I}]$  as catalyst precursor were carried out following the conditions shown in Scheme 2. We used bromobenzene in initial tests, based on the preference (size-selectivity) over

**Table 1.** Selected bond lengths (Å) and angles ( $^\circ$ ) for  $[\text{Cu}(\text{L}^{1,4}-\text{H})(\text{CH}_3\text{CN})_2]$ .

Bond lengths		Bond angles	
Cu1-N4	1.944(10)	N4-Cu1-N3	111.6(3)
Cu1-N3	1.987(8)	N4-Cu1-N1	107.5(4)
Cu1-N1	2.064(8)	N3-Cu1-N1	118.2(3)
Cu1-N2	2.079(8)	N4-Cu1-N2	110.0(3)
Cu1-O4	2.746(9)	N1-Cu1-N2	80.0(3)
		O4-Cu1-N2	62.9(2)
		O4-Cu1-N3	75.3(3)
		O4-Cu1-N4	101.1(3)





Scheme 2. C–S Ullmann-type couplings with  $[\text{Cu}(\text{L}^{1,4})\text{I}]$  as catalyst precursor.

iodobenzene exhibited previously by  $[\text{Cu}(\text{L}^{1,5})\text{Cl}]$ , and the activated 4-fluorobromobenzene, 4-bromobenzonitrile, and 4-nitrobromobenzene (entries 1–4 in Table 1). The catalyst and sodium thiophenolate were suspended in toluene and stirred for an hour, followed by addition of the corresponding aryl bromide. The reactions were monitored by TLC analysis at 24 and 72 h intervals, and after such time the mixtures were cooled to room temperature for analysis. The products were separated by column chromatography and isolated or identified whenever necessary by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy and DART-MS; the yields of isolated coupling product are shown in Table 2. Although the reactions were carried out under inert atmosphere,  $[\text{Cu}(\text{L}^{1,4})\text{I}]$  can be handled in air, based on EPR analysis of samples of the complex exposed to air for several days (Figure S11). This is attributed to the steric protection of Cu(I) provided by the calixarene scaffold.

Bromobenzene was the first substrate tested, and no cross-coupling product was detected by TLC analysis, even after 72 h of reaction at 110 °C; only reactants and catalyst were observed.

Table 2. Ullmann-type C–S cross-coupling of aryl halides using $[\text{Cu}(\text{L}^{1,5})\text{Cl}]^{\text{[a]}}$ and $[\text{Cu}(\text{L}^{1,4})\text{I}]$ .		
Entry	ArX	Product yield [%] $[\text{Cu}(\text{L}^{1,5})\text{Cl}]^{\text{[a]}}$ $[\text{Cu}(\text{L}^{1,4})\text{I}]$
1		95      0
2		NA      0
3		94      Trace
4		95      35
5		88      0
6		NA      31
7		94      19

[a] Previous work from Ref. [23]. NA: Not available.

This was also the case after chromatographic separation. Catalyst recovery was partially successful: although the complex appears to decompose in silica, the ligand was isolated with a maximum of 80% yield. In a few specific cases of the coupling reactions, the copper complex was recovered as well in ca. 30% yield. Unlike copper catalyst with  $\text{L}^{1,5}$ , for which the cross-coupling reaction generates diarylsulfides in 15 h with up to 95% yield,  $[\text{Cu}(\text{L}^{1,4})\text{I}]$  is not a viable catalyst with the simplest substrate bromobenzene. Therefore, we decided to try substrates with activating (electron withdrawing) groups in the *para* position (F, CN, and NO<sub>2</sub>). Even though 4-fluorobromobenzene may be considered as activated relative to bromobenzene, no reaction with sodium thiophenolate was observed. When 4-bromobenzonitrile was employed as substrate, the coupling product was spotted by TLC, <sup>1</sup>H NMR studies, and mass spectra analysis (Figures S12 and S13), but this was isolated only in trace amounts. Coupling was successful only with the most highly activated 4-nitrobromobenzene, affording a new compound that was isolated as an intense yellow oil after column chromatography. DART-MS shows a peak corresponding to the desired coupling product (4-nitrophenyl)phenylsulfide at  $m/z = 232$  for  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (Figure S14). <sup>1</sup>H NMR spectroscopy in Figure S14 confirms the identity of the coupling product, corresponding to 35% yield.

Considering that  $[\text{Cu}(\text{L}^{1,4})\text{I}]$  requires the most active substituted bromobenzene substrate to perform the coupling reaction, three additional tests were carried out using iodobenzene, 4-nitroiodobenzene and 4-nitrochlorobenzene. These substrates allowed us to evaluate the effect of the size of the halide in reactivity under the same conditions employed with aryl bromides. The results of these experiments are summarized in Table 2 entries 5–7. When using iodobenzene, no product could be identified as diphenyl sulfide after column chromatography. Reactions with 4-nitroiodobenzene and 4-nitrochlorobenzene afforded the coupling product (4-nitrophenyl)phenylsulfide, isolated after column chromatography, corresponding to 31% and 19% yields respectively (see DART-MS in Figures S16 and S17). These observations evidence that coupling reactions proceed only when using *highly activated* aryl halides with  $[\text{Cu}(\text{L}^{1,4})\text{I}]$  as catalyst, albeit in moderate yields. This contrasts with the high activity established for the 1,5-substituted system with all types of substrates, although the size preference for aryl bromides over aryl iodides is retained. The low catalytic activity of  $[\text{Cu}(\text{L}^{1,4})\text{I}]$  can be ascribed to the difference of the cavity size and shape, and potentially to the conformations that may be accessible for both macrocycles. While in  $[\text{Cu}(\text{L}^{1,5})\text{Cl}]$  the Cu(I) ion is oriented towards the center of the cavity, allowing the substrates to enter and interact with the metal ion, in  $[\text{Cu}(\text{L}^{1,4})\text{I}]$  the position of the Cu(I) ion is shifted to one side, restricting the conformations that may lead to high conversions with any arylhalide.

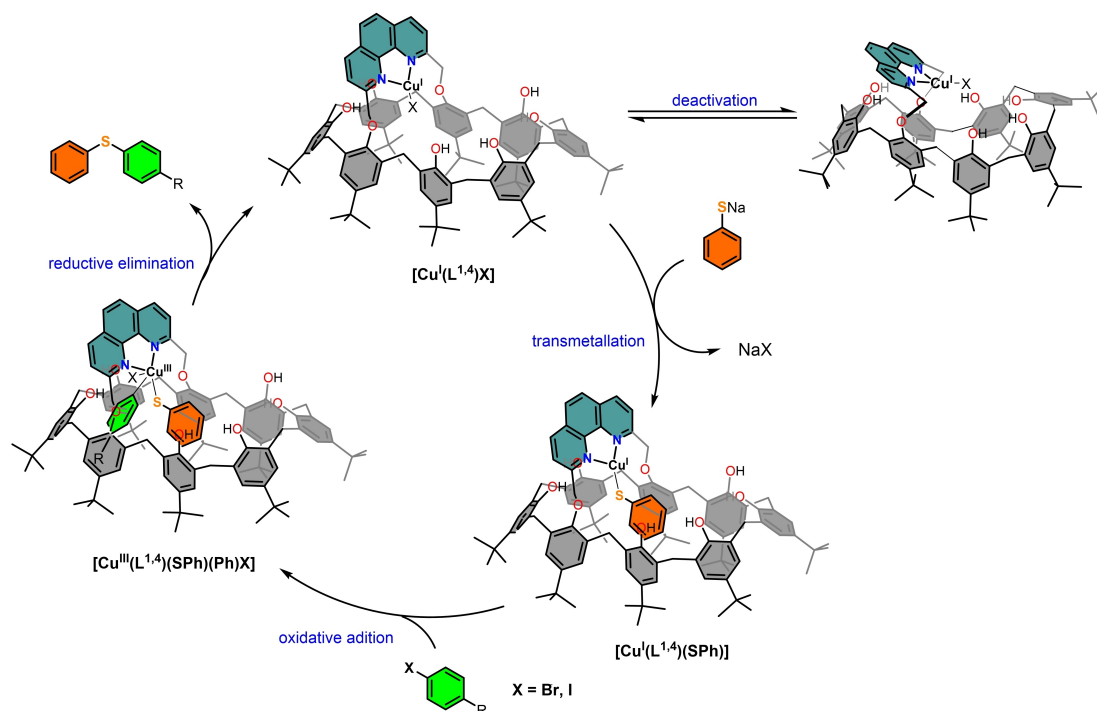
A common phenomenon observed in all reactions tested was that biphenyl was not detected. This supports the notion that in  $[\text{Cu}(\text{L}^{1,4})\text{I}]$  the space to access the copper center is highly restricted by the conformations available to the calixarene framework. The extent of restriction is such that two aryl halides

cannot be fitted simultaneously for homocoupling to take place, regardless of the identity of the halogen substituent on the aromatic substrates. When C–S coupling does occur, the mechanism must be similar to that postulated for these types of systems, where initial formation of Cu(I)-thiophenolate is followed by oxidative addition of the arylhalide, and product formation takes place by reductive elimination in the last step in Scheme 3. As an alternative, if  $[\text{Cu}(\text{L}^{1,4}\text{-H})(\text{CH}_3\text{CN})_2]$  were present, the calixarene phenolate moiety ( $\text{L}^{1,4}\text{-H}$ ) may be protonated by the more acidic thiophenol PhSH, which would lead to  $[\text{Cu}(\text{L}^{1,4})(\text{SPh})]$  in Scheme 3; the rest of the mechanism should be identical to the one shown. This catalytic reaction was indeed tested with the small amount of  $[\text{Cu}(\text{L}^{1,4}\text{-H})(\text{CH}_3\text{CN})_2]$  available and PhSH/PhBr, with no products observed (see Experimental Section for details).

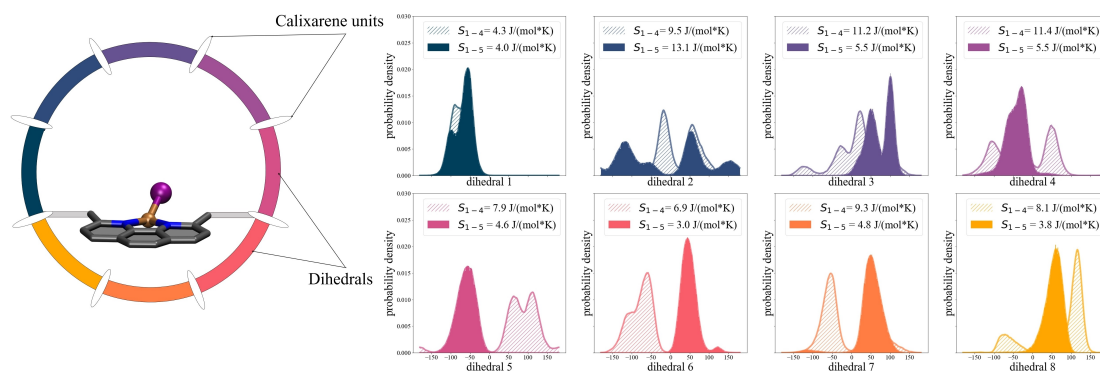
**Computational conformational studies.** To shed light on the reasons for the considerably lower activity of  $[\text{Cu}(\text{L}^{1,4})\text{X}]$  relative to  $[\text{Cu}(\text{L}^{1,5})\text{X}]$ , a theoretical investigation of the structures was undertaken. Initial structure optimizations with DFT did not show a big difference in energy for the two regioisomeric complexes ( $[\text{Cu}(\text{L}^{1,4})\text{I}]$  and  $[\text{Cu}(\text{L}^{1,5})\text{I}]$ ), shown in Figure S18), with  $[\text{Cu}(\text{L}^{1,4})\text{I}]$  being slightly more stable by  $10 \text{ kJ mol}^{-1}$ . To explore the flexibility of the calixarene macrocycle in solution, we performed accelerated MD (aMD) simulations of  $[\text{Cu}(\text{L}^{1,4})\text{I}]$  and  $[\text{Cu}(\text{L}^{1,5})\text{I}]$  in explicit chloroform (see computational methodology for details) — a methodology established in a previous study on a similar system.<sup>[35]</sup> To quantify the change in conformational flexibility induced by the bridging phenanthroly moiety at the 1,4 and 1,5 positions, an analysis of the dihedral angles between the individual calixar-

ene phenolic units was performed. Based on their distribution, an estimate for the dihedral entropy as an indicator of inherent flexibility can be obtained via kernel density estimation (see computational details). For a given dihedral distribution, the entropy value can be obtained by analyzing the area under the curve (the larger the area, the higher the entropy). As seen in Figure 2, where the distributions of the individual dihedral angles are plotted for both complexes, the  $[\text{Cu}(\text{L}^{1,4})\text{I}]$  structures exhibit significantly more flexibility, especially in the larger loop, as evidenced by the higher entropy values.

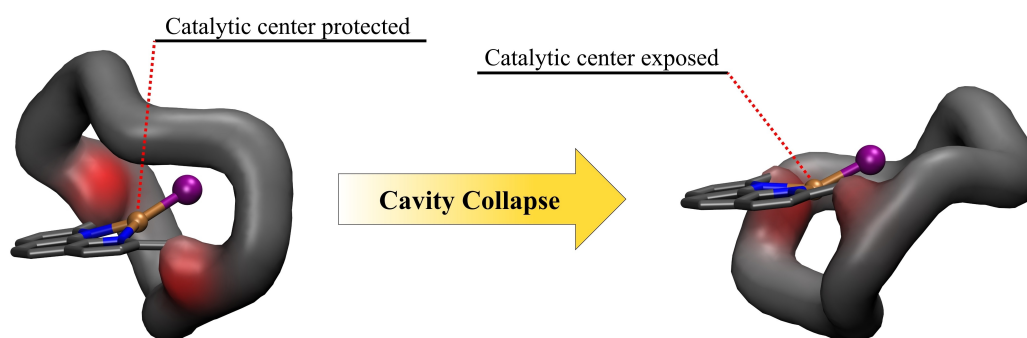
The MD simulations also revealed an interesting difference in the behavior of the two structures, with  $[\text{Cu}(\text{L}^{1,4})\text{I}]$  displaying a deformation of the cavity. This is in stark contrast to the symmetric  $[\text{Cu}(\text{L}^{1,5})\text{I}]$  catalyst. As depicted in Figure 3 (full structures in Figure S19 and S20), the catalytic center becomes exposed to solvent as the framework deforms. Transition from the deformed to the intact cavity happens several times over the course of a single  $1 \mu\text{s}$  aMD simulation, as well as during the 100 ns conventional MD simulation used to obtain the aMD parameters (see computational details). Upon optimization of the cluster representatives of the two distinct conformations with DFT, it is evident that the deformed structure is slightly more stable than the intact one ( $\Delta E = -10 \text{ kJ mol}^{-1}$ ). These findings provide evidence that the deformation of the cavity is likely to occur under experimental conditions and may explain the low catalytic activity of  $[\text{Cu}(\text{L}^{1,4})\text{I}]$  relative to  $[\text{Cu}(\text{L}^{1,5})\text{I}]$ . Although the deformed calculated structures suggest that dimerization might be feasible, no experimental evidence for deactivation through Cu–Cu bridge formation, i.e. dimerization, was found. If the reaction were to proceed in the



**Scheme 3.** Proposed mechanism for the (inefficient) C–S cross coupling of thiophenolate with aryl halides using  $[\text{Cu}(\text{L}^{1,4})\text{I}]$  as catalyst, including potential deactivation pathway.



**Figure 2.** Left: schematic representation of  $[\text{Cu}(\text{L}^{1.4})]$  depicting the position of each dihedral angle. Right: dihedral entropy estimated from the area under the curve of  $[\text{Cu}(\text{L}^{1.4})]$ -patterned curves- and  $[\text{Cu}(\text{L}^{1.5})]$ -filled curves- as observed during aMD simulations.



**Figure 3.** Schematic representation of the intact and deformed structures of  $[\text{Cu}(\text{L}^{1.4})]$  observed during the aMD simulations in explicit solvent. The calixarene macrocycle is displayed as wiggle. Left: front and side views of the intact conformation; right: deformed structure with exposed Cu(I) center. Detailed structures shown in Figures S17 and S18 in the Supporting Information.

deformed conformation with an exposed catalytic center, replacement of iodide for thiophenolate would require more open space around the Cu center. The transmetalation is a two-step process, wherein a bulky, negatively charged intermediate,  $[\text{Cu}(\text{L}^{1.4})\text{I}(\text{SPh})]^-$ , would be formed upon the addition of thiophenolate. This would be followed by the dissociation of iodide, resulting in  $[\text{Cu}(\text{L}^{1.4})\text{I}(\text{SPh})]$  (Scheme 3). To investigate the first step of the transmetalation, we modelled the intermediate as  $[\text{Cu}(\text{L}^{1.4})\text{I}(\text{SPh})]^- \text{Na}^+$  to balance the charge in the simulation (see computational methodology for details). Given that thiophenolate is added as a sodium salt and that the solvent is non polar, it is reasonable to assume that the  $\text{Na}^+$  remains in the vicinity of the negatively charged  $[\text{Cu}(\text{L}^{1.4})\text{I}(\text{SPh})]^-$  complex. Our aMD simulations performed on the  $[\text{Cu}(\text{L}^{1.4})\text{I}(\text{SPh})]^- \text{Na}^+$  intermediate, revealed a preference for the deformed structure. This finding supports the hypothesis that the large steric demand of the intermediate prevents the calixarene from flipping back to its original position and restoring the cavity. Indeed, the starting structure transitioned to a deformed one within the 100 ns conventional MD simulation. Transitions between conformations are rare in a 1  $\mu\text{s}$  simulation, where only 2.2% of the structures show an intact cage. Moreover, a

simple experimental transmetalation test between  $[\text{Cu}(\text{L}^{1.4})]$  and NaSPh at room temperature did not afford evidence of the formation of  $[\text{Cu}(\text{L}^{1.4})\text{I}(\text{SPh})]$  by MALDI-TOF MS. Re-optimization of the deformed  $[\text{Cu}(\text{L}^{1.4})\text{I}(\text{SPh})]^- \text{Na}^+$  structures, obtained from MD simulations after clustering of the trajectory, with DFT revealed that these very compact conformations (see Figures S21–S22) are surprisingly stable. In fact, the deformed structure is 165  $\text{kJ mol}^{-1}$  more stable than that with an intact cage. This finding is in line with results from MD simulations, where the intact cage conformation was hardly populated. Attempts to optimize the subsequent putative reactive intermediate  $[\text{Cu}(\text{L}^{1.4})\text{X}(\text{SPh})(\text{Ph})]$  ( $\text{X}=\text{Br}, \text{I}$ ), proposed in Scheme 3 failed, with the calculations directly leading to the formation of the C–S coupling product (see Figure S23). This result suggests that sterically demanding species are not stable within the coordination environment of  $[\text{Cu}(\text{L}^{1.4})]$ . This means either the oxidative addition cannot take place, or it is immediately followed by reductive elimination. In any case, the computational investigations highlight the importance of the 1,5-substitution pattern of  $\text{L}^{1.5}$  to preserve a reaction cavity that results in high catalytic activity, allowing the reaction to

proceed via the known oxidative addition/reductive elimination pathway.

## Conclusion

We have successfully isolated and characterized the 1,4-regioisomer of *p*-*tert*-butylcalix[8]arene substituted with a phenanthroly moiety  $L^{1,4}$  by easy separation of the cesium complex of  $L^{1,5}$  via crystallization.  $L^{1,4}$  was employed as ligand to obtain the new copper(I) complex  $[Cu(L^{1,4})]$ . Spectroscopic studies and structure optimization of  $[Cu(L^{1,4})]$  by theoretical methods evidenced that the asymmetric cleft provided by  $L^{1,4}$  forces Cu(I) towards one side of the calixarene framework, relative to its symmetric  $[Cu(L^{1,5})]$  counterpart. Catalytic C–S cross-coupling reactions of sodium thiophenolate with different aryl halides and  $[Cu(L^{1,4})]$  as catalyst were tested. Product formation only occurs when highly activated 4-nitroaryl halides were used, although the yields obtained reached only a maximum value of 35% despite extended reaction times. The computational investigation of the two regioisomers delivers new insights into the conformational dynamics that can affect supramolecular catalytic activity. The high flexibility of the asymmetric cage resulted in a deformation of the calix[8]arene structure in  $[Cu(L^{1,4})]$  that is likely the cause for the low catalytic activity. Our studies highlight the importance of the conformational landscape available for inherently flexible macrocycles, particularly when aimed at providing a reactive pocket for catalytic transformations. X-ray diffraction studies of the minor product  $[Cu(L^{1,4}-H)(CH_3CN)_2]$  confirm the nature of the 1,4-isomer, as well as the rare *endo*-oriented coordination of the metal center.<sup>[17]</sup> Studies with different transition-metal ions hosted within  $L^{1,4}$  and  $L^{1,5}$  to further explore their properties are currently underway.

## Experimental Section

**Materials and methods:** All preparations and manipulations of air sensitive compounds were carried out under dinitrogen atmosphere using an MBraun glovebox or standard Schlenk techniques. Copper iodide (CuI), sodium thiophenolate (NaSC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), bromobenzene (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>Br), 4-fluorobromobenzene (BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 4-bromobenzonitrile (BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), 4-nitrobromobenzene (BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>), iodobenzene (IC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4-nitroiodobenzene (IC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>) and 4-nitrochlorobenzene (ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>) were purchased from Sigma-Aldrich and used without further purification. Toluene (Sigma-Aldrich, 99.5%) was dried over Na/benzophenone, distilled under N<sub>2</sub>, and degassed via three freeze-pump-thaw cycles.<sup>[36]</sup> <sup>1</sup>H NMR spectra were recorded on a JEOL Eclipse spectrometer operating at 300 MHz and referenced to the residual solvent signal of C<sub>2</sub>D<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub> (s, δ = 6.0 ppm). MALDI-TOF MS were acquired with a Bruker Microflex MALDI-TOF mass spectrometer using a 2,5-dihydroxybenzoic acid matrix. ATR-IR spectra were recorded on a Frontier Perkin Elmer FTIR spectrometer. EPR spectra were acquired in quartz tubes with a JEOL JES TE300 spectrometer operating at X-band frequency (9.4 GHz) at 100 KHz field modulation, with a cylindrical cavity (TE011 mode). Thin layer chromatography (TLC) was conducted using aluminum-backed TLC Silica Gel 60 F<sub>254</sub>. A mixture of hexane/acetone 3:1 was used as eluant. Visualization of developed plates was performed

under UV-vis light (245 nm) or with an iodine chamber. Retardation factors (R<sub>F</sub>) were calculated as recommended by IUPAC.<sup>[37]</sup> Column chromatography was performed using 70–230 mm silica gel as stationary phase and hexane as eluant.

**Crystallographic details:** Due to the high instability of single crystals of  $[Cu(L^{1,4}-H)(CH_3CN)_2]$ , several crystals had to be tested. A suitable single crystal was mounted on a glass fiber; crystallographic data were collected with an Oxford Diffraction Gemini "A" diffractometer with a CCD area detector, with  $\lambda_{MoK\alpha} = 0.71073 \text{ \AA}$  at 170 K. Unit cell parameters were determined with a set of three runs of 15 frames (1° in  $\omega$ ). The double pass method of scanning was used to exclude any noise.<sup>[38]</sup> The collected frames were integrated by using an orientation matrix determined from the narrow frame scans. Final cell constants were determined by a global refinement; collected data were corrected for absorbance by using analytical numeric absorption correction using a multifaceted crystal model based on expressions upon the Laue symmetry with equivalent reflections. Structures solutions and refinement were carried out with the SHELXS-2014<sup>[39]</sup> and SHELXL-2014<sup>[40]</sup> packages. WinGX v2018.<sup>[41]</sup> software was used to prepare material for publication. Full-matrix least-squares refinement was carried out by minimizing  $(Fo^2 - Fc^2)^2$ . All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. H atoms attached to C atoms were placed in geometrically idealized positions and refined as riding on their parent atoms, with C–H = 0.95–0.99 Å and with  $U_{iso}(H) = 1.2U_{eq}(C)$  for aromatic and methylene groups, and  $1.5U_{eq}(C)$  for methyl groups. The *tert*-butyl groups located on C20, C31, C53, C75 and C97 are disordered. On the other hand, the solvent molecules were significantly disordered and could not be modelled properly, thus SQUEEZE,<sup>[42]</sup> a part of the PLATON package of crystallographic software, was used to calculate the solvents disorder areas and remove their contributions to the overall intensity data. The disordered solvent area is centered on the 0.084 0.411 0.428 position and showed an estimated total of 127 electrons and a void volume of 2271 Å<sup>3</sup>. Crystallographic data for the complex is presented in Table S1 of the Supporting Information.

Deposition Number(s) 1441364 contain(s) the supplementary crystallographic data for this paper. These data are provided free of charge by the joint Cambridge Crystallographic Data Centre and Fachinformationszentrum Karlsruhe Access Structures service.

**Synthesis of  $L^{1,4}$  and  $L^{1,5}$ :** *p*-*tert*-butylcalix[8]arene (1.45 g, 0.91 mmol) and CsF (1.38 g, 9.1 mmol) were dried for two hours at 120 °C under vacuum. After allowing to cool to room temperature, anhydrous THF was added, and the mixture was heated to reflux for 4 h. Upon cooling to room temperature, 2,9-bis(bromomethyl)-1,10-phenanthroline (400 mg, 1.09 mmol) was added to the mixture and stirred for 36 h. The solvent was then evaporated under reduced pressure to afford a yellow solid that was dissolved in a CHCl<sub>3</sub>/toluene 8:1 mixture and placed in a –30 °C freezer until a white precipitate appeared after 3–4 days. The solid was filtered to remove  $[Cs(L^{1,5}-H)]$  (41% yield of  $L^{1,5}$  after neutralization) and the solution containing  $[Cs(L^{1,4}-H)]$  was washed with 50 mL of HCl (0.1 M) to remove cesium as CsCl, and then washed with a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> for neutralization, affording  $L^{1,4}$  in 46% yield; m. p. = 200–202 °C (dec). IR (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2959 (C–H), 1594 (C=N), 1481 (C=C). MALDI-TOF MS  $m/z$ : 1501 [ $L^{1,4} + H$ ]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (C<sub>2</sub>D<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>, 300 MHz): δ 9.53 (s, 6H, OH), 8.42 (d, J = 8.03 Hz, 2H Ar<sub>phen</sub>), 7.91 (m, 2H, Ar<sub>phen</sub>), 7.81 (s, 2H, Ar<sub>phen</sub>), 7.21 (m, 16H, Ar<sub>calix</sub>), 5.53 (m, 2H, –CH<sub>2</sub><sup>-phen</sup>), 5.17 (s, 2H, –CH<sub>2</sub><sup>-phen</sup>), 4.43 (m, 4H, –CH<sub>2</sub><sup>-calix</sup>), 4.10 (m, 8H, –CH<sub>2</sub><sup>-calix</sup>), 3.63 (m, 4H, –CH<sub>2</sub><sup>-calix</sup>), 1.40–1.30 (m, 72H, <sup>t</sup>-Bu). Elemental analysis for C<sub>103.5</sub>H<sub>123.5</sub>ClN<sub>2.5</sub>O<sub>8.5</sub> [ $L^{1,4}(0.5CH_3CN, 0.5CH_2Cl_2, 0.5H_2O)$ ] calcd.: C 78.98, H 7.91, N 2.22; found: C 78.70, H 7.62, N 2.11.

**Synthesis of [Cu(L<sup>1,4</sup>)I]:** To a solution of L<sup>1,4</sup> (390 mg, 0.26 mmol) in 5 mL of anhydrous, and deoxygenated toluene inside a glovebox was added CuI (49 mg, 0.26 mmol). The brown solution was stirred at room temperature overnight. Toluene was then evaporated under reduced pressure to afford a brown solid that was dissolved in an acetonitrile/toluene 9:1 mixture. Slow evaporation afforded a small amount of yellow crystals (< 5% [Cu(L<sup>1,4</sup>-H)(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>]) that were collected for X-ray diffraction; elemental analysis for C<sub>104</sub>H<sub>124</sub>CuN<sub>3</sub>O<sub>9</sub> [Cu(L<sup>1,4</sup>-H)(CH<sub>3</sub>CN)(H<sub>2</sub>O)] calcd.: C 76.93, H 7.70, N 2.59; found: C 76.90, H 7.46, N 2.73. The remaining solution was placed in a -30 °C freezer, resulting in a brown microcrystalline solid (360 mg, 82% yield); m. p. = 170–172 °C (dec). IR ATR ν (cm<sup>-1</sup>) = 2954 (C-H), 1591 (C=N), 1481 (C=C). MALDI-TOF MS *m/z*: 1564 [Cu(L<sup>1,4</sup>)]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (C<sub>2</sub>D<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>, 300 MHz): δ 9.17 (s, 1H, OH), 8.56 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Ar<sub>phen</sub>), 8.31 (s, 2H, Ar<sub>phen</sub>), 7.94 (m, 2H, Ar<sub>phen</sub>), 6.98 (m, 16H, Ar<sub>calix</sub>), 6.50 (d, J = 16.1 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub><sup>-phen</sup>), 5.82 (d, J = 16.1 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub><sup>-phen</sup>), 4.69 (d, J = 12.8 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub><sup>-calix</sup>), 4.35 (d, J = 12.4 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub><sup>-calix</sup>), 4.15 (d, J = 13.4 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub><sup>-calix</sup>), 3.93 (d, J = 15.7 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub><sup>-calix</sup>), 3.78 (d, J = 15.0 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub><sup>-calix</sup>), 3.61 (d, J = 12.9 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub><sup>-calix</sup>), 3.53 (d, J = 14.6 Hz, 4H, -CH<sub>2</sub><sup>-calix</sup>), 1.37 (s, 9H, <sup>t</sup>-Bu), 1.30 (s, 18H, <sup>t</sup>-Bu), 1.26 (s, 24H, <sup>t</sup>-Bu), 1.23 (s, 24H, <sup>t</sup>-Bu), 1.07 (s, 24H, <sup>t</sup>-Bu). Elemental analysis for C<sub>104</sub>H<sub>124</sub>Cl<sub>2</sub>CuN<sub>3</sub>O<sub>10</sub> [Cu(L<sup>1,4</sup>)(CH<sub>3</sub>CN)(2H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>] calcd.: C 70.59, H 7.23, N 2.37; found: C 70.39, H 6.99, N 2.38.

**Coupling reactions:** In a typical procedure, sodium thiophenolate (93 mg, 0.71 mmol) was added to a solution of [Cu(L<sup>1,4</sup>)I] (30 mg, 2.5% mol) in 5 mL of anhydrous toluene in a 100 mL Schlenk flask under dinitrogen atmosphere, the mixture was stirred for 1 h at room temperature followed by the addition of 0.71 mmol of the corresponding aryl bromide. The mixture was heated to 110 °C for 24–72 h. An analogous test was run with 30 mg [Cu(L<sup>1,4</sup>-H)(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>], 0.71 mmol thiophenol and 0.71 mmol bromobenzene; this resulted in no detectable products, as judged in all cases by TLC analysis on silica gel; final products when present were purified and isolated after column chromatography with hexanes/dichloromethane gradient (starting with 100% hexanes) as eluant.

**Quantum chemical studies:** The initial geometries of [Cu(L<sup>1,4</sup>)I] and [Cu(L<sup>1,5</sup>)I] for the optimizations were constructed by modification of available crystal structures using Chemcraft 1.8.<sup>[43]</sup> Quantum chemical calculations were performed with Turbomole 7.5,<sup>[44]</sup> unless otherwise specified. All investigated structures were fully optimized using the PBE0<sup>[45]</sup> functional and def2-SVP<sup>[46]</sup> basis set with empirical dispersion corrections of the D3 type,<sup>[47]</sup> along with implicit solvent corrections using the Conductor-Like Screening Model (COSMO).<sup>[48]</sup> A dielectric constant of ε = 2.4 was chosen to model toluene. The PBE0 functional is known to provide good results when investigating structures involving transition metals.<sup>[49,50]</sup> To obtain more accurate electronic energies, the def2-TZVP basis set<sup>[46,51–54]</sup> was used, alongside the same settings as mentioned above. The minima were verified to be true by running numerical frequency calculations which were then checked for the absence of imaginary frequencies.

**Molecular dynamics simulations:** Obtaining a representative structural ensemble of the calixarene required that the conformational spaces of these two species are examined along the reaction pathway, for both the L<sup>1,4</sup> and the L<sup>1,5</sup> type of structures, by selecting several intermediates. The exploration of the potential energy surface was done using classical accelerated MD simulations, a method proven to deliver reliable conformational ensembles for macrocycles.<sup>[20]</sup> Sampling in explicit solvent proved to be essential to retain intact cavities, as attempts in implicit solvent resulted in the cavity collapsing upon itself. Test calculations on [Cu(L<sup>1,5</sup>)I] have shown that there is no significant difference whether chloroform or toluene was used.<sup>[35]</sup> To this end, chloroform was picked as the explicit solvent of choice, due to a faster

equilibration. We chose to simulate the supramolecular structures [Cu(L<sup>1,4</sup>)I] and [Cu(L<sup>1,5</sup>)I], to assess how the flexibility of the cavity changes depending on the position of the bridge. We also simulated the intermediate [Cu(L<sup>1,4</sup>)(SPh)]<sup>-</sup>Na<sup>+</sup>, which is the first species to be formed in the transmetallation process.<sup>[35]</sup> Therefore, a parametrization of the metal at the center of the molecule was required. MCPB.py<sup>[55]</sup> was selected as the tool of choice for the parametrization step. The structure optimizations and frequency calculations for the metal center parametrization were performed at the PBE0/def2-SVP/D3 level. [Cu(L<sup>1,4</sup>)(SPh)]<sup>-</sup>Na<sup>+</sup> was simulated using Na<sup>+</sup> as an explicit counterion to reduce the net charge of the system to 0. This is in line with experimental conditions, where thiophenolate was added as a sodium salt.

To perform the initial equilibrations prior to simulation production runs, a modified procedure by Wallnöfer et al.<sup>[56]</sup> that involves extensive heating and cooling was employed. The production runs (in explicit chloroform) were carried out in NpT ensembles at 300 K, using Amber20.<sup>[57]</sup> The temperature was regulated with the Langevin thermostat,<sup>[58]</sup> and the pressure was kept at 1 bar using the Berendsen barostat.<sup>[59]</sup> The SHAKE algorithm<sup>[60]</sup> was used to restrain hydrogen bonds allowing for a time step of 2 fs; coordinates were saved every 10 ps, simulating a total of 1 μs. Accelerated MD simulations were carried out using the dual-boost algorithm implemented in Amber20, where a bias was applied on the total potential and an additional boost on the dihedral term. Several aMD simulations, each with 1 μs were performed with various boosting parameters. These settings were derived by performing 100 ns classical MD simulations, as proposed by Pierce et al.<sup>[61]</sup> The obtained structures were aligned on the phenanthrolyl bridge. A hierarchical clustering was applied on the trajectories to obtain a structurally diverse ensemble. The reweighting of the aMD simulations was not necessary, as the energetics were not a concern, since we aimed at obtaining a large conformational ensemble, from which representative structures were selected and further optimized with DFT. To investigate the flexibility of the calixarene units, a dihedral analysis was used, to characterize the rotations between each moiety. Dihedral angles were assigned between the planes of each of the 6-membered rings of the calixarene units, as changes in these angles accurately describe the movements within the calixarene ring. The relative entropy values were obtained by using the X-entropy<sup>[62]</sup> script that performs an entropic analysis on the angle distributions by kernel density estimation. Thus, it leads to an accurate estimation of the flexibility, whereby the more flexible the system, the larger the area under the dihedral distribution curve, and the larger the entropy. DFT calculations on the cluster representatives or structure optimizations were performed with the protocol described in the previous section. Structural parameter measurements and visualizations were done with PyMol and VMD.<sup>[63,64]</sup>

## Acknowledgements

The authors thank María del Carmen García-González for DART-MS, Lucero Ríos-Ruiz for MALDI-TOF, Virginia Gómez-Vidales for EPR measurements, María de los Angeles Peña for NMR spectroscopy, and María de la Paz Orta for combustion analysis. A. B.-V., C. R.-M. and I. C. thank Instituto de Química, UNAM, and Conacyt (Becas 736348, 308307), Proyecto A1-S-8682 for financial support. M. P. thanks the FWF for financial support (P 33528).

## Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

## Data Availability Statement

The data that support the findings of this study are available in the supplementary material of this article. Calculated structures are deposited at <https://zenodo.org/record/7444229>.

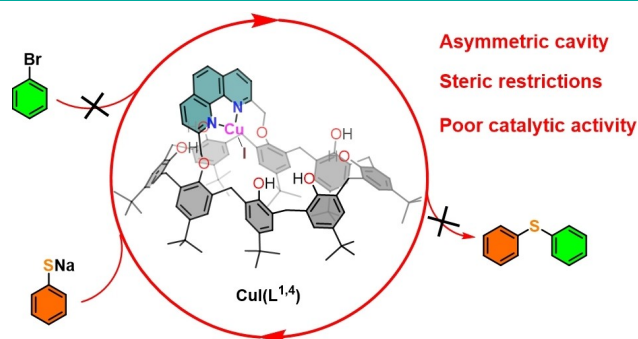
**Keywords:** Calixarenes · Conformational sampling · Copper · DFT calculations · Macrocycles

- [1] T. Chavagnan, D. Sémeril, D. Matt, L. Toupet, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2017, 313–323.
- [2] H. Zhou, J. Tan, X. Zhang, *Chem. Asian J.* **2019**, *14*, 3240–3250.
- [3] V. Mouarrawis, R. Plessius, J. I. van der Lugt, J. N. H. Reek, *Front. Chem.* **2018**, *6*, 623.
- [4] L. Leclercq, G. Douyère, V. Nardello-Rataj, *Catalysts* **2019**, *9*, 163.
- [5] C. Deraedt, D. Astruc, *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *324*, 106–122.
- [6] C. Schöttle, E. Guan, A. Okrut, N. A. Grosso-Giordano, A. Palermo, A. Solovyov, B. C. Gates, A. Katz, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 4010–4015.
- [7] P. Molenveld, J. F. J. Engbersen, D. N. Reinhoudt, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 75–86.
- [8] C. Dieleman, S. Steyer, C. Jeunesse, D. Matt, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2001**, 2508–2517.
- [9] E. Karakhanov, T. Buchneva, A. Maximov, M. Zavertyaeva, *J. Mol. Catal. A* **2002**, *184*, 11–17.
- [10] Z. X. Xu, G. K. Li, C. F. Chen, Z. T. Huang, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8668–8675.
- [11] I. Di Bari, G. Granata, G. M. L. Consoli, S. Sortino, *New J. Chem.* **2018**, *42*, 18096–18101.
- [12] X. Hang, W. Yang, S. Wang, H. Han, W. Liao, J. Jia, *ACS Appl. Nano Mater.* **2019**, *2*, 4232–4237.
- [13] N. Noll, F. Würthner, *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 444–450.
- [14] A. Labattut, S. Abi Fayssal, J. Buendia, I. Abdellah, V. Huc, C. Martini, E. Schulz, *React. Chem. Eng.* **2020**, *5*, 1509–1514.
- [15] N. Narkhede, B. Uttam, C. P. Rao, *ACS Omega* **2019**, *4*, 4908–4917.
- [16] S. Abi Fayssal, T. Naret, V. Huc, J. Buendia, C. Martini, E. Schulz, *Catal. Sci. Technol.* **2021**, *11*, 5223–5231.
- [17] C.-G. Yan, J. Han, L. Li, D.-M. Liu, *J. Coord. Chem.* **2009**, *62*, 825–832.
- [18] N. Le Poul, Y. Le Mest, I. Jabin, O. Reinaud, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 2097–2106.
- [19] G. Izzet, J. Zeitouny, H. Akdas-Killig, Y. Frapart, S. Ménage, B. Douziech, I. Jabin, Y. Le Mest, O. Reinaud, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9514–9523.
- [20] V. Böhmer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 713–745.
- [21] G. M. L. Consoli, F. Cunsolo, C. Geraci, P. Neri, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1605–1608.
- [22] C. Gaeta, L. Gregoli, M. Martino, P. Neri, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8875–8878.
- [23] E. Guzmán-Percástegui, D. J. Hernández, I. Castillo, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 3111–3114.
- [24] R. H. Crabtree, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 127–150.
- [25] D. J. Hernández, H. Vázquez-Lima, P. Guadarrama, D. Martínez-Otero, I. Castillo, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4930–4933.
- [26] A. W. Addison, T. N. Rao, J. Reedijk, J. Van Rijn, G. C. Verschoor, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1984**, 1349–1356.
- [27] J. Cody, J. Dennison, J. Gilmore, D. G. VanDerveer, M. M. Henary, A. Gabrielli, C. D. Sherrill, Y. Zhang, C. P. Pan, C. Burda, C. J. Fahrni, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 4918–4929.
- [28] C. Chen, Z. Weng, J. F. Hartwig, *Organometallics* **2012**, *31*, 8031–8037.
- [29] S. S. Batsanov, *Inorg. Mater.* **2001**, *37*, 871–885.
- [30] A. O. Legendre, F. C. Andrade, S. R. Ananias, A. E. Mauro, A. V. G. Netto, R. H. A. Santos, J. G. Ferreira, F. R. Martins, *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 1683–1688.
- [31] P. R. Martínez-Alanis, I. Castillo, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8845–8848.
- [32] C. D. Gutsche, *Calixarenes Revisited*, Royal Society Of Chemistry, **1998**.
- [33] K. Nakamoto, *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, **2008**.
- [34] C. G. Bates, R. K. Gujadhur, D. Venkataraman, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2803–2806.
- [35] R. A. Talmazan, R. Monroy, F. del Río-Portilla, I. Castillo, M. Podewitz, *ChemCatChem* **2022**, e202200662.
- [36] G. Luyckx, J. Ceulemans, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1987**, *96*, 151–163.
- [37] L. S. Ettre, *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 819–872.
- [38] CrysAlisPro, version 1.171.36.32; Oxford Diffraction, Abingdon, U. K. **2013**.
- [39] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A* **2015**, *71*, 3–8.
- [40] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. C* **2015**, *71*, 3–8.
- [41] L. J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.* **2012**, *45*, 849–854.
- [42] A. L. Spek, *Acta Crystallogr. Sect. C* **2015**, *71*, 9–18.
- [43] G. A. Zhurko, D. A. Zhurko, Chemcraft. Version 1.8 (Build 610b). [www.chemcraftprog.com](http://www.chemcraftprog.com).
- [44] TURBOMOLE V7.5 **2021**, a) development of the University of Karlsruhe and Forschungszentrum Karlsruhe GmbH, TURBOMOLE.
- [45] C. Adamo, V. Barone, *J. Chem. Phys.* **1999**, *110*, 6158–6170.
- [46] F. Weigend, R. Ahlrichs, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 3297–3305.
- [47] S. Grimme, S. Ehrlich, L. Goerigk, *J. Comput. Chem.* **2011**, *32*, 1456–1465.
- [48] A. Schäfer, A. Klamt, D. Sattler, J. Lohrenz, F. Eckert, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2000**, *2*, 2187–2193.
- [49] S. K. Goetzfried, C. M. Gallati, M. Cziferszky, R. A. Talmazan, K. Wurst, K. R. Liedl, M. Podewitz, R. Gust, *Inorg. Chem.* **2020**, *59*, 15312–15323.
- [50] M. M. Islam, H. Tomiyasu, T. Matsumoto, J. Tanaka, P. E. Georghiou, C. Redshaw, T. Yamato, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 9055–9064.
- [51] F. Weigend, M. Häser, H. Patzelt, R. Ahlrichs, *Chem. Phys. Lett.* **1998**, *294*, 143–152.
- [52] K. Eichkorn, O. Treutler, H. Öhm, M. Häser, R. Ahlrichs, *Chem. Phys. Lett.* **1995**, *240*, 283–289.
- [53] K. Eichkorn, F. Weigend, O. Treutler, R. Ahlrichs, *Theor. Chem. Acc.* **1997**, *97*, 119–124.
- [54] R. Ahlrichs, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2004**, *6*, 5119–5121.
- [55] P. Li, K. M. Merz, *J. Chem. Inf. Model.* **2016**, *56*, 599–604.
- [56] H. Wallnöfer, S. Handschuh, K. R. Liedl, T. Fox, *J. Phys. Chem. B* **2010**, *114*, 7405–7412.
- [57] D. A. Case, H. M. Aktulga, K. Belfon, I. Y. Ben-Shalom, S. R. Brozell, D. S. Cerutti, T. E. Cheatham, III, G. A. Cisneros, V. W. D. Cruzeiro, T. A. Darden, R. E. Duke, G. Giambasu, M. K. Gilson, H. Gohlke, A. O'Hearn, S. Izadi, S. A. Izmailov, C. Jin, K. Kasavajhala, M. C. Kaymak, E. King, A. Kovalenko, T. Kurtzman, T. S. Lee, S. LeGrand, P. Li, C. Lin, J. Liu, T. Luchko, R. Luo, M. Machado, V. Man, M. Manathunga, K. M. Merz, Y. Miao, O. Mikhailovskii, G. Monard, H. Nguyen, K. A. O'Hearn, A. Onufriev, F. Pan, S. Pantano, R. Qi, A. Rahnamou, D. R. Roe, A. Roitberg, C. Sagui, S. Schott-Verdugo, J. Shen, C. L. Simmerling, N. R. Skrynnikov, J. Smith, J. Swails, R. C. Walker, J. Wang, H. Wei, R. M. Wolf, X. Wu, Y. Xue, D. M. York, S. Zhao, P. A. Kollman. Amber **2021**, University of California, San Francisco.
- [58] S. A. Adelman, J. D. Doll, *J. Chem. Phys.* **1976**, *64*, 2375–2388.
- [59] H. J. C. Berendsen, J. P. M. Postma, W. F. van Gunsteren, A. DiNola, J. R. Haak, *J. Chem. Phys.* **1984**, *81*, 3684–3690.
- [60] G. Ciccotti, J. P. Ryckaert, *Comput. Phys. Rep.* **1986**, *4*, 346–392.
- [61] L. C. T. Pierce, R. Salomon-Ferrer, C. A. F. de Oliveira, J. A. McCammon, R. C. Walker, *J. Chem. Theory Comput.* **2012**, *8*, 2997–3002.
- [62] J. Kraml, F. Hofer, P. K. Quoika, A. S. Kamenik, K. R. Liedl, *J. Chem. Inf. Model.* **2021**, *61*, 1533–1538.
- [63] L. Schrödinger, The PyMOL Molecular Graphics System. **2015**.
- [64] W. Humphrey, A. Dalke, K. Schulten, *J. Molec. Graphics* **1994**, *14*, 33–38.

Manuscript received: September 21, 2022  
Revised manuscript received: November 14, 2022  
Accepted manuscript online: December 2, 2022

Corrections added on December, 28 2022, after first online publication:  
addition of 1) VMD in the last sentence of the Experimental Part, together with the corresponding reference [64]; 2) the link to the repository in the Data Availability Statement.

# RESEARCH ARTICLE



Calix[8]arenes are tunable macrocycles amenable for the design of nanoreactors. Functionalization of its hydroxyl rim needs to be regioselective to create a cavity suitable for reagents to interact with the metal center, otherwise the catalytic process

is affected. Here we present a 1,4-hydroxy-functionalized calix[8]arene-Cu(I) complex and show how regioisomer-induced conformational effects result in poor performance in catalytic C–S coupling relative to its 1,5-functionalized analogue.

A. Berlanga-Vázquez, R. A. Talmazan, C. A. Reyes-Mata, Prof. E. G. Percástegui, Dr. M. Flores-Alamo, Prof. M. Podewitz\*, Prof. I. Castillo\*

1 – 10

Conformational Effects of Regioisomeric Substitution on the Catalytic Activity of Copper/Calix[8]arene C–S Coupling

