



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**ACOPLAMIENTO DE FENOLES SUSTITUIDOS CATALIZADO POR  
COMPUESTOS DE COORDINACIÓN DE Cu(II) CON LIGANTES DERIVADOS  
DE IMIDAZOL**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**QUIMICO**

**PRESENTA**

**DIEGO EMILIO MORETT AGUILAR**



**MÉXICO, D.F.**

**2016**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

## **JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:** Prof. José Manuel Méndez Stivalet

**VOCAL:** Prof. Laura María Gasque Silva

**SECRETARIO:** Prof. Erika Martin Arrieta

**1er. SUPLENTE:** Prof. Jorge Luis López Zepeda

**2° SUPLENTE:** Prof. Nuria Esturau Escofet

## **SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

**LABORATORIO 216, POSGRADO, FACULTAD DE QUÍMICA**

**ASESOR DEL TEMA:**

\_\_\_\_\_  
**Dra. Laura María Gasque Silva**

**SUPERVISOR TÉCNICO:**

\_\_\_\_\_  
**Dra. Nuria Esturau Escofet**

**SUSTENTANTE:**

\_\_\_\_\_  
**Diego Emilio Morett Aguilar**

# Índice

Abreviaturas .....	III
Introducción .....	1
1 Antecedentes .....	3
1.1 Metaloenzimas de cobre .....	3
1.2 Catálisis de oxidación de catecoles .....	6
1.3 Compuestos de Cu(II) e imidazol .....	8
1.3.1 Propiedades electrónicas y estructurales .....	12
1.3.2 Actividad catecolasa de los compuestos del grupo de investigación .....	16
1.4 Reacciones de fenoles sustituidos .....	18
1.4.1 Acoplamiento de DMP .....	19
1.4.2 Reacción de acoplamiento de OAP .....	26
2 Objetivos e hipótesis.....	31
3 Resultados.....	33
3.1 Caracterización de miep.....	33
3.1.1 Análisis elemental de ligante.....	33
3.1.2 RMN <sup>1</sup> H.....	34
3.2 Caracterización de diep.....	36
3.2.1 Análisis elemental.....	36
3.2.2 RMN <sup>1</sup> H.....	37
3.3 Acoplamiento de DMP.....	39
3.3.1 Estudios de RMN.....	40
3.4 Estudio cinético del acoplamiento de <i>o</i> -aminofenol .....	49
3.4.1 Comparación de las velocidades de reacción .....	49
3.4.2 Acoplamiento de OAP utilizando Cumiep.....	53
3.4.3 Acoplamiento de OAP utilizando Cu <sub>2</sub> diep .....	53
3.4.4 Acoplamiento de OAP utilizando Cu <sub>2</sub> dihe .....	55
4 Experimentos infructuosos.....	60
4.1 Reacciones de TMP .....	60
4.1.1 Metanol/agua .....	60
4.1.2 Metanol.....	60
4.1.3 Acetonitrilo/agua .....	61
4.1.4 Acetonitrilo .....	61
5 Conclusiones .....	65

6	Material y métodos .....	67
6.1	Reactivos y equipo .....	67
6.1.1	Reactivos y disolventes.....	67
6.1.2	Equipo .....	68
6.2	Preparación de catalizadores .....	69
6.3	Acoplamiento de DMP .....	70
6.3.1	[Cu <sub>2</sub> diep](ClO <sub>4</sub> ) <sub>4</sub> .....	70
6.3.2	[Cu(miép)](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> .....	71
6.4	Estudio cinético de la oxidación de <i>o</i> -aminofenol .....	71
6.4.1	Cumiep .....	72
6.4.2	Cu <sub>2</sub> diep .....	74
6.4.3	Cu <sub>2</sub> dihe .....	74
6.5	Difracción de rayos X .....	76
7	Referencias .....	77
Anexo I	.....	85
TMP	.....	85
Antecedentes	.....	85
Metodología	.....	90
Resultados	.....	92
TTBP	.....	97
Antecedentes	.....	97
Metodología	.....	98
Resultados	.....	98
Observaciones	.....	99

## Abreviaturas

diep	Ligante 2,8-dimetil-5,11-(2-etilpiridina)-1,4,5,6,7,10,11,12-octahidro imidazo-[4,5-h]-imidazo[4,5-c][1,6] diazecina.
miep	Ligante <i>N</i> -((2-etil-5-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)metil)- <i>N</i> -metil-2-(2-pirindin-2il)etan-1-amina.
dihe	Ligante 2,8-dimetil-5,11-(2-hidroxoetil)-1,4,5,6,7,10,11,12-octahidro imidazo-[4,5-h]-imidazo[4,5-c][1,6] diazecina.
DMP	2,6-dimetilfenol.
TMP	2,4,6-trimetilfenol.
TTBP	2,4,6-triterbutilfenol.
TMSQ	3,3',5,5'-tetrametilestilbeno-4,4'-quinona.
PPE	Poli-fenileter.
OAP	2-aminofenol.
APX	2-amino-3 <i>H</i> -fenoxazin-3-ona.
EPR	Resonancia paramagnética electrónica.
UV/Vis	Espectroscopía Ultravioleta/Visible.
RMN	Resonancia magnética nuclear.
A.E.	Análisis elemental.
CG-MS	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas.
MS-TOF	Espectrometría de masas por tiempo de vuelo.

## Introducción

La química bioinorgánica, que se centra en estudiar la interacción de metales en procesos biológicos, ha permitido entender mejor los mecanismos de sistemas macromoleculares como las enzimas [1]. Las enzimas son catalizadores biológicos sumamente específicos y eficaces, sin embargo su estudio se complica debido a la dificultad de aislarlas y manipularlas. Esto ha llevado al desarrollo de nuevos compuestos de coordinación que se asemejen a los sitios activos de enzimas con centros metálicos, con el fin de entender mejor el funcionamiento de las mismas [2]. Los complejos de este tipo se conocen como biomiméticos.

Entre los compuestos biomiméticos más estudiados se encuentran los que contienen cobre, ya que este metal es esencial para una gran cantidad de procesos biológicos. Las metaloenzimas de cobre llevan a cabo la activación de  $O_2$ , reducción de  $NO_x$ , la dismutación de superóxidos, y la oxidación de diferentes compuestos de interés biológico e industrial [3].

La catecol oxidasa es una metaloenzima con un sitio activo formado por dos iones cobre cercanos entre sí, cada uno coordinado a tres nitrógenos de residuos imidazólicos de histidinas [4]. Esta enzima cataliza la oxidación de *o*-difenoles a *o*-quinonas. Se han realizado diversos estudios con compuestos mononucleares y dinucleares de cobre que se asemejan al sitio activo de la enzima, y varios autores proponen que existe una dependencia de la actividad catalítica con la proximidad de los átomos de cobre (II), optimizándose cuando la distancia entre cobres es similar a la de la enzima, lo cual lleva a pensar que la interacción entre ambos cobres y el sustrato es de suma importancia para la catálisis.

En el grupo de trabajo se han sintetizado una variedad de compuestos dinucleares de cobre con ligantes derivados de imidazol [5-7], y se ha encontrado que estos tienen una actividad similar a la catecol oxidasa [8-12], a pesar de que los átomos de cobre se encuentran a una distancia mucho mayor (entre 7 y 9 Å, comparado con 3Å en la proteína) en estos complejos que en el sitio activo de la enzima. También se han sintetizado compuestos mononucleares, para los cuales disminuye drásticamente la actividad catalítica, aunque aún no se entiende la razón [13].

La fenoxazinona sintasa es otra metaloenzima con un sitio activo de cobre [14]. Esta enzima cataliza la oxidación de *o*-aminofenol a aminofenoxazinona. Esta reacción es de especial interés debido a que un compuesto derivado del producto de esta reacción presenta actividad antineoplásica y es utilizado como fármaco para tratar diferentes tipos de cáncer [15]. Se han sintetizado diferentes compuestos de coordinación con diversos metales que son capaces de llevar a cabo esta reacción, y se han realizado estudios mecanísticos para entender mejor la forma en la que estos complejos catalizan la oxidación de aminofenol [16-18]. Entre los metales utilizados para catalizar esta reacción se encuentran Cu, Fe y Mn.

Otra serie de reacciones usualmente catalizadas por cobre son las polimerizaciones de fenoles. En 1959, Hay *et. al.* descubrieron un método para obtener polímeros a partir del 2,6-dimetilfenol [19]. El polímero formado presenta propiedades deseadas en plásticos comerciales, y se ha utilizado en una gran variedad de productos. Se han desarrollado diversos catalizadores que pueden llevar a cabo esta reacción y se han realizado estudios para entender el mecanismo de polimerización de este compuesto [20].

Varios compuestos que presentan actividad catecolasa también catalizan reacciones de otros fenoles sustituidos. Esto incitó a estudiar la reactividad de los complejos de cobre sintetizados en el grupo de trabajo con otros fenoles, específicamente 2,6-dimetilfenol y *orto*-aminofenol, con la hipótesis de que los compuestos de cobre presentarían actividad catalítica frente a estos sustratos.

Este trabajo busca ampliar el entendimiento de la actividad catalítica de ciertos compuestos de cobre (II) sintetizados previamente en el grupo de trabajo. Se llevaron a cabo estudios de reactividad de los complejos Cu<sub>2</sub>diep, Cumiep y Cu<sub>2</sub>dihe con los sustratos fenólicos mencionados previamente. Se utilizaron diferentes técnicas para caracterizar los compuestos obtenidos, entre las que se encuentran RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C, CG-MS, análisis elemental, difracción de rayos X de monocristal y resonancia paramagnética electrónica.

Se comparó la actividad catalítica de diferentes compuestos frente a los sustratos utilizados en este trabajo, con el fin de entender cómo las variaciones estructurales de los complejos de coordinación afectan el rendimiento o la velocidad de las reacciones.

# 1 Antecedentes

## 1.1 Metaloenzimas de cobre

El cobre es uno de los elementos esenciales para los seres vivos, y se encuentra en una gran variedad de proteínas con diferentes funciones. En el cuerpo humano, el cobre es el tercer metal del bloque d más abundante, después del hierro y el cinc [21]. Las metaloenzimas de cobre están involucradas en la catálisis redox de una gran variedad de procesos biológicos, como son la activación de oxígeno, la transferencia electrónica, la reducción de óxidos de nitrógeno y la dismutación de superóxidos [2]. Las proteínas de cobre también sirven para el transporte de oxígeno en algunos organismos.

El uso extensivo del cobre en los seres vivos se debe principalmente a cuatro factores [22].

- 1.- De los iones divalentes biológicamente disponibles, el Cu(II) es el que más fácilmente se enlaza a moléculas orgánicas que tengan átomos donadores de pares electrónicos.
- 2.- De los iones monovalentes biológicamente disponibles Cu(I) es el que se enlaza más fácilmente a moléculas orgánicas que tengan átomos donadores de pares electrónicos.
- 3.- Los iones Cu(I) y Cu(II) tienen una tendencia similar a enlazarse con moléculas orgánicas, a pesar de la diferencia de tamaños. Esto hace que el par  $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$  sea muy útil en reacciones redox con potenciales entre +0.2 y +0.8V.
- 4.- Cu(I) puede actuar como donador  $\pi$ , lo cual permite que se pueda enlazar a ligantes como CO y O<sub>2</sub>.

Las proteínas de cobre se clasifican en siete tipos, dependiendo de las propiedades del sitio activo [3, 21].

Las proteínas de tipo I se conocen también como “proteínas azules de cobre”, debido al color intenso que presentan en su estado oxidado [23]. Esto se debe a una transferencia de carga entre el centro metálico y un residuo de cisteína. Las proteínas azules de cobre presentan una banda de absorción en UV-Visible alrededor de 600nm, la cual usualmente tiene coeficientes de extinción molar arriba de  $3000\text{Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$  [24]. En estas proteínas el cobre está coordinado a dos nitrógenos provenientes de residuos de histidinas, un átomo de azufre de un residuo de cisteína, y un átomo de azufre que usualmente proviene de un residuo de metionina, el cual se encuentra débilmente coordinado al cobre. La geometría alrededor del cobre en estas proteínas es tetraédrica distorsionada. Algunos ejemplos de proteínas de este tipo son la plastocianina (involucrada en la transferencia de electrones en la fotosíntesis [25]) y la amicianina (parte de un complejo rédox en algunas bacterias [26]).

Las proteínas de tipo II también se conocen como proteínas “normales” de cobre. Sus espectros de EPR y de UV-Visible son muy similares a los que se obtienen con compuestos sintéticos de Cu(II) coordinado con ligantes donadores de nitrógeno y oxígeno. Estas enzimas tienen un color azul poco intenso, ya que se debe a transiciones d-d de los iones  $\text{Cu}^{2+}$ , las cuales usualmente están prohibidas por simetría. En estas enzimas el centro metálico está coordinado a residuos de aminoácidos que tienen nitrógeno u oxígeno como átomos donadores. También pueden estar coordinados a moléculas de agua del medio. La geometría alrededor del centro metálico puede ser tetraédrica distorsionada o pirámide de base cuadrada distorsionada, dependiendo del número de coordinación que presente el cobre.

Ejemplos de este tipo de enzimas incluyen la superóxido dismutasa (la cual transforma el ion superóxido en oxígeno molecular y peróxido de hidrógeno [27]) y la galactosa oxidasa (la cual oxida la galactosa, y tiene la característica de tener un radical libre en su estado oxidado [28]).

Las proteínas de tipo III tienen un sitio activo bimetálico, el cual tiene dos iones  $\text{Cu}^{2+}$  a aproximadamente  $3\text{Å}$  de distancia, acoplados antiferromagnéticamente. Estas proteínas tienen la capacidad de fijar  $\text{O}_2$  de forma reversible, o bien utilizarlo en reacciones de oxidación en condiciones suaves. Cada centro metálico está enlazado a tres átomos de nitrógeno provenientes de residuos de histidinas. El oxígeno une de forma  $\eta^2$  a ambos centros metálicos.

Entre las enzimas que tienen este tipo de centros metálicos están la hemocianina, la cual es responsable del transporte de oxígeno en varios moluscos; la tirosinasa [29], que está involucrada en la producción de melanina [30], oxidando tirosina y otros fenoles a *o*-catecoles, y *o*-catecoles a *o*-quinonas; y la catecol oxidasa, que oxida *o*-catecoles a *o*-quinonas [4, 31].

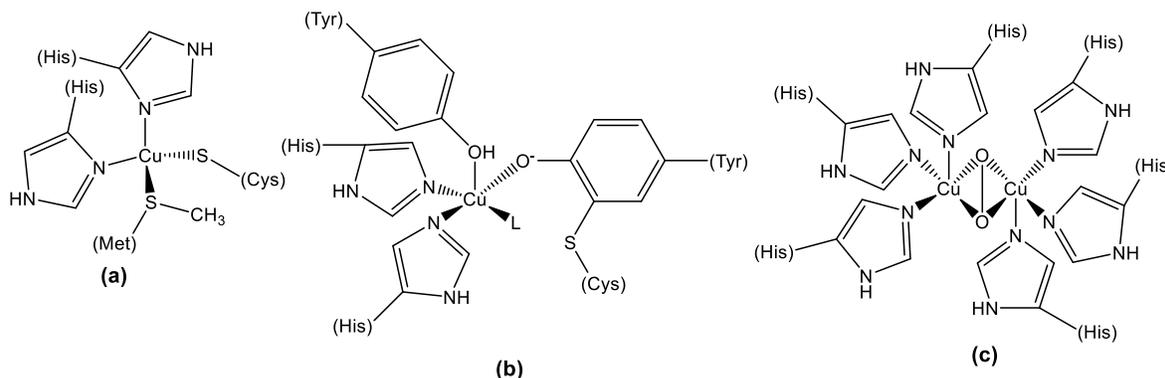


Fig. 1.1: Representaciones de sitios activos de enzimas de los tres tipos: (a) tipo I, plastocianina; (b) tipo II, galactosa oxidasa; (c) tipo III, oxihemocianina.

Las proteínas de cobre de tipo IV se conocen como multicobre oxidasas, ya están formadas por un sitio activo de tipo II y uno de tipo III, que juntos forman un cúmulo triangular trinuclear. Estas proteínas también pueden tener un sitio de tipo I. Ejemplos de este grupo de proteínas son la ceruloplasmina, involucrada en el metabolismo del cobre; la lacasa, y ascorbato oxidasa [21].

Además de los cuatro tipos de proteínas de cobre mencionados, existen otros tres tipos que se nombran con las letras A, B y Z. Las proteínas de cobre con sitios activos  $Cu_A$  se caracterizan por tener un sitio activo dinuclear de cobre, en el cual ambos cobres tienen valencia mixta y presentan un estado de oxidación formal +1.5. El espectro de EPR de estas proteínas muestra un patrón de siete líneas, indicando que el electrón desapareado está interactuando con ambos centros metálicos. La citocromo *c* oxidasa y la óxido nítrico reductasa son ejemplos de este grupo de proteínas.

Las enzimas con centros de tipo  $Cu_B$  tienen un centro de cobre cercano a un hierro. Los iones metálicos están acoplados antiferromagnéticamente y tienen un átomo de oxígeno como puente, que puede provenir de una molécula de  $H_2O$ , un  $OH^-$ , o una molécula de  $O_2$ . Las enzimas con centros metálicos de este tipo reducen el oxígeno molecular a agua.

Las proteínas de cobre con centros de tipo  $Cuz$  se caracterizan por tener cuatro átomos de cobre cercanos entre sí, los cuales están coordinados a siete residuos de histidina y a un residuo de cisteína o un ion  $OH^-$ . Se desconoce el estado de oxidación de los cobres en este tipo de cúmulos, ya que se obtienen cuatro líneas en el espectro de EPR, las cuales se pueden explicar con diferentes esquemas de oxidación. Un ejemplo de enzimas con este tipo de centros metálicos es la óxido nitroso oxidasa [32].

## 1.2 Catálisis de oxidación de catecoles

La catecol oxidasa es una enzima de cobre de tipo III [4]. Esta enzima transforma una gran variedad de *o*-difenoles a *o*-quinonas (Fig 1.2).



Fig. 1.2: Oxidación de catecol a *o*-quinona

Para llevar a cabo esta reacción, la enzima utiliza oxígeno del medio y lo reduce a agua. Los cobres en esta enzima se encuentran coordinados a tres residuos de histidina cada uno, y se encuentran a una distancia de aproximadamente  $3\text{\AA}$  entre sí (la distancia puede variar un poco dependiendo del organismo del cual provenga la enzima). Algunos tipos de catecol oxidasa tienen un residuo de metionina que no se coordina a ninguno de los cobres, sino que forma un enlace con el carbono 2 de uno de los residuos de histidina. En la figura 1.3 se muestra la estructura del sitio activo de esta enzima.

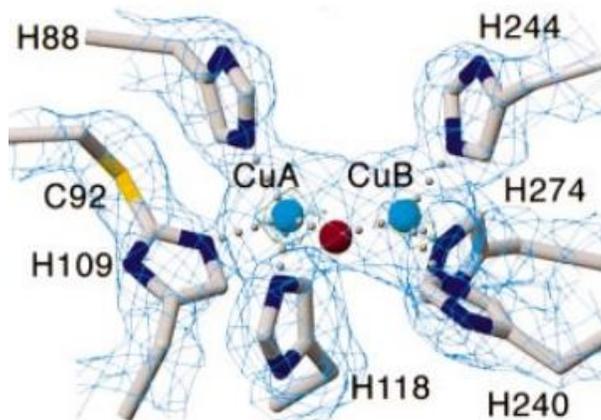


Fig. 1.3: Centro activo de la catecol oxidasa, con dos cobres coordinados a un mismo oxígeno, proveniente de una molécula de agua. Los cobres se encuentran a una distancia aproximada de 3Å. Además, se observa que el residuo de cisteína C92 está enlazado al imidazol de la histidina H109. Imagen tomada de [4].

El mecanismo de reacción de la catecol oxidasa se ha estudiado en varios artículos [31]. Usualmente se utiliza el di-*ter*-butilcatecol ( $H_2DTBC$ ) como sustrato de estudio, ya que éste no da ningún subproducto. El mecanismo propuesto se describe a continuación y se muestra en la figura 1.4.

I.- Los dos cobres del sitio activo reaccionan con el catecol, reduciéndose y formando la quinona ( $DTBQ$ ) y liberando dos protones.

II.- El sitio activo de la enzima puede interactuar con el oxígeno del medio, reoxidándose para formar una especie de  $Cu(II)$  con un puente peroxo ( $Cu^{II}(O_2)^2-Cu^{II}$ ). Ésta puede reaccionar de diferentes formas.

III.- La especie  $Cu^{II}(O_2)^2-Cu^{II}$  puede reaccionar con dos protones para liberar agua oxigenada y volver a formar el sitio activo original de la enzima. En este paso no hay reacción redox.

IV.- La especie de  $Cu(II)$  con el puente peroxo también puede interactuar con otra molécula de  $H_2DTBC$  y dos protones para obtener una molécula de quinona y dos de agua. En este paso sí hay una reacción redox, pero las especies involucradas son el grupo peroxo proveniente de la especie  $Cu^{II}(O_2)^2-Cu^{II}$  y el catecol. Los cobres mantienen su estado de oxidación.

V.- Existe una tercera vía por la cual la especie  $Cu^{II}(O_2)^2-Cu^{II}$  se reduce. La especie de cobre reacciona con una molécula de catecol para formar quinona y agua oxigenada. En este paso el oxígeno no sufre cambio de oxidación, pero ambos cobres del sitio activo de la enzima se reducen a  $Cu(I)$ .

VI.- La forma reducida de cobre puede reoxidarse a Cu(II) en presencia de agua oxigenada, la cual se reduce a H<sub>2</sub>O con dos protones del medio.

La forma en la que se coordina el catecol al centro activo es motivo de discusión, ya que se desconoce si se enlaza a ambos cobres simultáneamente o solamente a uno de ellos.

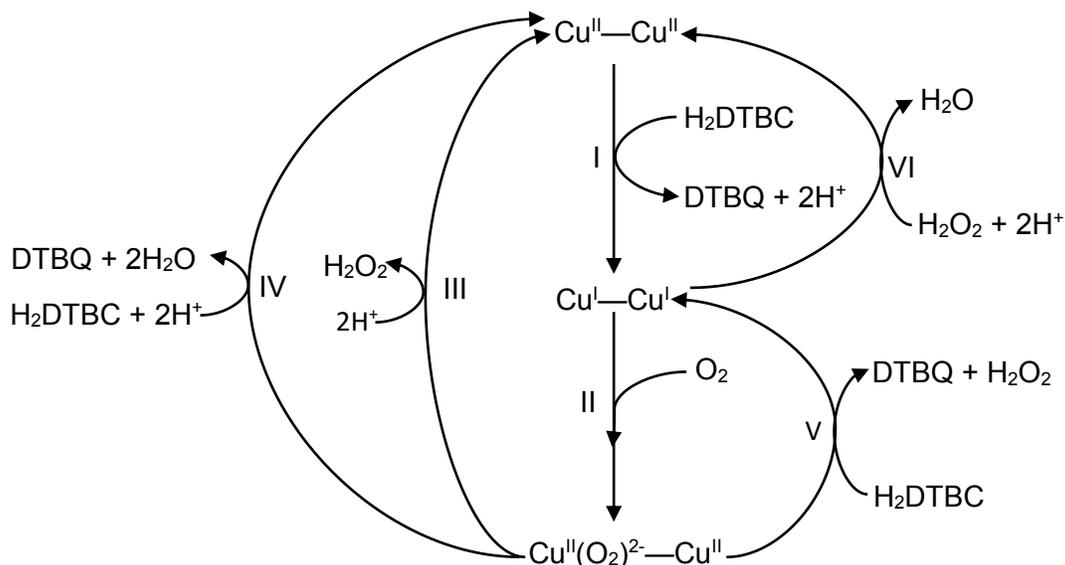


Fig. 1.4: Mecanismo de reacción de la catecol oxidasa. La especie Cu<sup>x</sup>—Cu<sup>x</sup> representa al centro activo bimetalico en los diferentes estados de oxidación.

### 1.3 Compuestos de Cu(II) e imidazol

El cobre II tiene predilección por los ligantes donadores de nitrógeno, y en las enzimas de cobre se encuentra casi siempre coordinado a al menos un residuo de histidina. La histidina es un aminoácido presente en todos los seres vivos, el cual tiene un residuo de imidazol.

La química biomimética se enfoca en intentar emular la actividad de las enzimas sintetizando compuestos que se asemejen a los centros activos de las metaloproteínas, con el propósito de obtener catalizadores que posean propiedades semejantes a las enzimas [2, 33]. Por esta razón se han sintetizado una gran variedad de compuestos de Cu con imidazol, con diferentes niveles de éxito para catálisis biomimética.

En el grupo de trabajo se han sintetizado una variedad de ligantes derivados de imidazol, los cuales se sintetizan por medio de una reacción de Mannich [Fig. 1.2.1], usando 2-metilimidazol

o 2-etil-4-metilimidazol, formaldehído y una amina primaria o secundaria. Estos compuestos tienen diferente nuclearidad (sitios en donde pueden coordinarse iones de cobre) y forma dependiendo del imidazol que se utilice y cuál sea la amina que reacciona. Si se utiliza 2-metilimidazol, los ligantes obtenidos son dinucleantes, permitiendo que se coordinen dos cobres por molécula.

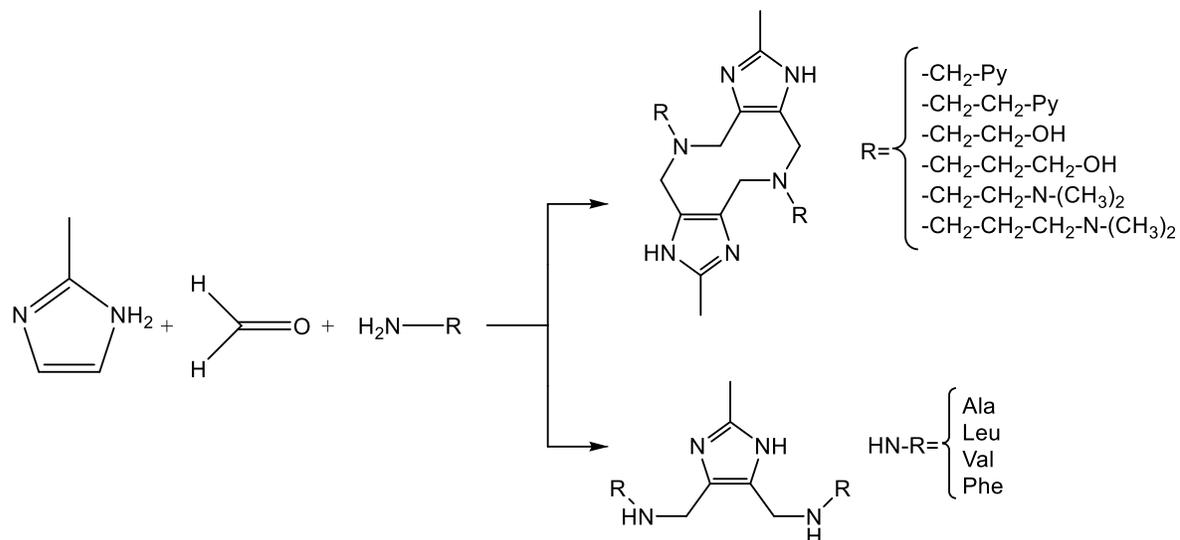


Fig. 1.5: Reacción de Mannich usando una amina primaria. Pueden formarse ligantes “cerrados” (arriba) o “abiertos” (abajo).

Los ligantes “abiertos” tienen un imidazol y dos brazos. Los cobres se coordinan a los residuos de la amina y cada uno se enlaza a uno de los dos nitrógenos del imidazol. Generalmente estos ligantes se forman cuando la reacción de Mannich se lleva a cabo usando un aminoácido. Se han sintetizado ligantes a partir de fenilalanina, metionina, valina, leucina y alanina [6, 34]. La razón por la cual se favorece la formación de compuestos “abiertos” cuando se utilizan aminoácidos aún se desconoce. Algunos ejemplos de este tipo de ligantes se muestran en la figura 1.6.

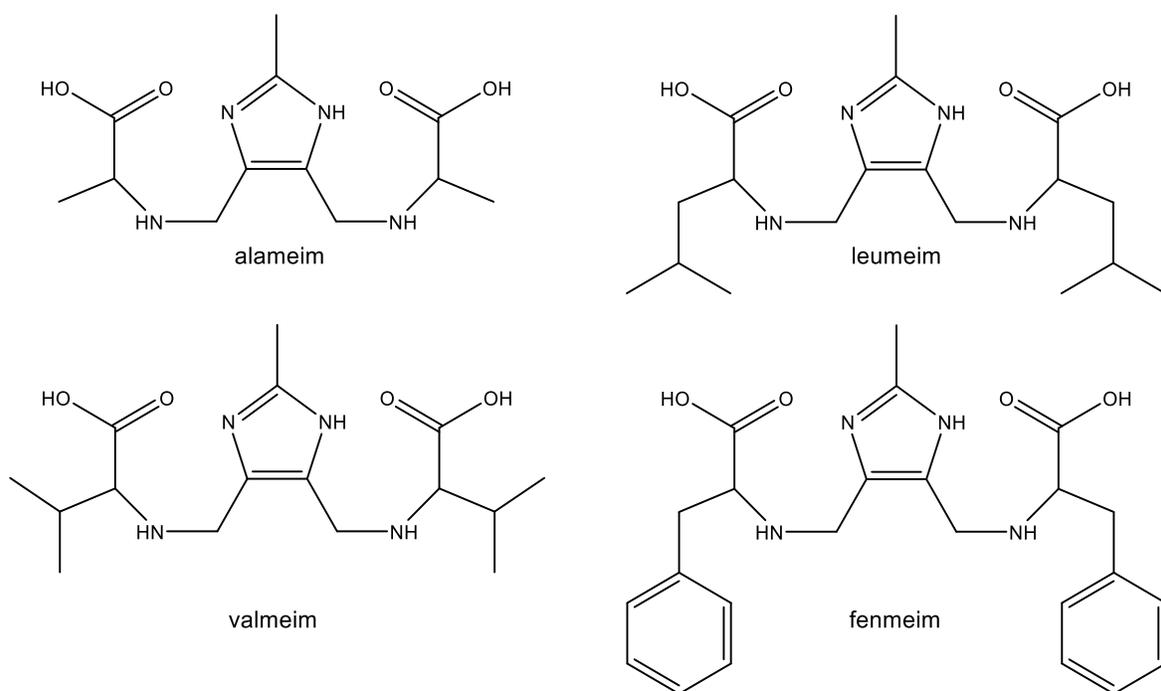


Fig. 1.6: Ligantes de tipo “abierto” sintetizados a partir de aminoácidos.

También se han sintetizado ligantes equivalentes utilizando bisimidazol, los cuales tienen cuatro residuos de aminoácido unidos a los dos anillos del bisimidazol [12]. Los aminoácidos que se han utilizado hasta el momento son metionina, fenilalanina y valina. La figura 1.7 muestra la estructura general de este tipo de ligantes.

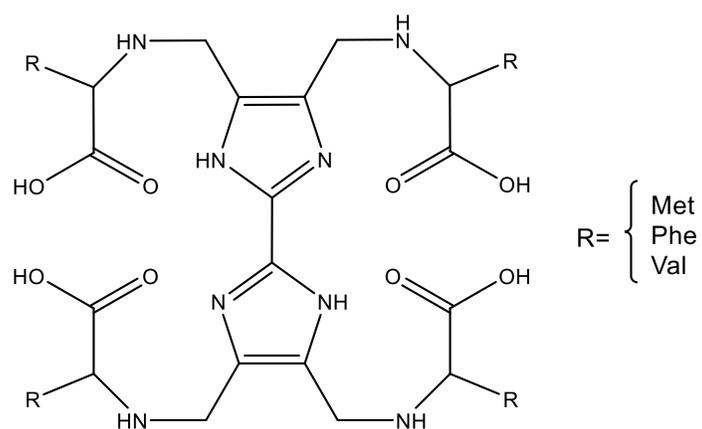


Fig. 1.7: Ligantes “abierto” sintetizados a partir de bisimidazol.



una amina secundaria, se obtiene un compuesto como el que se muestra en la Fig. 1.2.2. Si el grupo *R* tiene un átomo donador de pares electrónicos, la molécula puede actuar como ligante tridentado y coordinarse con un ion metálico.

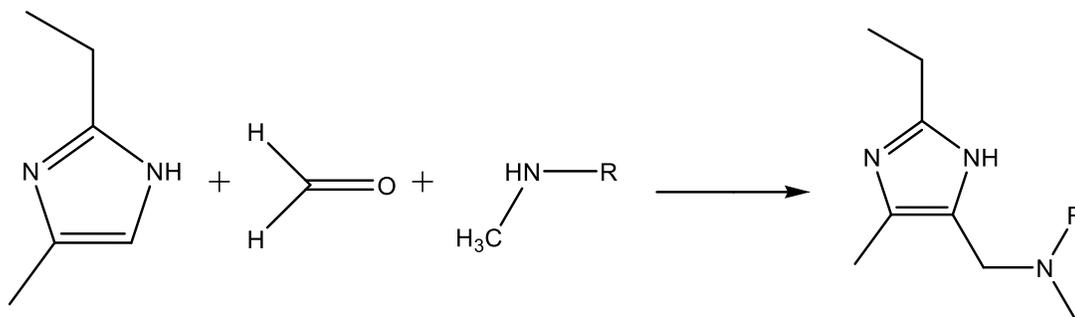


Fig. 1.9: Reacción de Mannich utilizando imidazol disustituido y una amina secundaria.

### 1.3.1 Propiedades electrónicas y estructurales

En los compuestos “cerrados” se pueden coordinar dos cobres, cada uno a un nitrógeno de un residuo de imidazol y a un nitrógeno de la diazecina diferente cada uno, además de a los átomos donadores que puedan tener los residuos de la amina utilizada. La distancia entre los cobres varía entre 7 y 8 Å, sin embargo se ha observado en EPR que los electrones desapareados se encuentran acoplados [7, 8, 10, 11], lo cual es inusual dada la distancia a la que se encuentran los centros metálicos.

Se han obtenido cristales de varios de los compuestos de coordinación, entre ellos el compuesto de coordinación de *diep* (con el ligante formado a partir de 2-(2-aminoetil)piridina), el cual tiene la fórmula  $[\text{Cu}_2(\text{diep})(\text{H}_2\text{O})_4](\text{ClO}_4)_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , cuya estructura se muestra en la figura 1.10. Este compuesto es de tipo “cerrado” y es dinuclear [11].

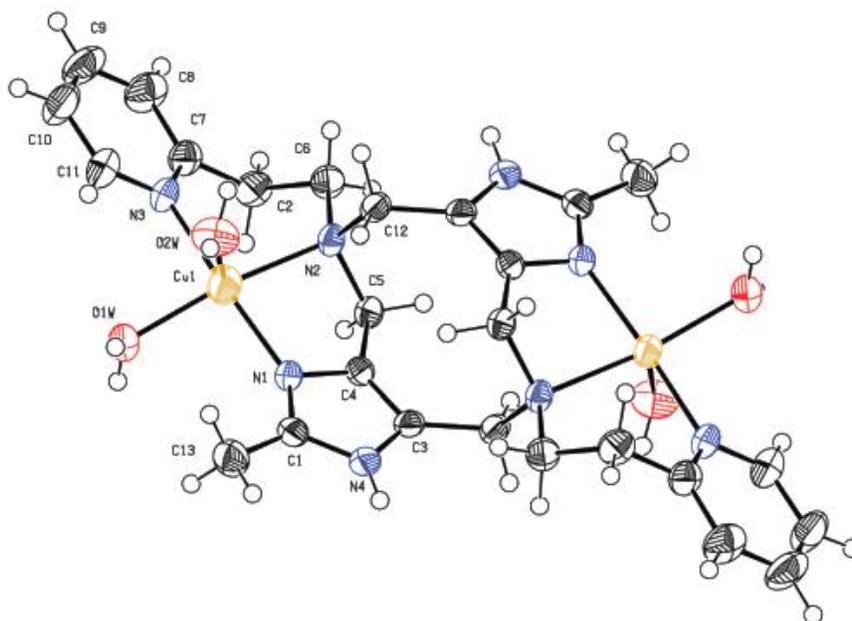


Fig. 1.10: Estructura cristalina de  $[\text{Cu}_2(\text{diep})(\text{H}_2\text{O})_4]^{4+}$ . Tomada de [11].

Los cobres están coordinados cada uno a un nitrógeno de un imidazol, un nitrógeno de la diazecina y el nitrógeno de una de las piridinas, además de a dos moléculas de disolvente. La geometría de cada uno de los cobres es una pirámide cuadrada distorsionada, con la base formada por los tres nitrógenos y una molécula de agua y la posición apical ocupada por otra molécula de agua.[10]

Tabla 1.1: Distancias interatómicas selectas de  $[\text{Cu}_2(\text{diep})(\text{H}_2\text{O})_4]^{4+}$ .

Átomos	Distancia (Å)	Átomos	Distancia (Å)
<b>Cu1 – N1</b>	1.993	<b>Cu1 – O1</b>	2.007
<b>Cu1 – N2</b>	2.132	<b>Cu1 – O2</b>	2.268
<b>Cu1 – N3</b>	1.992	<b>Cu1 – Cu2</b>	7.457

En la tabla 1.1 se muestran las distancias entre átomos de uno de los centros metálicos de la molécula. Se puede observar que la distancia entre el cobre y el oxígeno apical es mayor que el resto debido al efecto de Jahn-Teller (aproximadamente  $2.25\text{Å}$ , comparado con el resto, que están alrededor de  $2\text{Å}$ ).[11]

En EPR este compuesto muestra un comportamiento muy inusual, al igual que la mayoría de este tipo de moléculas. Se observan siete líneas hiperfinas, que corresponden a un electrón acoplado con dos núcleos con spin 3/2 (Ambos isótopos de cobre,  $^{63}\text{Cu}$  y  $^{65}\text{Cu}$ , tienen  $S = 3/2$ ). Este comportamiento es extraño debido a que los dos centros metálicos se encuentran a una distancia considerable y se encuentran coordinados únicamente a ligantes donadores  $\sigma$ , lo cual no facilita un intercambio de interacciones espín-espín entre los electrones desapareados del complejo de cobre.

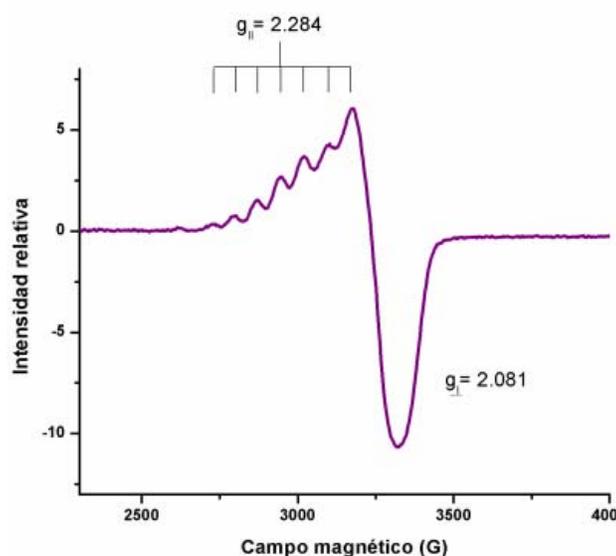


Fig. 1.11: Espectro de disolución congelada de  $[\text{Cu}_2\text{diep}(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 2(\text{H}_2\text{O})$  en metanol.

Los compuestos “abiertos” pueden coordinar dos átomos de cobre, formando un puente imidazolato entre ellos. El puente puede encontrarse como imidazol, pero a pH por encima de 6 usualmente se encuentra en forma aniónica.

El imidazolato coordinado a ambos cobres permite una mayor interacción entre ellos. Esto se puede observar en EPR ya que a pH's bajos se observan cuatro señales hiperfinas, correspondientes a un electrón desapareado acoplado a un núcleo con spin 3/2, sin embargo al aumentar el pH las señales desaparecen casi por completo, indicando que los electrones se acoplan antiferromagnéticamente entre sí a través del puente imidazolato.

Los compuestos mononucleares generalmente también tienen una geometría de pirámide cuadrada distorsionada. Tienen tres posiciones de coordinación ocupadas por el ligante principal derivado del imidazol disustituido, y la cuarta y quinta posición ocupada por un contraión o por una molécula de disolvente, dependiendo del anión de la sal de cobre utilizada.

Wern *et. al.* [38] trabajaron con compuestos de Cu(I) con algunos de estos ligantes. Obtuvieron compuestos de  $[\text{Cu}_2(\text{diep})](\text{OTf})_2$  (OTf = triflato) y cristales de  $[\text{Cu}_2(\text{miep})_2](\text{OTf})_2$ .

El compuesto sintetizado a partir del ligante miep y triflato de cobre forma una especie dinuclear al cristalizar, con cada uno de los cobres enlazado a dos imidazoles de diferentes moléculas. Los centros metálicos quedan a una distancia de 2.9Å entre sí. La estructura cristalina se muestra en la figura 1.12.

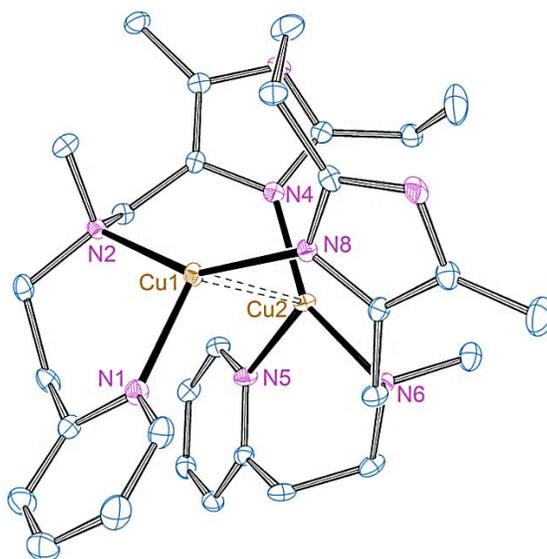


Fig. 1.12: Estructura cristalina del dímico  $[\text{Cu}_2(\text{miep})_2](\text{OTf})_2$ . Por claridad se omiten los hidrógenos y los aniones. Tomado de [11].

Tabla 1.2: Distancias de enlace en el dímico  $[\text{Cu}_2(\text{miep})_2](\text{OTf})_2$ .

Enlace	Distancia [Å]
Cu(1)-N(8)	1.9226(18)
Cu(1)-N(2)	2.0206(18)
Cu(1)-N(1)	2.0819(19)
Cu(1)-Cu(2)	2.8909(4)

Este compuesto se desproporciona en disolución, incluso bajo atmósfera inerte y a bajas temperaturas, obteniendo cristales de color azul, que al ser analizados resultaron ser el complejo

de Cu (II) con miep, cuya estructura de rayos X se muestra en la figura 1.13. El compuesto obtenido ya no es un dímero.

El único cobre se encuentra pentacoordinado, con una geometría BPT, enlazado a dos triflatos por oxígenos.

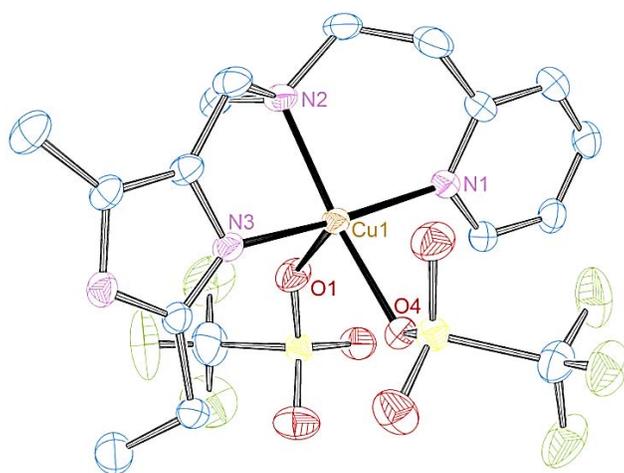


Fig. 1.13: Estructura cristalina de  $[\text{Cu}(\text{miep})](\text{OTf})_2$ . Tomado de [11].

Varios de los compuestos dinucleares descritos en esta sección presentan actividad catecolasa, lo cual se discute en la sección a continuación.

### 1.3.2 Actividad catecolasa de los compuestos del grupo de investigación

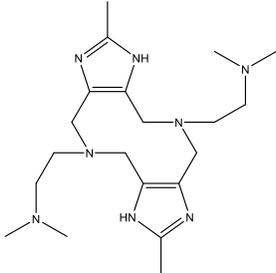
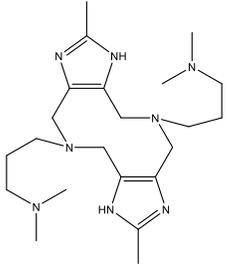
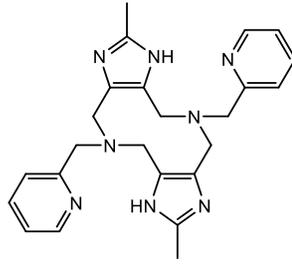
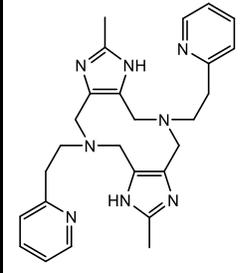
Se han sintetizado una gran variedad de compuestos de cobre buscando imitar la actividad catalítica de la catecol oxidasa, de los cuales varios han presentado la capacidad de catalizar esta reacción. Entre estos compuestos se encuentran los complejos dinucleares presentados anteriormente, los cuales tienen actividades catalíticas que van de moderadas a buenas.

La actividad catalítica de los compuestos dinucleares varía dependiendo de si son cerrados o abiertos, y principalmente del “brazo” que proporciona el tercer átomo donador. Se ha encontrado que los compuestos que tienen brazos más largos (formados con etilpiridina o propanol) son mejores catalizadores, con cocientes  $k_{\text{cat}}/k_{\text{M}}$  más altos que sus análogos cortos.

Es posible que esto se deba a la facilidad con la que este sitio se descoordina del cobre, permitiendo una mejor interacción con el catecol.

Debido a esto sería posible que un compuesto que no tenga un tercer sitio de coordinación fuera aún mejor como catalizador. Sin embargo se han sintetizado compuestos a partir de propanolamina, el cual forma un ligante que únicamente tiene dos átomos coordinantes en cada sitio donde se coordina el metal, y se ha encontrado que la eficiencia catalítica disminuye drásticamente con compuestos derivados de este ligante, comparados con otros como diep o dihp.

Tabla 1.3: Constantes catalíticas de diferentes compuestos dinucleares, con fórmula general  $[Cu_2L]$ . ( $\log \beta$  = constante de formación del complejo).

L=	dimeim	dmpa	dimp	diep
				
<b>Log <math>\beta</math></b>	<b>20.75</b>	<b>14.24</b>	<b>18.63</b>	<b>19.07</b>
<b><math>k_{cat}</math> (<math>s^{-1}</math>)</b>	<b>0.1083</b>	<b>0.1407</b>	<b>0.0788</b>	<b>0.0175</b>
<b><math>K_M</math> (M)</b>	<b><math>16.0 \times 10^{-4}</math></b>	<b><math>11.3 \times 10^{-4}</math></b>	<b><math>5.16 \times 10^{-4}</math></b>	<b><math>0.289 \times 10^{-4}</math></b>
<b><math>k_{cat}/K_M</math> (<math>M^{-1}s^{-1}</math>)</b>	<b>68</b>	<b>125</b>	<b>152</b>	<b>605</b>

En los estudios que se han realizado con los compuestos mononucleares del grupo de trabajo, se ha encontrado que éstos no son tan buenos catalizadores para la reacción de oxidación de catecoles. Esto sugiere que sí hay un efecto del segundo cobre en los catalizadores dinucleares.

En un trabajo hecho por Martínez *et. al.* [13] se llevó a cabo un estudio teórico-experimental en el cual se relaciona el carácter electroceptor de los centros metálicos de diferentes compuestos, dos dinucleares y uno mononuclear, con la constante de Michaelis-Menten ( $K_M$ ) en la catálisis de oxidación de catecol, y se encontró una correlación importante. Esto puede dar una explicación parcial de por qué los compuestos dinucleares son mejores catalizadores los compuestos dinucleares.

En la figura 1.14 se muestra la comparación de tres diferentes complejos:  $[\text{Cu}_2\text{dimp}(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_3]^{3+}$  (dinuclear),  $[\text{Cu}_2\text{dimeim}(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_3]^{3+}$  (dinuclear), y  $[\text{Cu}(\text{emitrim})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})]^+$  (mononuclear). Del lado derecho de la gráfica se muestra el carácter electroceptor ( $\omega^+$ , en eV). Del lado izquierdo de la gráfica se compara la constante de Michaelis-Menten ( $K_M$ , en mM), la cual es un indicador de la velocidad máxima que puede alcanzar un catalizador en una reacción específica (Nota: La escala de  $K_M$  se encuentra invertida, ya que los catalizadores con menor constante son más rápidos). Es claro que el complejo con un mayor carácter electroceptor (A,  $\omega^+ = 0.85\text{eV}$ ) es el que tiene una menor constante de Michaelis-Menten, mientras que el compuesto mononuclear tiene un menor carácter electroceptor y una mayor constante  $K_M$ .

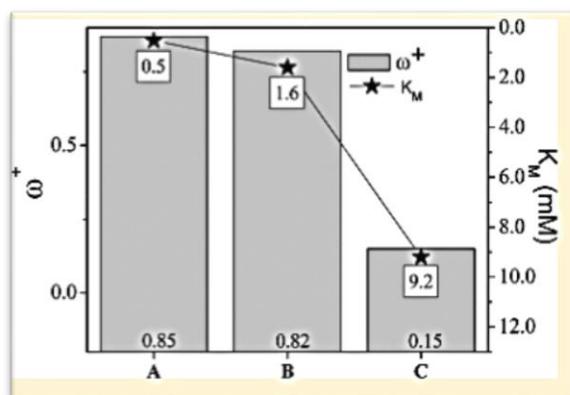


Fig 1.14: Poder electroceptor ( $\omega^+$ , en eV), comparado con valores experimentales de  $K_M$ . **A:**  $[\text{Cu}_2\text{dimp}(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_3]^{3+}$  (dinuclear), **B:**  $[\text{Cu}_2\text{dimeim}(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_3]^{3+}$  (dinuclear), **C:**  $[\text{Cu}(\text{emitrim})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})]^+$  (mononuclear) [13].

Los compuestos mononucleares estudiados hasta este momento son pocos, pero todos han demostrado tener una menor actividad que los compuestos con dos cobres por molécula. Aunque el trabajo realizado por Martínez *et. al.* da una idea de las causas de este fenómeno, aún no se entiende bien la menor actividad de los compuestos mononucleares.

## 1.4 Reacciones de fenoles sustituidos

Los fenoles pueden sufrir una serie de reacciones, incluyendo la desaromatización oxidativa, en la cual se obtiene una quinona; y los acoplamiento C—C, C—O, en los cuales se rompe el enlace C—H de uno de los carbonos del anillo aromático y se forma un nuevo enlace ya sea

con otro carbono o con un oxígeno. Estas últimas reacciones permiten que bajo ciertas condiciones los fenoles se puedan polimerizar mediante una serie de acoplamientos C—O entre el oxígeno de una molécula y un carbono aromático de otra [39].

Debido a que el oxígeno es un electroattractor, el mecanismo de reacción de adición aromática orienta a las posiciones *orto* y *para*, por lo que los acoplamientos generalmente ocurren en estas posiciones. La orientación a ambas posiciones provoca que los acoplamientos en fenol (sin sustituyentes) den una serie de productos en una o ambas posiciones. Los acoplamientos selectivos en *orto* o *para* sólo se ha logrado en condiciones muy específicas y controladas [39, 40].

### 1.4.1 Acoplamiento de DMP

En 1959 A. S. Hay *et. al.* encontraron un método para la polimerización de 2,4-dimetilfenol (abreviado DMP) utilizando un catalizador de cobre con una amina [19]. Desde ese entonces, el producto de polimerización, conocido como PPE (de polyphenylether en inglés) ha sido perfeccionado y ahora se utiliza como plástico en la manufactura de una gran gama de productos comerciales.

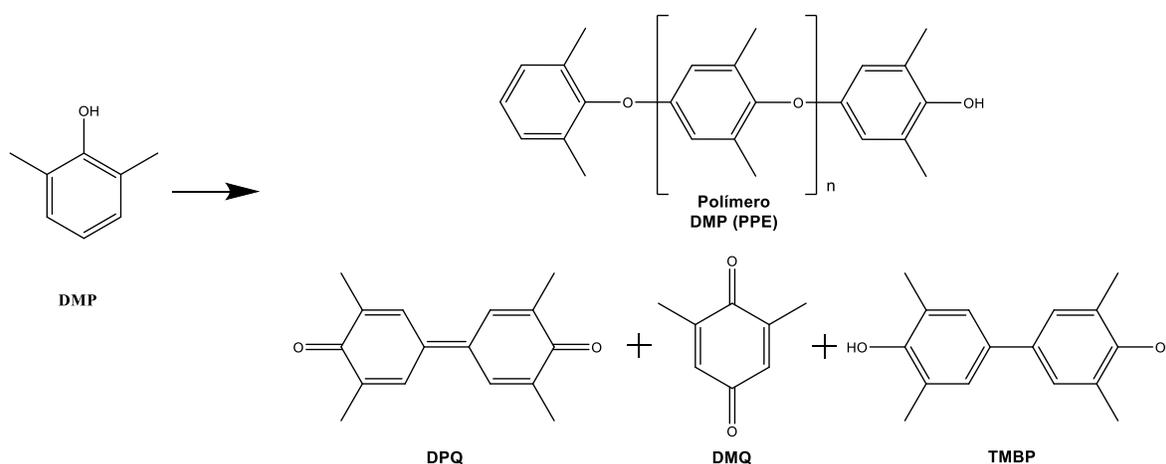


Fig. 1.15: Posibles productos de la catálisis de DMP [41].

El mecanismo de reacción para la polimerización de DMP ha sido objeto de estudio de numerosos artículos [19, 20, 41-47], y aún no está clara cuál es la vía que se sigue para obtener

PPE [48]. Los mecanismos propuestos se detallan a continuación y se muestran en la figura 1.16:

1) Vía iónica:

Esta ruta propone que un fenol se coordina a dos cobres, los cuales posteriormente se reducen, dejando así un catión fenoxonio. La carga del catión se puede deslocalizar en toda la molécula, lo cual permite que sufra un ataque nucleofílico en la posición *para*. En medio básico (como usualmente se lleva a cabo la reacción) los fenoles no coordinados a cobres pueden perder el protón alcohólico y actuar como nucleófilos, llevando a cabo la polimerización.

2) Vía por radicales libres:

Este mecanismo propone que el acoplamiento C—O se da por medio de radicales libres, los cuales se forman cuando un fenol se coordina a un átomo de cobre del catalizador y lo reduce de  $\text{Cu}^{2+}$  a  $\text{Cu}^+$ . El electrón desapareado puede resonar a lo largo de la cadena aromática y colocarse en la posición *para*.

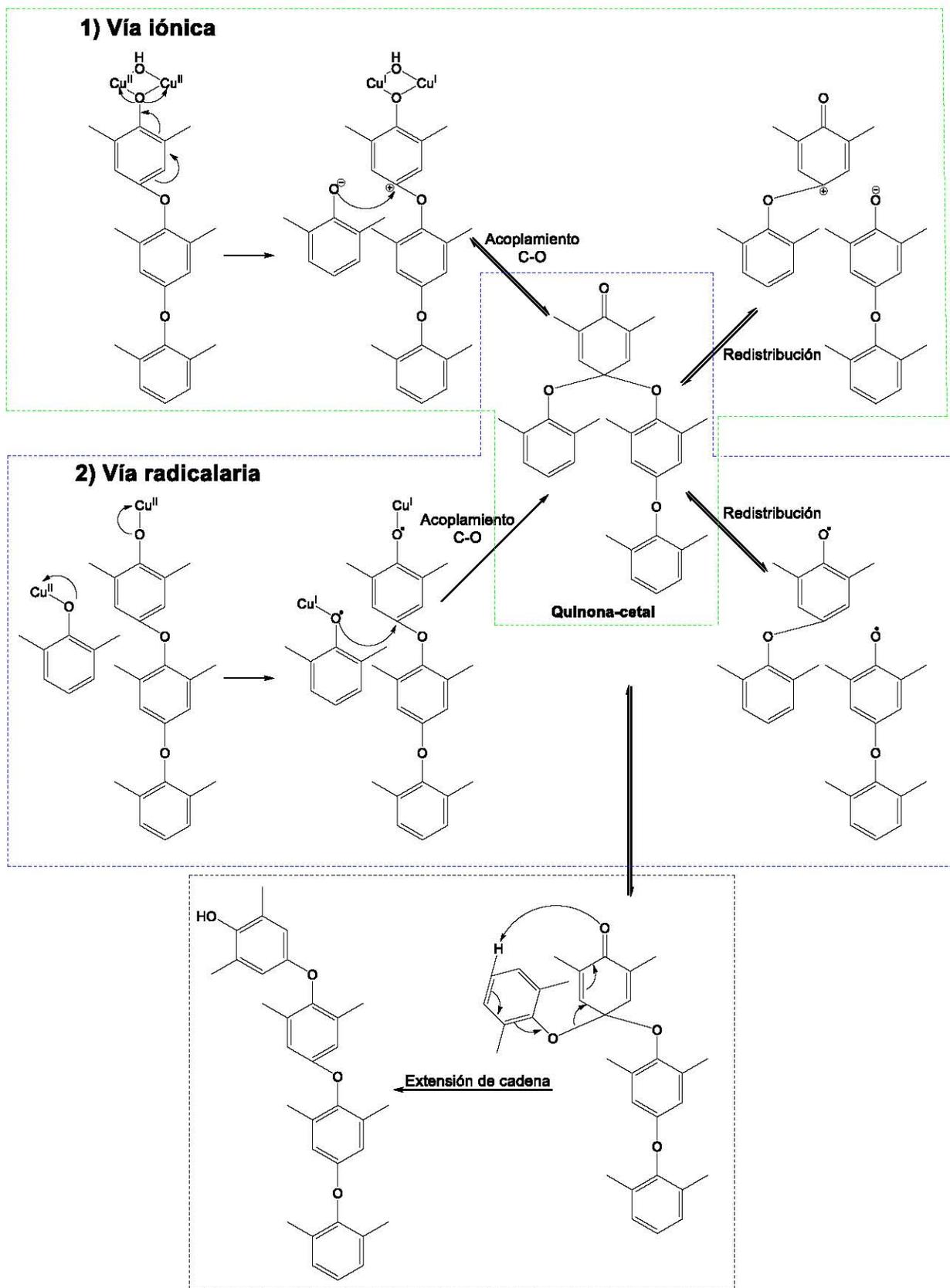


Fig. 1.16: Mecanismos propuestos para la polimerización del DMP.

Hay cierta evidencia reportada por Higashimura [40] que sugiere que los dímeros de fenol son las especies reactivas y las cuales permiten la polimerización. Se propone tanto una vía por radicales libres como una vía iónica. En ambos mecanismos se propone la formación de un cetol, que posteriormente puede romperse en un par de iones o llevar a cabo un rearrreglo para alargar la cadena polimérica (figura 1.16).

La actividad catalítica varía dependiendo de los disolventes utilizados. La reacción se puede llevar a cabo en agua, con buenos rendimientos a temperaturas altas (60°C) y tiempos de reacción de varias horas, sin embargo la solubilidad del sustrato en este medio es baja [49]. Gamez *et. al.* reportan un aumento importante en la velocidad de reacción al utilizar acetonitrilo [50]. La reacción también puede llevarse a cabo en un medio bifásico, utilizando agua y tolueno, lo cual tiene la ventaja de separar fácilmente el catalizador del producto formado, además de obtener buenas longitudes de la cadena polimérica, aunque la velocidad de reacción es menor que en acetonitrilo [51]. Otro medio de reacción reportado involucra la polimerización en partículas suspendidas utilizando una emulsión de agua con cloroformo [52].

Esta reacción también puede ser catalizada por ciertas enzimas, como la lacasa y la peroxidasa [53], las cuales tienen centros activos de cobre, como se ha mencionado previamente. Los polímeros obtenidos con estas enzimas no son tan largos como los que se obtienen con otros catalizadores, pero esto puede depender del medio de reacción utilizado.

Se ha observado que la selectividad para obtener el polímero o la diquinona depende de los sustituyentes en las posiciones *orto*. Está reportado que el tri-*ter*-butildifenol puede formar selectivamente una diquinona, sin que se hubiera detectado la formación del polímero [54]. Algunos fenoles con sustituyentes en posiciones *meta* también pueden ser oxidados selectivamente a diquinonas [55].

El PPE puede presentar impurezas de diquinona en el medio de reacción, lo que lleva a la formación de compuestos telequéricos, en los que cada cadena polimérica contiene dos grupos –OH en el inicio y en la terminación de la cadena. Los polímeros telequéricos pueden formarse deliberadamente utilizando tetrametil bisfenol A [56].

Se han encontrado una gran variedad de ligantes que al coordinarse con cobre forman buenos catalizadores para la polimerización de DMP. Muchos de estos ligantes son dinucleantes o polinucleantes. Incluso se han encontrado ligantes dendriméricos que pueden utilizarse en esta reacción.

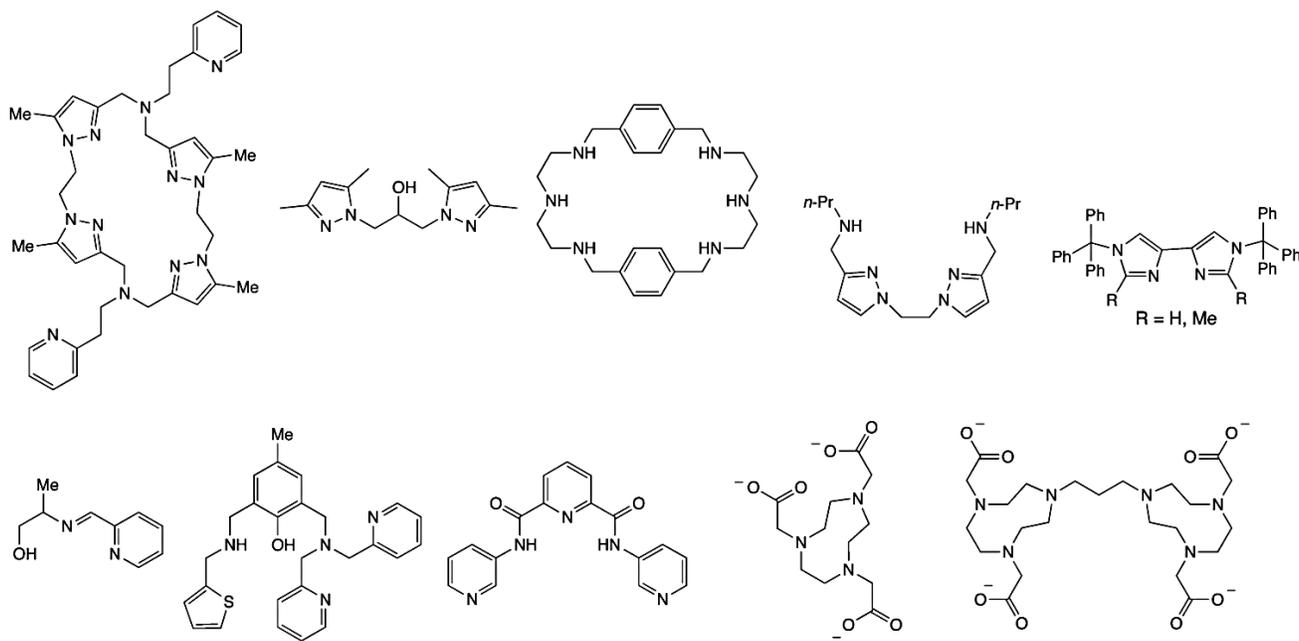


Fig. 1.17: Ligantes utilizados en la polimerización de DMP.

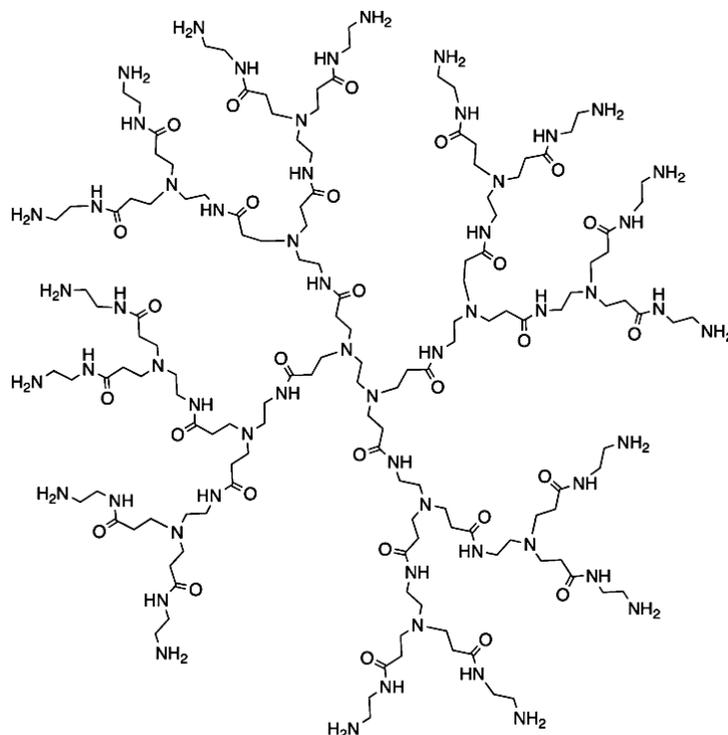


Fig. 1.18: Ligante dendrímérico utilizado en la polimerización de DMP.

Se han hecho estudios de resonancia de  $^{13}\text{C}$  en los cuales se pueden diferenciar los carbonos pertenecientes a las unidades de inicio y terminación de los carbonos que se encuentran en anillos intermedios del polímero [57]. Los carbonos en el anillo inicial tienen un desplazamiento químico diferente debido a que se encuentran cercanos a un alcohol en vez de un éter, y los carbonos en el anillo terminal se encuentran cercanos a un solo oxígeno, en vez de dos.

## Desplazamientos químicos de $^{13}\text{C}$

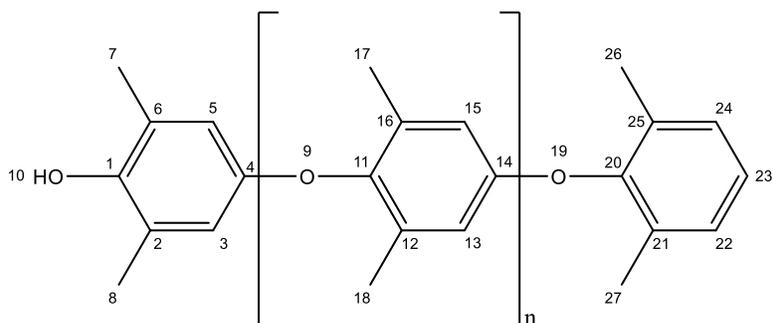


Tabla 1.4: Desplazamiento químico de  $^{13}\text{C}$  para el polímero de DMP [57].

No. C	Desplazamiento (ppm)	No. C	Desplazamiento (ppm)	No. C	Desplazamiento (ppm)
1	146.4	11	145.4	20	151.4
2, 6	124.5	12, 16	132.4	21, 25	131.4
3, 5	114.1	13, 15	114.5	22, 24	128.9
4	154.7	14	154.7	23	124.9

En la tabla anterior se observa claramente como los desplazamientos para carbonos “equivalentes” (en la misma posición relativa en cada anillo aromático) son diferentes para carbonos al inicio, en medio, y al final de la cadena polimérica. El único caso en donde no se puede diferenciar un carbono intermedio de uno terminal es en el carbono *para* al alcohol del inicio de la cadena, ya que el entorno químico es muy similar entre éste y el resto de los carbonos equivalentes en la cadena polimérica.

Es importante hacer notar que este trabajo se publicó en 1990, con equipos de RMN de 50 y 75MHz, por lo que es posible que con equipos modernos se puedan diferenciar mejor las señales con desplazamientos semejantes.

El DMP también puede reaccionar mediante un acoplamiento C-C, en el cual se forma una dibenzohidroquinona, que usualmente se oxida en el medio a dibenzoquinona [58] (DPQ, por sus siglas en inglés).

La 2,2',5,5'-tertrametil-p-dibenzoquinona es un sólido de color amarillo que presenta un máximo de absorción en 411 nanómetros en disolución.

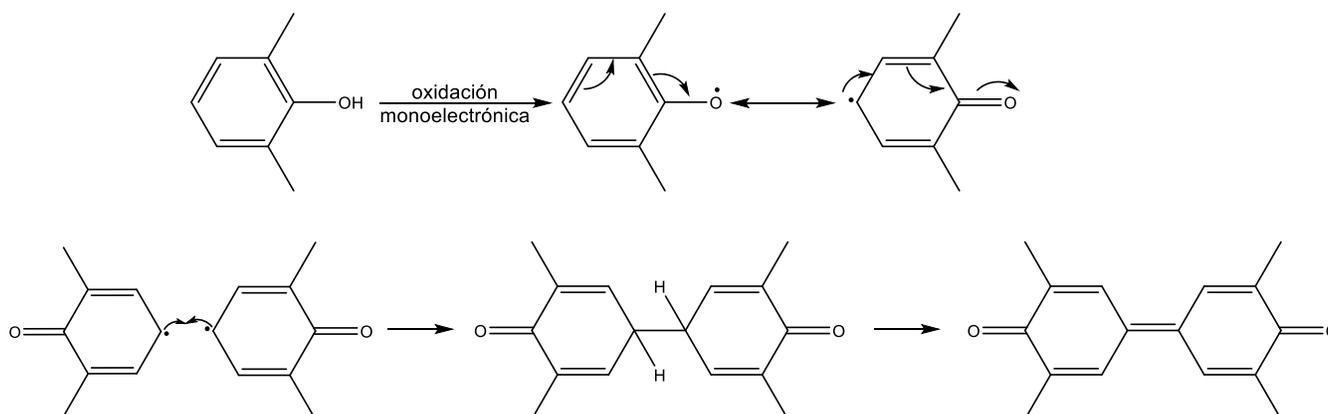


Fig. 1.19: Mecanismo radicalario propuesto para la formación de dibenzoquinona.

La selectividad para formar la quinona o el polímero ha sido objeto de numerosos estudios, ya que presenta un problema para la producción de PPE, que como ya se mencionó anteriormente, es un producto de interés industrial.

#### 1.4.2 Reacción de acoplamiento de OAP

El 2-aminofenol puede reaccionar en presencia de un catalizador para formar amino-fenoxacina (figura 1.20). En esta reacción se acoplan dos moléculas de aminofenol (OAP) formando 2-amino-3H-fenoxazin-3-ona (APX), la cual tiene grupos imina, éter y cetona. La reacción involucra la pérdida de 6 electrones. El producto presenta un sistema  $\pi$  deslocalizado, y es de color amarillo con un máximo de absorción en 430nm y una absorptividad molar de  $24000 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  en metanol [59]. Este compuesto se ha caracterizado por difracción de rayos X [60].

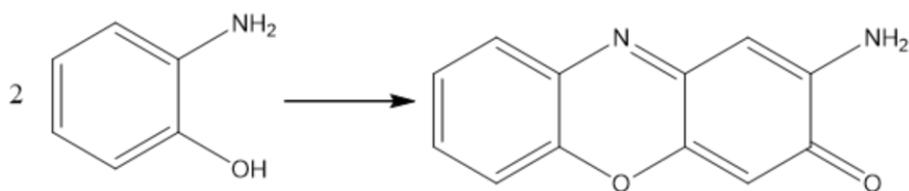


Fig. 1.20: Oxidación de *o*-aminofenol.

La fenoxazinona es de importancia médica, ya que uno de sus derivados, conocido como actinomicina, tiene actividad antineoplásica y se utiliza en tratamientos contra diferentes tipos de cáncer [15]. La actinomicina está formada por una estructura de fenoxazinona sustituida y dos grupos peptídicos unidos por medio de amidas a los anillos aromáticos.

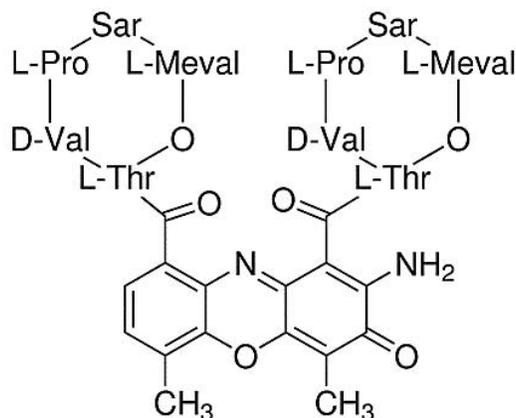


Fig. 1.21: Estructura de actinomicina D.

La actividad antineoplásica de la actinomicina se debe a que la estructura plana de la fenoxazina puede intercalarse entre las bases nitrogenadas del ADN, impidiendo la transcripción de ADN a ARN [66].

La 7-aminoactinomicina D es un compuesto similar a la actinomicina que presenta fluorescencia. Aunque no es útil como tratamiento contra cáncer, sí se intercala con el ADN, por lo que se utiliza como marcador de ADN en microscopía de fluorescencia [61].

La fenoxazinona se sintetiza naturalmente a partir de *o*-aminofenol por ciertas bacterias, fungi y plantas. La fenoxazinona-sintasa de las bacterias tiene un centro activo de  $\text{Cu}^{2+}$ , sin embargo

las enzimas de plantas y hongos poseen un ion  $Mn^{2+}$  [14]. Algunas variantes de la enzima han sido aisladas [62] y caracterizadas [63].

El interés médico de estos compuestos y su producción por enzimas con centros metálicos ha estimulado el estudio de compuestos de coordinación capaces de catalizar la oxidación de OAP. Se han reportado varios complejos con diferentes metales que aceleran esta reacción, entre ellos compuestos de  $Fe^{2+}$  [17],  $Mn^{2+}$  [18, 64],  $Co^{2+}$  [16, 65] y  $Cu^{2+}$  [59, 66]. Esta reacción puede catalizarse por enzimas como lacasa y peroxidasa en presencia de  $H_2O_2$  [67]; así como utilizando un radical estable (TEMPO) en cantidades estequiométricas [68]. La formación de fenoxazinona también se puede catalizar por acetatos de diferentes metales, sin embargo el proceso es mucho más lento que utilizando compuestos de coordinación [69].

Se han realizado estudios cinéticos y se ha determinado que el mecanismo de reacción ocurre por vía de radicales libres, formando el radical OAP $^{\bullet}$  [16-18, 68]. Sin embargo estos no se pueden observar en EPR debido a que se oxidan rápidamente a benzoquinona monoimina. El mecanismo se muestra en la siguiente figura:

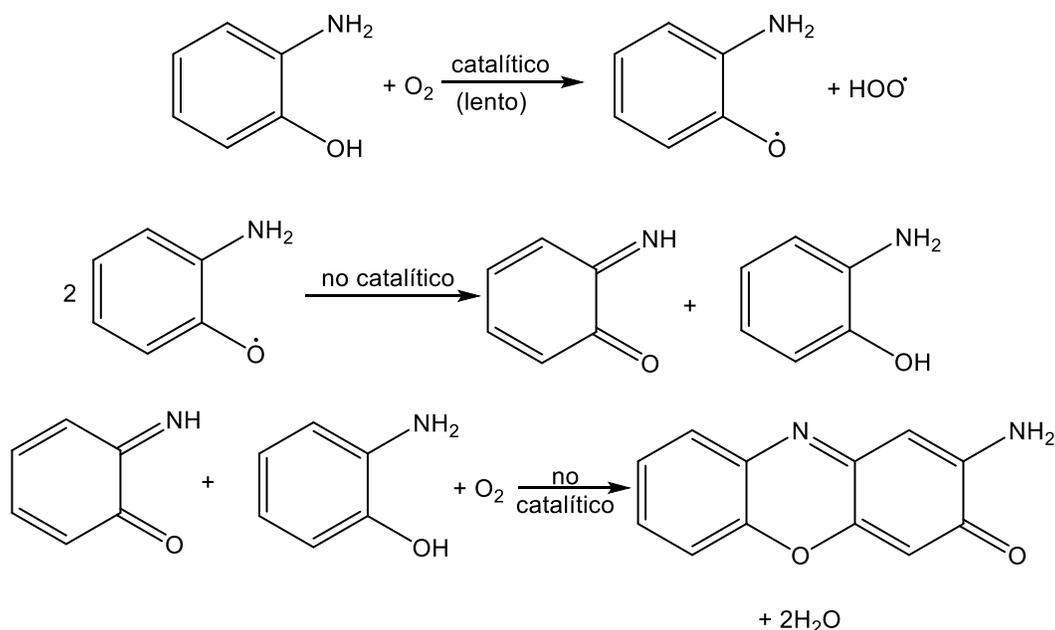


Fig. 1.22: Resumen del mecanismo de reacción de oxidación de OAP. El primer paso que se muestra es catalítico y lento. Los siguientes pasos son espontáneos y rápidos.

Existen reportes de *o*-aminofenoles sustituidos que se coordinan a cobre. En estos casos, los sustituyentes no permiten que se lleve a cabo la dimerización del compuesto, por lo que se quedan enlazados al centro metálico [70]. En algunos casos la amina es secundaria, sin embargo también puede ser primaria.

Los compuestos obtenidos se encuentran en su forma monodesprotonada, y presentan una geometría cuadrada plana (Fig. 1.23)

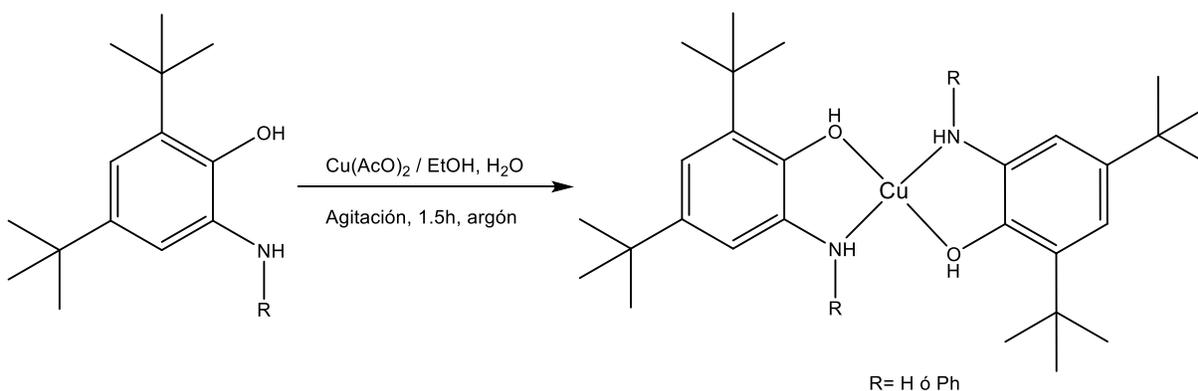


Fig. 1.23: Formación de un compuesto de coordinación a partir de una sal de cobre y un aminofenol sustituido [70].

En estudios cinéticos con sales de Cu (II) en medio acuoso, se ha encontrado que el sustrato puede inhibir la catálisis cuando se encuentra en concentraciones altas [71]. Esto se atribuye a la formación de un compuesto similar a los que se mencionan en el párrafo anterior. Estudios experimentales y teóricos apoyan la teoría de que el cobre coordinado a dos moléculas de OAP no presenta actividad catalítica.

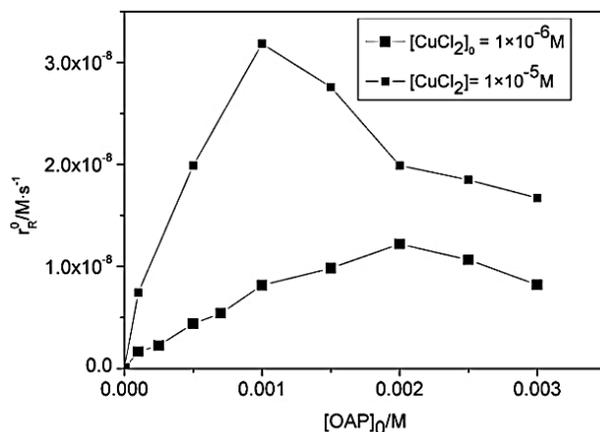


Fig. 1.24: Variación de la velocidad aparente en función de la concentración de OAP, utilizando diferentes cantidades de  $\text{CuCl}_2$  como catalizador. Se observa un decrecimiento en la velocidad de reacción a partir de cierta concentración de OAP [71].

El *o*-aminofenol también puede polimerizarse [72-75]. En esta reacción el acoplamiento entre ambos monómeros se da de tal forma que los nitrógenos quedan en posición *para* entre sí, al igual que los oxígenos. Esta reacción está reportada únicamente en medio acuoso y utilizando métodos de electrosíntesis. El producto se obtiene en forma de una película en los lados del recipiente.

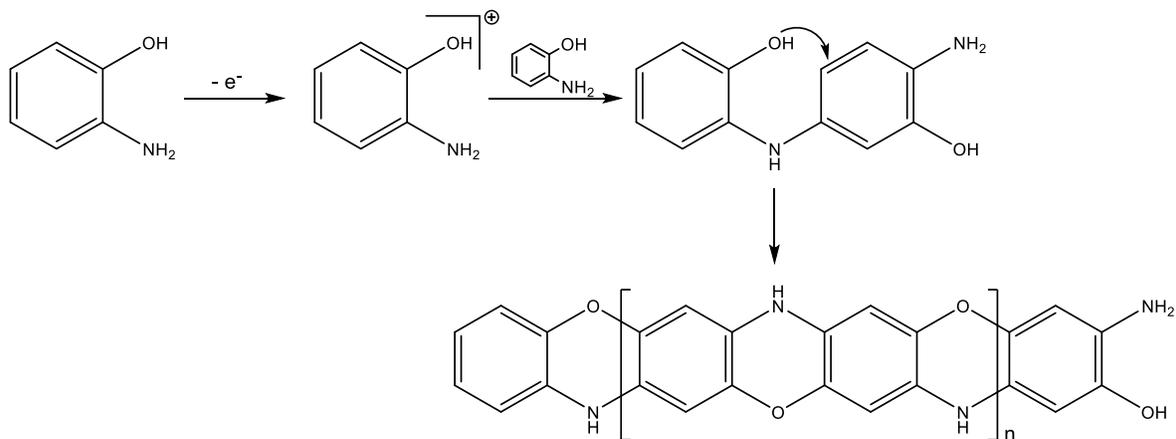


Fig. 1.25: Formación de poli(*o*-aminofenol) [73].

## 2 Objetivos e hipótesis

### Objetivo:

Estudiar el acoplamiento de diferentes fenoles sustituidos utilizando como catalizadores compuestos de coordinación de cobre (II) y los ligantes miep, diep y dihe.

### Objetivos particulares:

- Estudiar la reacción de acoplamiento del 2,6-dimetilfenol tanto en MeCN como en una mezcla MeCN/H<sub>2</sub>O utilizando los compuestos [Cu<sub>2</sub>diep](ClO<sub>4</sub>)<sub>4</sub> y [Cu(miep)](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> como catalizadores. Se escogieron estos disolventes debido a que existen varias reacciones de este sustrato reportadas en estos medios, además de que los trabajos de actividad catecolasa realizados en el grupo de trabajo se han llevado a cabo en estos disolventes. Los catalizadores se seleccionaron para comparar la relación de ligantes mono y dinucleantes.
- Estudiar la cinética de la reacción de acoplamiento de 2-aminofenol por espectroscopía UV/Visible, utilizando los complejos Cu<sub>2</sub>(diep), Cu(miep) y Cu<sub>2</sub>(dihe) como catalizadores. Estos catalizadores se escogieron debido a su alta actividad en la reacción de oxidación de catecol.

### Hipótesis:

- Los compuestos de coordinación a estudiar presentarán actividad catalítica frente a los sustratos utilizados en este trabajo.
- La reacción de acoplamiento de 2,6-dimetilfenol dará como producto el polímero obtenido por el acoplamiento C—O entre los grupos —OH y carbonos en posición *para*, así como la diquinona correspondiente, la cual se podrá observar por su color característico. Se obtendrá un mejor rendimiento utilizando el catalizador dinuclear.
- El *orto*-aminofenol en presencia de los catalizadores utilizados se oxidará para formar aminofenoxazona. La actividad catalítica dependerá de la naturaleza del catalizador utilizado, siendo mayor para los compuestos dinucleares.

### 3 Resultados

#### 3.1 Caracterización de miep

Se sintetizó un ligante mononuclear que no había sido utilizado previamente en el grupo de trabajo, pero se había sintetizado en por Wern *et. al.* [43] partiendo de *N*-metil-2-(pirindin-2-il)etanolamina y 2-etil-4-metilimidazol. El producto formado es un ligante mononucleante que se obtiene como un líquido viscoso de color amarillo.

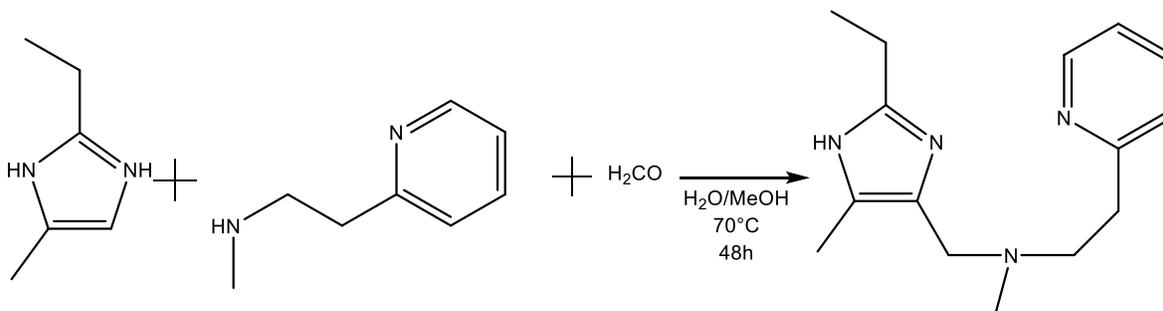


Fig. 3.1: Síntesis del ligante miep

##### 3.1.1 Análisis elemental de ligante

Se llevó a cabo un análisis elemental del ligante *miep* para determinar los porcentajes de carbono, hidrógeno y nitrógeno. En la tabla se muestran los resultados obtenidos de dicho análisis, comparados con los porcentajes predichos.

Tabla 3.1: Análisis elemental obtenido comparado con el calculado para el ligante dihidratado ( $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$ )

Elemento	Teórico	Experimental	[% Error]
<b>C</b>	61.20%	61.78%	0.95%
<b>H</b>	8.90%	8.73%	1.91%
<b>N</b>	19.03%	19.29%	1.37%

Por este método se determinó que el ligante obtenido se encontraba dihidratado. La fórmula correspondiente es  $C_{15}H_{26}N_4O_2$  y el peso molecular es de 294.4g/mol.

### 3.1.2 RMN $^1H$

Se llevó a cabo un experimento de RMN de  $^1H$  para corroborar que sí se tenía el ligante. El medio utilizado fue  $D_2O$  con ácido trifluoroacético. Las señales se asignaron por su desplazamiento químico, multiplicidad e integración relativa. No se realizó un espectro de  $^{13}C$  ya que el compuesto estaba previamente reportado [43].

Aunque se observan señales de otros productos, se encuentran en una proporción pequeña, además de que el análisis elemental da resultados suficientemente cercanos a los teóricos. Se observa una señal que de acuerdo a tablas de disolventes corresponde a las aguas de hidratación [76].

A continuación se muestra el espectro obtenido.

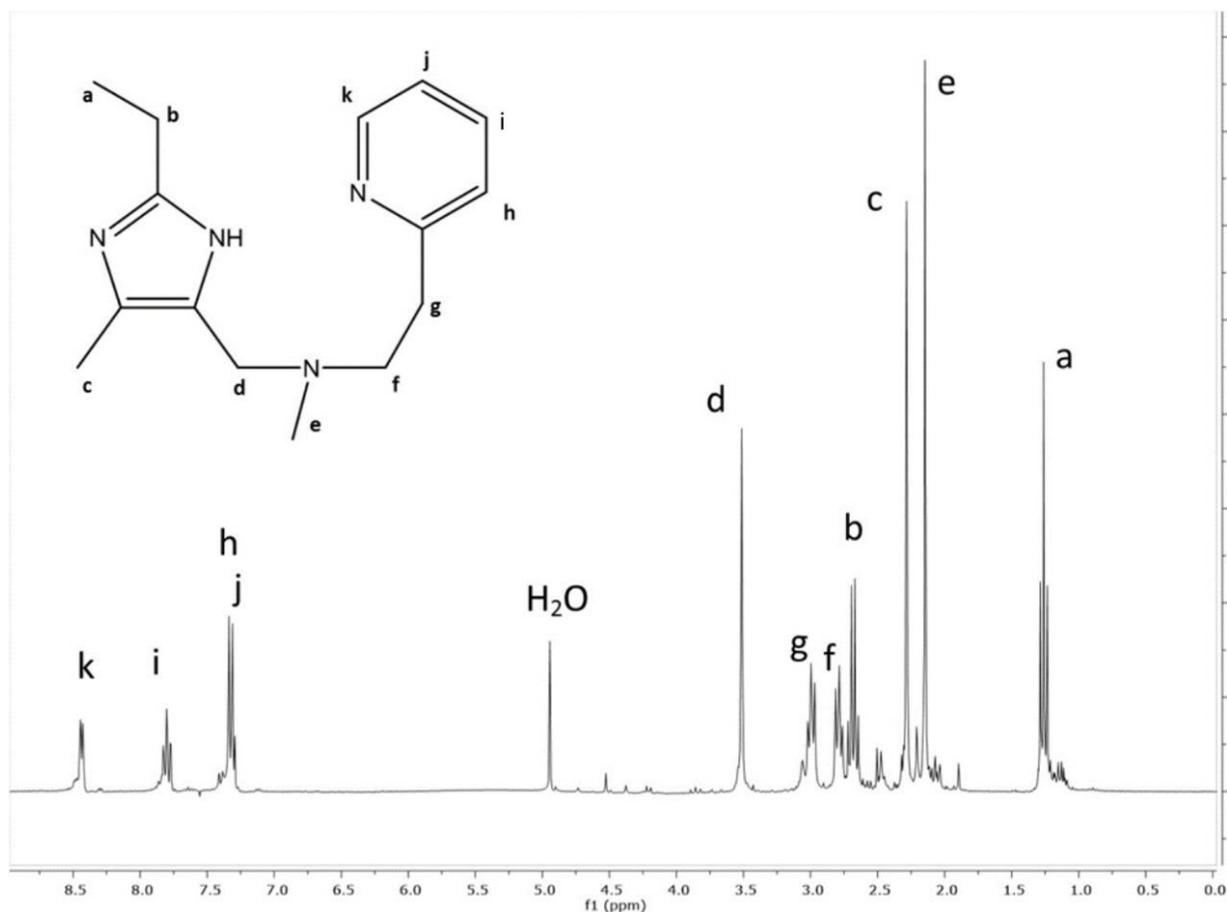


Fig. 3.2: Espectro de RMN obtenido del ligante *miep* ( $D_2O/TFA$ , 400MHz). Las señales en 1.1 ppm, 1.85ppm, 2.4ppm y las que se encuentran entre 3.5 y 5 ppm son impurezas, pero la integración relativa indica que no corresponden a más de un 5% de los protones de la muestra.

Tabla 3.2: Señales observadas en el espectro de RMN de  $^1H$  del ligante *miep*. Nota: Al estar tan cerca, los multipletes de las señales *h* y *j* se traslapan, y únicamente se observan los picos más intensos. La integración relativa de ambos corresponde a 2 H.

Señal	$\delta$ (ppm)	Multiplicidad	Integración	Asignación
a	1.26	Triplete	3 H	<b>CH<sub>3</sub>—CH<sub>2</sub>—Imidazol</b>
b	2.68	Cuadruplete	2 H	<b>CH<sub>3</sub>—CH<sub>2</sub>—Imidazol</b>
c	2.28	Singulete	3 H	<b>CH<sub>3</sub>—Imidazol</b>
d	3.51	Singulete	2 H	Imidazol— <b>CH<sub>2</sub>—N—R,R'</b>
e	2.14	Singulete	3 H	Metilo amina
f	2.78	Triplete	2 H	Metileno $\beta$ a la piridina
g	3.00	Triplete	2 H	Metileno $\alpha$ a la piridina
h	7.33	Sin asignar	1 H	Piridina
i	7.80	Triplete dobleteado	1 H	Piridina
j	7.31	Sin asignar	1 H	Piridina
k	8.44	Doble de dobles	1 H	Piridina

### 3.2 Caracterización de diep

Este ligante ya había sido preparado anteriormente en el grupo de trabajo [10], sin embargo se sintetizó en mayor cantidad. Se corrió el espectro de RMN para confirmar la identidad del ligante antes de mezclarse con la sal de cobre y utilizarse como catalizador.

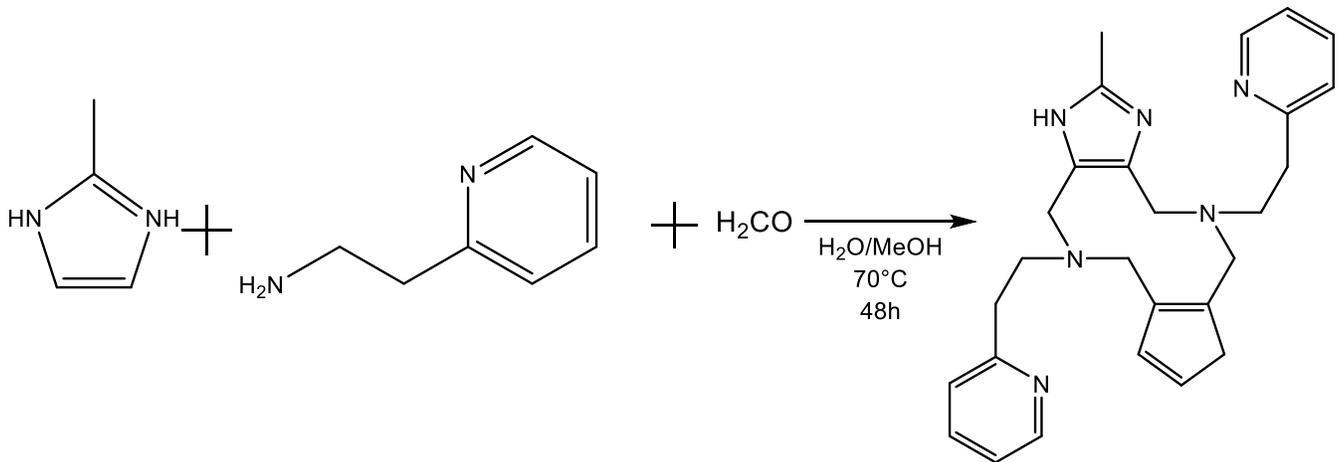


Fig. 3.3: Síntesis de ligante diep.

#### 3.2.1 Análisis elemental

Se llevó a cabo un análisis elemental del ligante *diep* para determinar los porcentajes de carbono, hidrógeno y nitrógeno. En la tabla se muestran los resultados obtenidos de dicho análisis, comparados con los porcentajes predichos.

Después de secarse se obtiene el ligante hemihidratado.

Tabla 3.3: Análisis elemental obtenido comparado con el calculado para el ligante hemihidratado ( $C_{26}H_{33}N_8O_{0.5}$ )

Elemento	Teórico	Experimental	[% Error]
<b>C</b>	67.07%	67.05%	0.03%
<b>H</b>	7.14%	6.72%	5.88%
<b>N</b>	24.07%	23.61%	1.91%

La fórmula que corresponde a este análisis elemental es  $C_{26}H_{32}N_8 \cdot 0.5H_2O$ , con un peso molecular de 465.6g/mol.

### 3.2.2 RMN <sup>1</sup>H

El *diep* tiene ocho tipos de hidrógenos diferenciables en RMN, los cuales corresponden con los reportados previamente para este ligante [10]. No se realizó la resonancia de <sup>13</sup>C, debido a que el ligante ya se había sintetizado en otro trabajo.

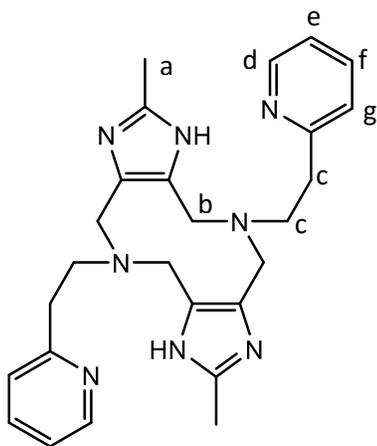


Tabla 3.4: Señales observadas en el espectro de RMN de <sup>1</sup>H del ligante *diep*.

Señal	δ (ppm)	Multiplicidad	Integración	Asignación
a	2.31	Singulete	6 H	<b>CH<sub>3</sub></b> —Imidazol
b	3.88	Singulete	8 H	Imidazol— <b>CH<sub>2</sub></b> —N— R,R'
c	3.32	Sin resolver	8 H	Metileno α,β a la piridina
d	7.75	Doblete tripleteado	2 H	Piridina
e	8.24	Triplete dobleteado	2 H	Piridina
f	7.65	Doblete de tripletes	2 H	Piridina
g	8.39	Doblete de tripletes	2 H	Piridina

También se utilizó el ligante *dihe* (ver figura 3.4) para el acoplamiento de *o*-aminofenol, el cual fue sintetizado y caracterizado por otros compañeros del grupo de trabajo.

Para preparar los complejos se disolvió la sal de cobre correspondiente en el solvente adecuado, y posteriormente se añadió poco a poco el ligante. La reacción de complejación ocurre de forma cuantitativa y se observa un cambio en el color de la disolución.

Los compuestos de coordinación utilizados son los siguientes:

$\text{CuC}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{Cl}_2$  (abreviatura:  $[\text{Cu}(\text{miep})]$ ).

Sintetizado a partir del ligante miep y perclorato de cobre (II).

$\text{Cu}_2\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_8\text{O}_{16}\text{Cl}_4$  (abreviatura:  $[\text{Cu}_2(\text{diep})]$ ).

Sintetizado a partir del ligante diep y perclorato de cobre (II).

$\text{Cu}_2\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_{10}\text{O}_{14}$  (abreviatura:  $[\text{Cu}_2(\text{dihe})]$ ).

Sintetizado a partir del ligante dihe y nitrato de cobre (II).

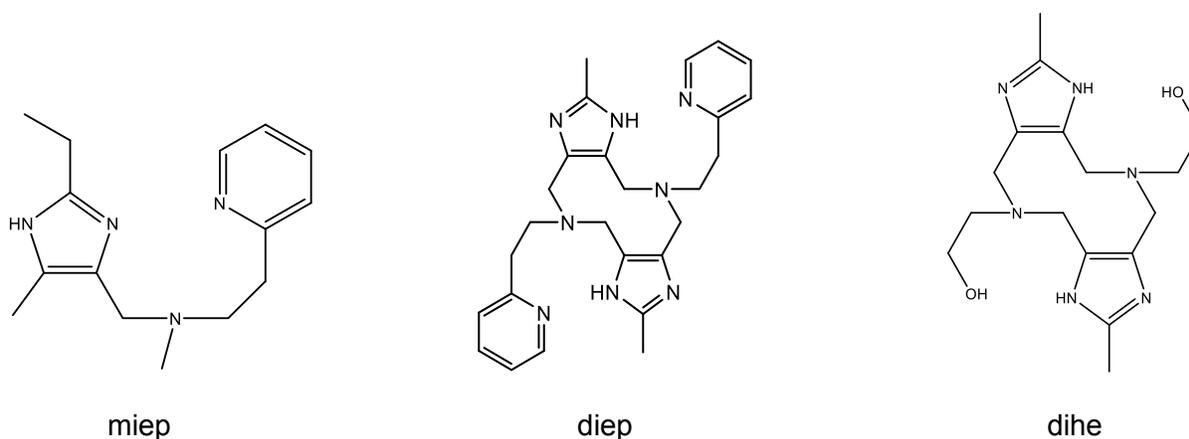


Fig. 3.4: Ligantes utilizados en el presente trabajo.

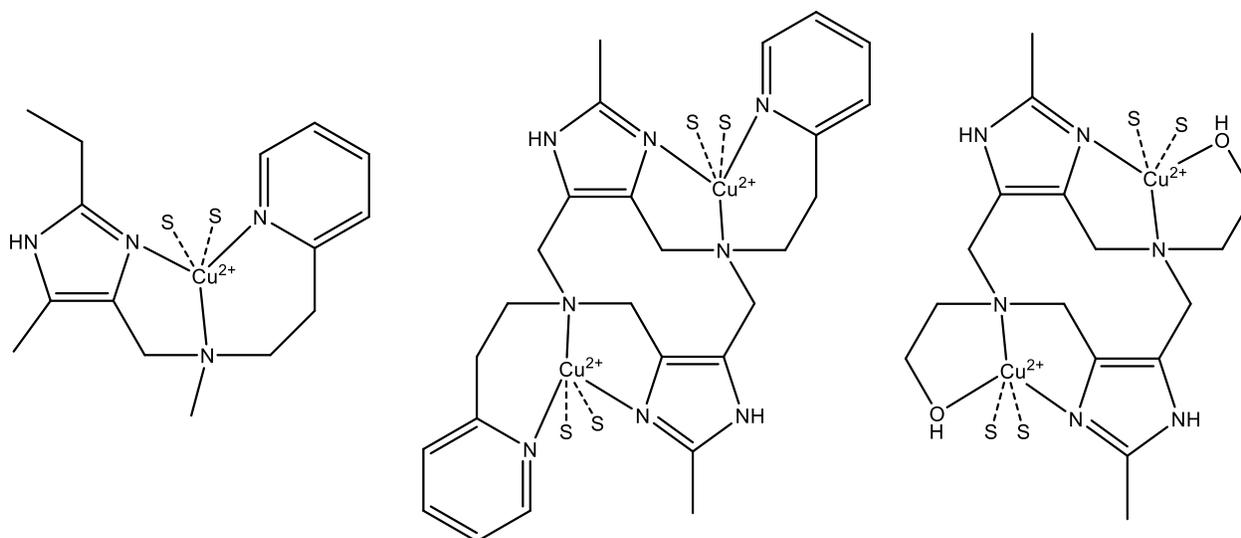


Fig. 3.5: Compuestos de coordinación utilizados como catalizadores en este trabajo. Izq:  $\text{Cu}(\text{miep})$ . Centro:  $\text{Cu}_2(\text{diep})$ . Der:  $\text{Cu}_2(\text{dihe})$ . S=sustrato.

### 3.3 Acoplamiento de DMP

Utilizando el catalizador Cu<sub>2</sub>diép se observa la formación de un sólido de color crema claro tanto en MeCN como en MeCN/H<sub>2</sub>O. El análisis por RMN muestra que el producto obtenido es PPE.

Al utilizar Cumiep como catalizador se obtiene PPE únicamente en MeCN/H<sub>2</sub>O, y con un rendimiento menor al del catalizador dinuclear

El menor rendimiento obtenido con Cumiep puede deberse a una menor velocidad de reacción o a una menor selectividad, ya que con ambos catalizadores se observa una coloración amarilla característica de la diquinona.

Todas las mezclas se dejaron reaccionar por una semana.

Tabla 3.5: Rendimientos obtenidos en la reacción de polimerización de DMP en MeCN y MeCN/H<sub>2</sub>O, utilizando Cu<sub>2</sub>diép como catalizador.

Medio	MeCN	MeCN/H <sub>2</sub> O
Masa del producto	0.2038g	0.4169g
% Rendimiento	41.76%	85.43%

Tabla 3.6: Rendimientos obtenidos en la reacción de polimerización de DMP en MeCN y MeCN/H<sub>2</sub>O, utilizando Cumiep como catalizador.

Medio	MeCN	MeCN/H <sub>2</sub> O
Masa del producto	0g	0.3032g
% Rendimiento	0%	62.13%

Es posible que el menor rendimiento obtenido en MeCN se deba a una mayor solubilidad de los oligómeros en este medio, o a una mayor formación de la diquinona en este disolvente. En una serie de experimentos análogos realizados en el laboratorio, utilizando el mismo sustrato pero diferentes catalizadores, el polímero se obtiene únicamente en MeCN/H<sub>2</sub>O, que puede indicar un favorecimiento a la formación de diquinona en MeCN.

### 3.3.1 Estudios de RMN

Los espectros tanto de RMN- $^1\text{H}$  como de RMN- $^{13}\text{C}$  son prácticamente idénticos para los productos obtenidos de MeCN y de MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  en el caso del  $\text{Cu}_2\text{diep}$ , aunque con diferentes integraciones relativas, lo cual está relacionado con la longitud de la cadena polimérica, como se discutirá más adelante.

En la figura 3.6 se muestra el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  del polímero sintetizado con  $\text{Cu}_2\text{diep}$  como catalizador. En el espectro se observan claramente 6 señales intensas, de las cuales 5 corresponden a los carbonos de la parte media del polímero y la otra al TMS a 0 ppm. Dado que la intensidad/integral de cada señal es proporcional al número de  $^{13}\text{C}$  en la estructura, las señales correspondientes a los anillos inicial y terminal son marcadamente menos intensas que las señales de los anillos intermedios del polímero. En la figura 3.3.2 se muestra la ampliación de la región aromática con las asignaciones correspondientes. Estas asignaciones de las señales de  $^{13}\text{C}$  se realizó en base a los desplazamientos químicos típicos de los grupos funcionales y se confirmó con los resultados reportados por White *et. al.* [57] lo que permitió corroborar la estructura del polímero obtenido. En tabla 3.7 se encuentran los valores de los desplazamientos químicos obtenidos para todas las señales de  $^{13}\text{C}$ :

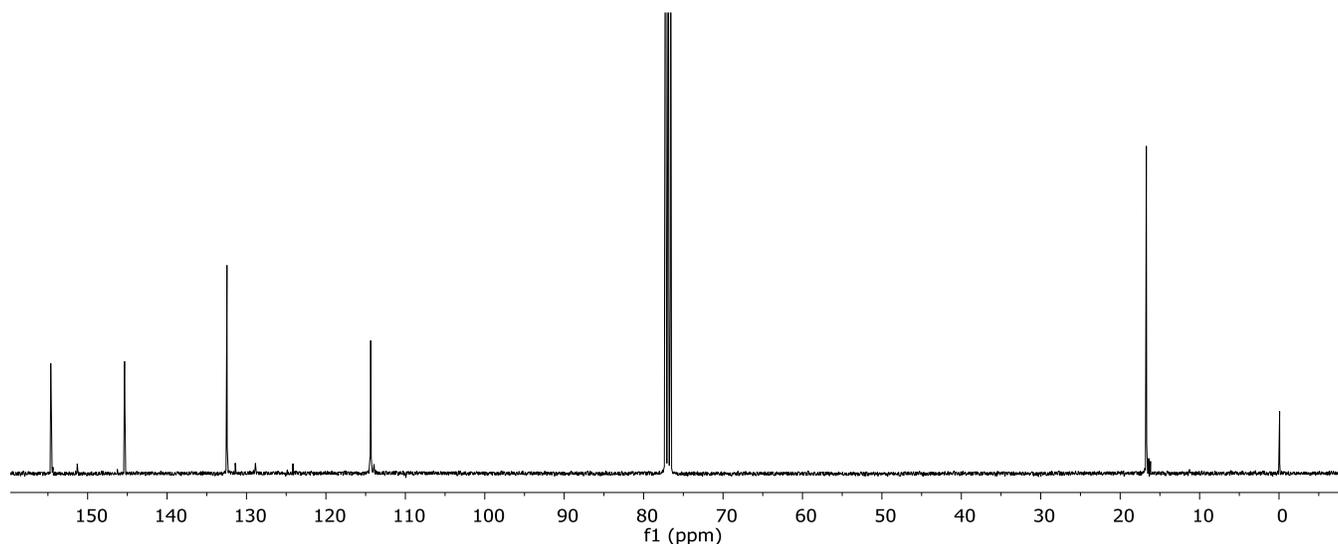


Fig. 3.6: Espectro de  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ) del polímero sintetizado con  $\text{Cu}_2\text{diep}$  como catalizador.

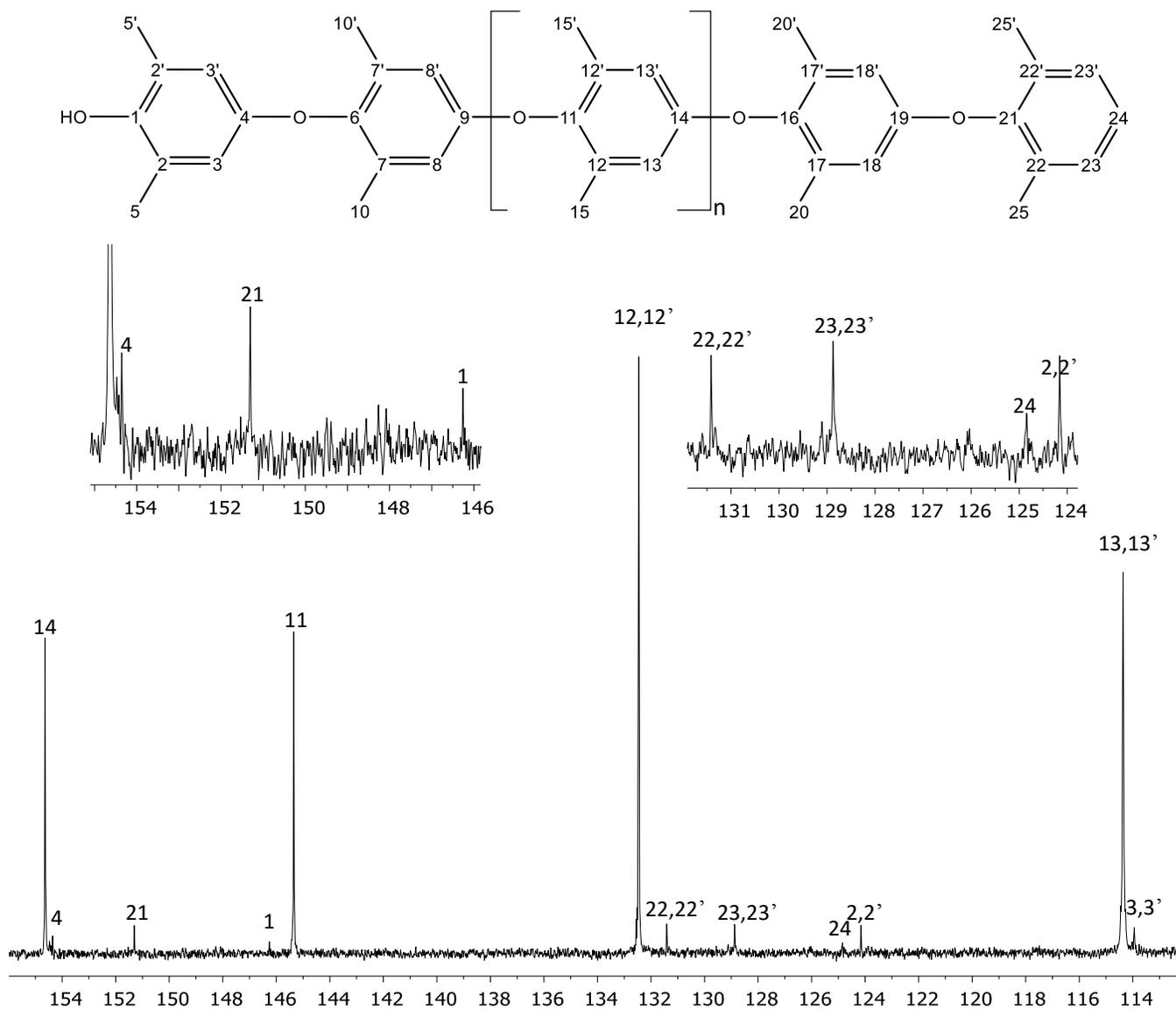


Fig. 3.7: Ampliación de la región aromática del espectro  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ) con asignación de los carbonos del polímero sintetizado con  $\text{Cu}_2\text{diep}$  como catalizador.

Tabla 3.7: Desplazamientos químicos ( $\delta$ ) para las señales de RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz) en  $\text{CDCl}_3$  a  $25^\circ\text{C}$  del polímero sintetizado con  $\text{Cu}_2\text{diep}$ .

Asignación	$\delta$ / ppm	Asignación	$\delta$ / ppm
C-1	146.25	C-14	154.64
C-2	124.10	C-15	16.70
C-3	113.95	C-21	151.31
C-4	154.35	C-22	131.41
C-5	16.18	C-23	128.88
C-11	145.35	C-24	124.7
C-12	132.46	C-25	16.41
C-13	114.36		

En la figura 3.8 se muestra el espectro de RMN-<sup>1</sup>H del polímero en CDCl<sub>3</sub>, se puede observar que al igual que en el espectro de RMN-<sup>13</sup>C, los hidrógenos de los metilos en la “cabeza” (el anillo aromático que está enlazado a un –OH) y en la “cola” (el anillo que está enlazado únicamente a un oxígeno de éter) del polímero tienen diferentes desplazamientos químicos que los que se encuentran en el “cuerpo”. También hay una señal en la región alifática que puede corresponder ya sea al anillo contiguo a la cabeza o al penúltimo anillo de la cadena.

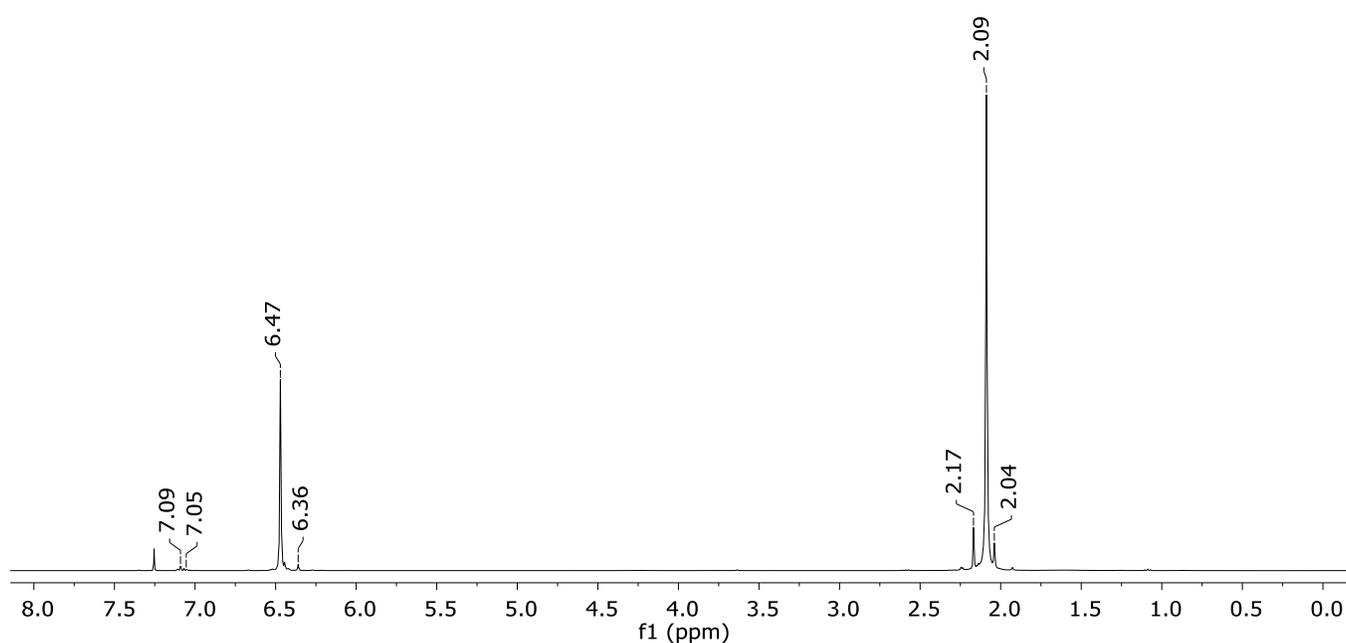


Fig. 3.8: Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C) de PPE obtenido utilizando Cu<sub>2</sub>diep como catalizador.

En la región entre 7.02 y 7.12ppm se observa un multiplete, que se asigna a los hidrógenos 23,23' y 24 de la cola del anillo. Para estas señales se esperaba obtener un doblete para los hidrógenos *meta* al éter, y un triplete para el hidrógeno *para*, sin embargo se observan siete señales diferentes. Se realizó una simulación para ver la forma del multiplete utilizando los valores de las constantes de acoplamiento y los desplazamientos químicos considerando un sistema A,B,A' con el fin de obtener un patrón similar y comprobar si todas las señales correspondían a estos hidrógenos. La simulación y la ampliación de esta región del espectro se

muestran en la figura 3.9. La tabla 3.8 muestra los valores de las constantes de acoplamiento y los desplazamientos químicos del sistema A,B,A'.

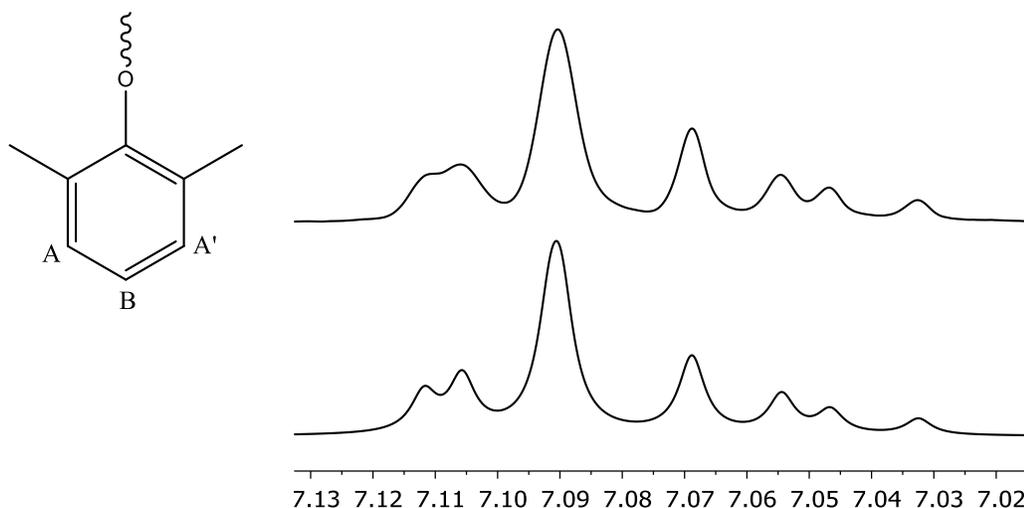


Fig. 3.9: Región del espectro obtenido de  $^1\text{H}$  (superior) comparado con la simulación realizada (inferior). Los datos de la simulación se encuentran en la tabla 3.3.1.2.

Tabla 3.8: Desplazamientos químicos ( $\delta$ ) y constantes de acoplamiento ( $J$ ) para el sistema ABA' utilizados para la simulación de la figura 3.9.

Asignación	$\delta$ / ppm	J /Hz
H-23	7.1	$J_{23-24}=9.45$ , $J_{23-23'}=0.1$
H-23'	7.1	$J_{23'-24}=9.45$ , $J_{23'-23}=0.1$
H-24	7.055	$J_{24-23}=J_{24-23'}=9.45$

La asignación de los diferentes hidrógenos del polímero en el espectro de RMN- $^1\text{H}$  se realizó a través de los espectros bidimensionales HSQC y HMBC, que muestran la correlación entre  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  a uno (HSQC, figura 3.10), dos y tres enlaces de distancia (HMBC, figura 3.11).

En el espectro HSQC se observa que la señal de RMN- $^1\text{H}$  en 2.04ppm se encuentra acoplada a una señal de RMN- $^{13}\text{C}$  en 16.8ppm, la cual está a un desplazamiento ligeramente menor a la

señal más intensa de esta región. Esta señal se asigna a los hidrógenos ya sea del anillo contiguo a la cabeza del polímero o al penúltimo anillo de la cadena.

La señal de  $^1\text{H}$  en 2.09ppm está acoplada a la señal en 16.9ppm del espectro de  $^{13}\text{C}$ , asignada a C-15. Ambas señales son muy intensas, y corresponden a los metilos de la parte central del polímero. La señal en 2.17ppm muestra una forma ligeramente alargada en el espectro HSQC, debido a que la misma señal corresponde tanto a los hidrógenos de la cabeza como de la cola de la cadena. Está acoplada con las señales en 16.2 y 16.5ppm del espectro de  $^{13}\text{C}$ , asignadas a C-5 y C-25.

En la región aromática se observa que la señal en 6.36 ppm está acoplada a la señal en 113.95ppm, asignada a C-3, por lo que corresponde a los hidrógenos aromáticos del anillo inicial de la cadena. La señal intensa en 6.47ppm se encuentra acoplada con la señal en 114.35ppm de carbono, y corresponde a la parte central del polímero. La señal en 7.05ppm corresponde al hidrógeno en posición *para* al éter del último anillo de la cadena, ya que está acoplada con la señal en 124.7ppm de  $^{13}\text{C}$ , mientras que la señal en 7.1ppm es de los dos hidrógenos *meta* al éter del mismo anillo, y están acoplados con la señal en 128.88ppm de carbono.

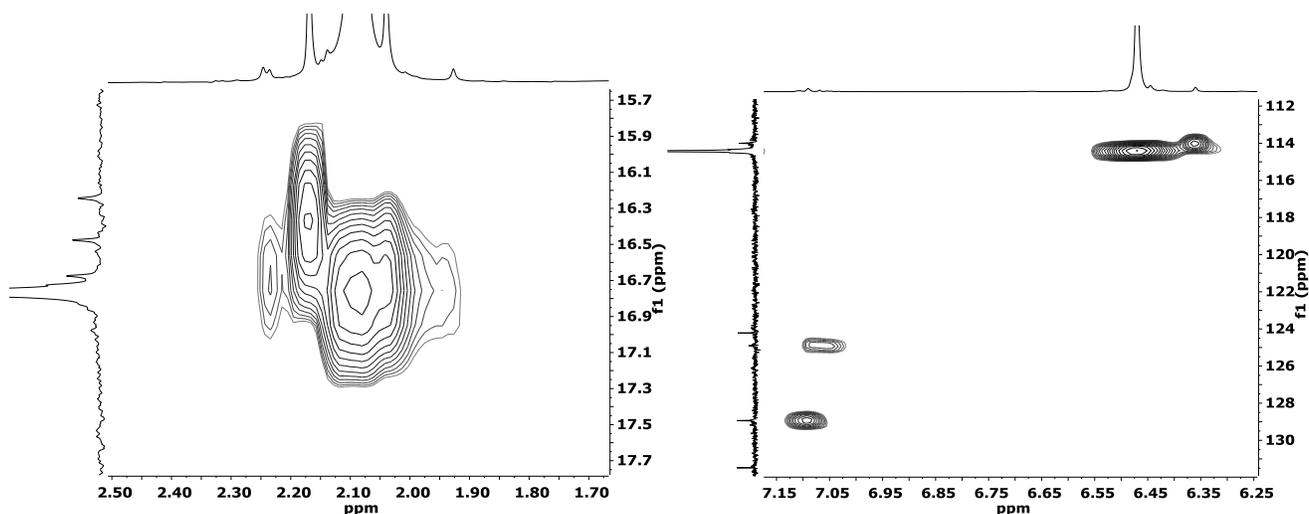


Fig. 3.10: Ampliaciones de las regiones alifática (izquierda) y aromática (derecha) del espectro de HSQC.

En el espectro HMBC se observa que las señales de  $^1\text{H}$  en 2.04 y 2.09ppm se encuentran acopladas a 3 señales de  $^{13}\text{C}$ , correspondientes a los C-11, C-12 y C-13 (los carbonos de la

parte central de la cadena). Esto indica que la señal con mayor intensidad (en 2.09ppm) corresponda a los hidrógenos de la parte central de la cadena, mientras que la señal más pequeña (en 2.04ppm) es de los hidrógenos del segundo o el penúltimo anillo de la cadena. Es posible que la diferencia del entorno químico permita que se distingan dos señales en el espectro de  $^1\text{H}$ , pero no en el espectro de  $^{13}\text{C}$ . La interacción de estas señales con los carbonos a dos enlaces de distancia se observa por la correlación con la señal de C-12, y la interacción a 3 enlaces corresponde a C-11 y C-13.

La señal de  $^1\text{H}$  en 2.17ppm se encuentra acoplada a 6 señales de carbono (correspondientes a los carbonos del inicio y terminación de la cadena, C-1, C-2, C-3, C-21, C-22 y C-23), lo cual puede explicarse considerando que la señal de protón a 2.17ppm corresponde a los protones H-5 y H-25 que tienen el mismo desplazamiento químico. La correlación a dos enlaces de distancia se observa con las señales de C-2 y C-22, mientras que la correlación a 3 enlaces se observa con las señales de C-1, C-21, C-3 y C-23.

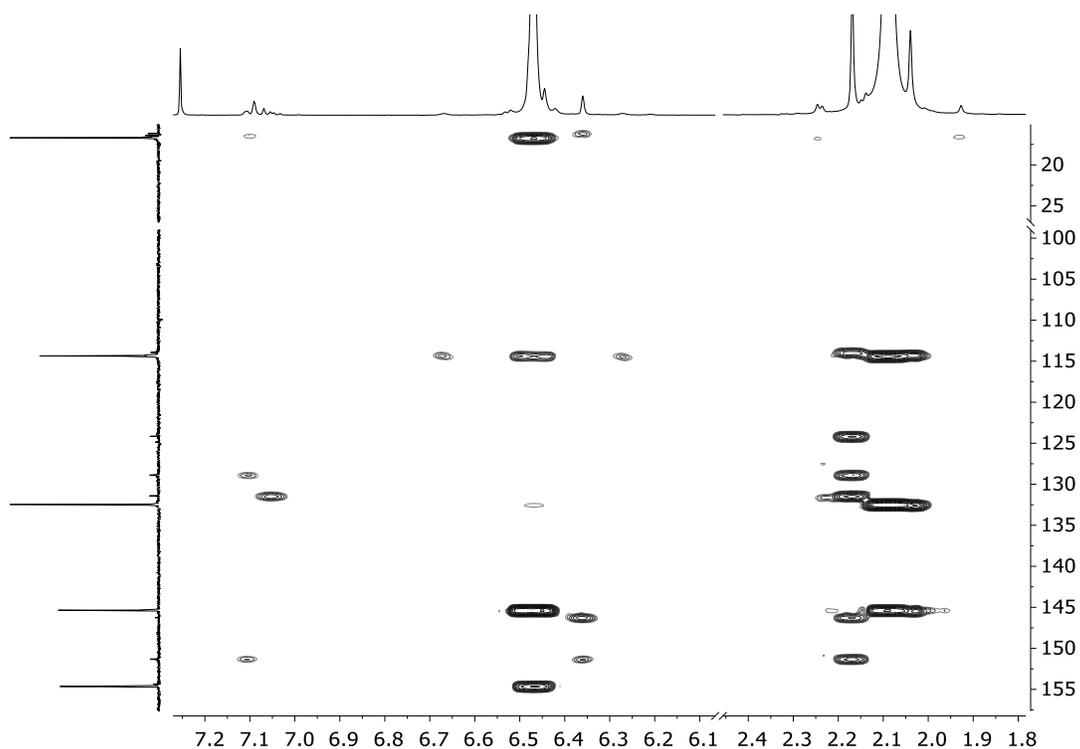


Fig. 3.11: Espectro de HMBC de PPE obtenido utilizando  $\text{Cu}_2\text{diep}$  como catalizador. Por claridad no se muestran las regiones en donde no se observan señales.

La tabla 3.9 muestra la asignación de las señales del espectro de  $^1\text{H}$ -RMN, con los acoplamientos HSQC y HMBC correspondientes.

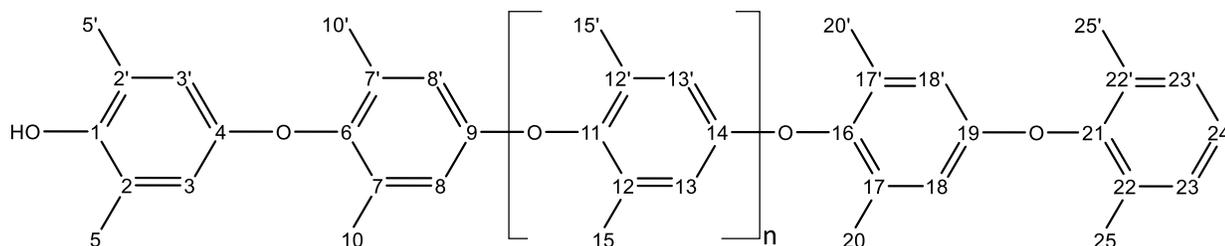


Tabla 3.9: Desplazamientos químicos ( $\delta$ ) para las señales de RMN- $^1\text{H}$  y correlaciones HMBC (400 MHz) en  $\text{CDCl}_3$  del polímero obtenido con  $\text{Cu}_2\text{diiep}$  como catalizador.

Hidrógeno	$\delta$ (ppm)	Integración	HSQC	HMBC
H-5 y H-25	2.17	$\approx 12$	C-5, C-25	C-1, C-2, C-3, C-21, C-22, C-23
H-15	2.09	$\approx 234$	C-15	C-11, C-12, C-13
H-10 ó H-20	2.04	7.5	C-15	C-11, C-12, C-13
H-3	6.36	2	C-3	C-1, C-2, C-3, C-5
H-8 ó H-18	6.44	2	C-13	C-11, C-12, C-13, C-14
H-13	6.47	$\approx 78$	C-13	C-11, C-12, C-13, C-14
H-8 ó H-18	6.48	$\approx 2$	C-13	C-11, C-12, C-13, C-14
H-23	7.09	Juntas integran para 3	C-23	C-21, C-23, C-22(débil)
H-24	7.05		C-24	C-22, C-23(débil)

Para calcular la longitud de la cadena, se integraron conjuntamente las señal correspondiente a C-3 y C-3' (en 6.36ppm), y se les asignó una integral correspondiente a 2 hidrógenos. A partir de esta integración se pudieron asignar las intensidades relativas correspondientes al resto de las señales. Estableciendo esta integración, las señales asignadas a los protones del término de la cadena (en 7.05 y 7.09ppm) corresponden a tres hidrógenos conjuntamente, lo cual es consistente con la forma del polímero.

La señal correspondiente a los hidrógenos de los anillos aromáticos del “cuerpo” del polímero integra para 78 hidrógenos, además de que las dos señales cercanas integran para 2 hidrógenos cada una. Esto indica que hay aproximadamente 41 unidades en la parte central de la cadena, y alrededor de 43 unidades en total.

La señal en 2.17 ppm corresponde a aproximadamente 12 hidrógenos. La señal intensa corresponde a aproximadamente 234 hidrógenos, y la tercera señal, con un desplazamiento de 2.04 ppm, integra para 7.5 hidrógenos, lo cual es inconsistente con la forma del polímero, y es

posible que esta señal no sea parte de la cadena principal. La suma total son 246 hidrógenos, y sabiendo que cada unidad de la cadena polimérica contiene seis hidrógenos alifáticos, esta región se ajusta al cálculo de una longitud de cadena de 41 unidades. Considerando los errores que se puede tener en la integración de áreas, se puede decir que el polímero obtenido utilizando Cu<sub>2</sub>diep en MeCN/H<sub>2</sub>O tiene una longitud de cadena que se encuentra entre 41 y 43 unidades.

Para el polímero obtenido que se obtuvo utilizando Cu<sub>2</sub>diep como catalizador, pero con MeCN como disolvente, se obtuvieron integraciones relativas entre la región aromática y la alifática que indican que se tiene una longitud de cadena de entre 30 y 33 unidades.

En los espectros de RMN de los polímeros obtenidos utilizando Cumiep (figura 3.12), se observan señales adicionales, indicando que el polímero no se encontraba en forma pura. Estas señales pueden deberse a la diquinona o a un polímero telequérico formado a partir del acoplamiento entre la diquinona y una cadena oligomérica, similares a los compuestos reportado por Krijgsman *et. al.* [56]. También se observa una señal muy intensa en 2.16 ppm, que puede deberse al residuo del acetonitrilo utilizado.

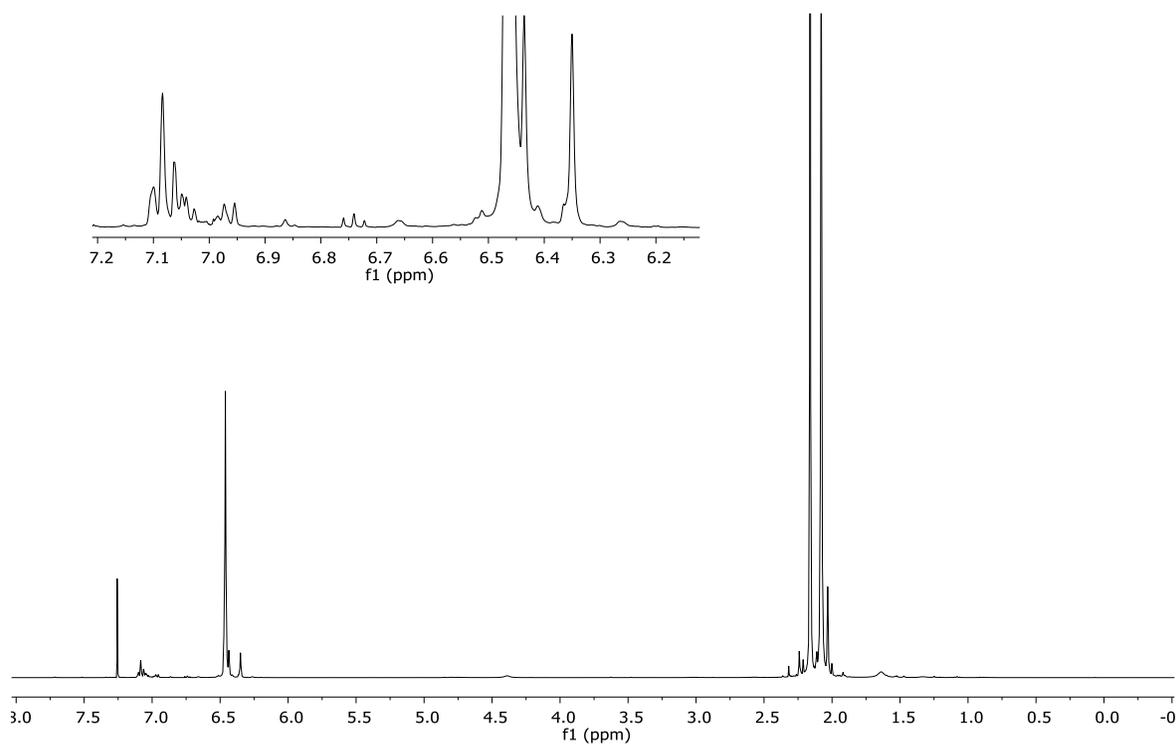


Fig. 3.12: Espectro de <sup>1</sup>H-RMN. Se observan señales adicionales tanto en la región alifática como en la aromática. La señal más intensa puede deberse a residuos de acetonitrilo.

El análisis de la integración relativa de las señales en espectro del polímero obtenido utilizando Cumiep como catalizador, excluyendo las señales adicionales de las impurezas, mostró que la longitud promedio de la cadena obtenida fue de 13 unidades.

La tabla 3.10 muestra los resultados de la longitud de la cadena polimérica obtenida utilizando ambos catalizadores y diferentes medios de reacción, se puede observar que la polimerización más efectiva se logró utilizando Cu<sub>2</sub>diep como catalizador y una mezcla de MeCN/H<sub>2</sub>O como disolvente, ya que se obtuvo el mayor rendimiento y la longitud de la cadena polimérica fue la más larga. Al utilizar únicamente MeCN como catalizador se obtuvo una cadena más corta, y con una baja eficiencia. Cuando se utiliza Cumiep como catalizador se obtienen menores rendimientos, y la longitud de la cadena es menor.

Tabla 3.10: Longitud de la cadena polimérica obtenida utilizando ambos catalizadores y en diferentes medios de reacción.

Catalizador	Número promedio de unidades de monómeros	
	MeCN	MeCN/H <sub>2</sub> O
Cu <sub>2</sub> diep	30-33	41-43
Cumiep	--	13

Es posible que la solubilidad del polímero sea una limitante en el rendimiento de la reacción, ya que es posible que en MeCN queden oligómeros disueltos en el medio. Sin embargo el hecho de obtener un mayor rendimiento, así como una cadena más larga cuando se tiene agua en el medio indica que existen otros factores además de la solubilidad que afectan en la eficiencia catalítica y en la longitud del polímero obtenido. Es posible, aunque poco probable que la velocidad de reacción sea determinante en la obtención de una cadena larga, ya que las mezclas se dejaron reaccionar durante una semana.

El hecho de que el Cumiep sea menos eficiente para catalizar esta reacción es esperado, ya que se sabe que los compuestos mononucleares son menos eficaces para catalizar otras reacciones, como la oxidación de catecoles [13].

Es importante notar que se en todas las mezclas de reacción se observa una coloración amarilla, característica de la diquinona que puede formarse como subproducto de esta reacción.

El enfoque de esta sección del trabajo fue en la obtención del polímero, y no se estudió la formación de la diquinona.

También es importante tomar en cuenta que no todas las cadenas poliméricas formadas tienen la misma longitud, y que el cálculo realizado por integraciones relativas únicamente da una indicación de la longitud promedio de todas las cadenas formadas. No se conoce la dispersión de las diferentes longitudes de cadena que se obtienen en la catálisis.

### 3.4 Estudio cinético del acoplamiento de *o*-aminofenol

Se midió la actividad catalítica de varios compuestos de coordinación de cobre para la reacción de acoplamiento de *o*-aminofenol. La producción de 2-amino-3H-fenoxazin-3-ona (APX) se siguió midiendo la absorbancia a 430nm.

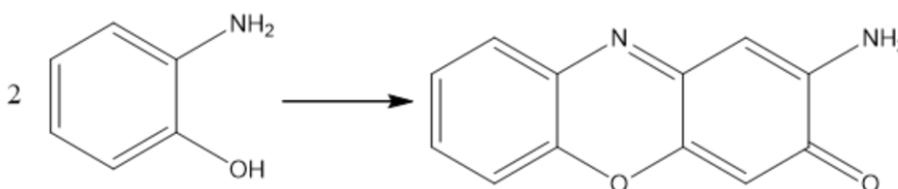


Fig. 3.13: Acoplamiento oxidativo de *o*-aminofenol.

#### 3.4.1 Comparación de las velocidades de reacción

Se realizaron una serie de reacciones utilizando diferentes compuestos de cobre como catalizadores. El catalizador menos activo es el [Cumiep](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, el cual es más ineficiente incluso que el cobre libre. El complejo [Cu<sub>2</sub>diep](ClO<sub>4</sub>)<sub>4</sub> es ligeramente más activo que el cobre libre, seguido por el compuesto [Cu<sub>2</sub>dihe](ClO<sub>4</sub>)<sub>4</sub> y por último [Cu<sub>2</sub>dihe](NO<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, el cual es el que resulta mejor catalizador para la reacción. A continuación se muestran las gráficas de Abs vs. tiempo para cada uno de los catalizadores. Todos ellos tienen una concentración de Cu(II) 2x10<sup>-5</sup>M (se toma en cuenta que varios de los catalizadores tienen dos cobres por molécula, por lo que se compara la actividad por concentración de Cu(II), no de catalizador). La tabla 3.11

muestra las concentraciones utilizadas para cada uno de los experimentos, así como la pendiente obtenida de la regresión lineal y el coeficiente de correlación lineal.

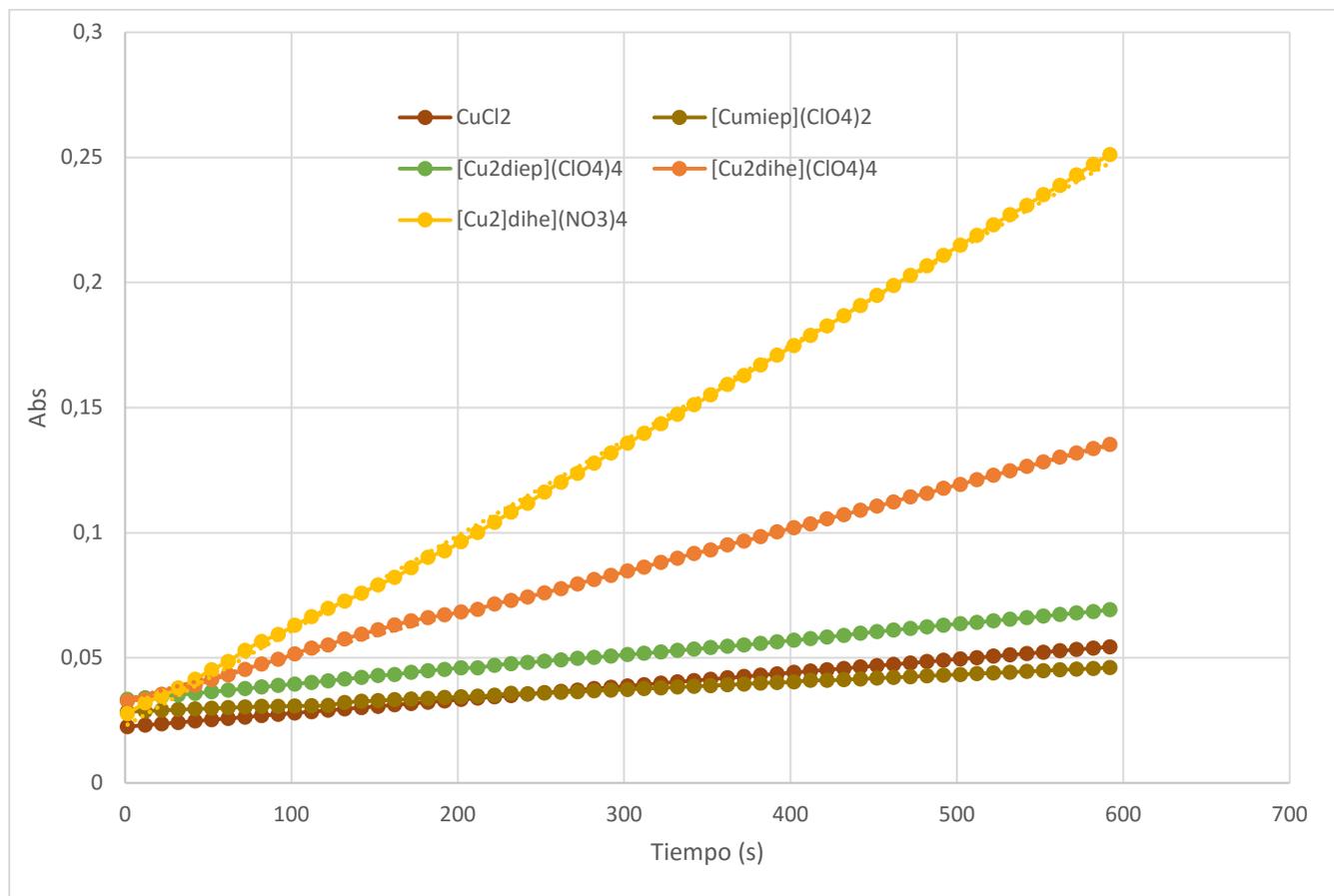


Fig. 3.14: Gráficas de Abs. vs tiempo para la catálisis de acoplamiento de OAP usando diferentes compuestos de Cu (II).

Tabla 3.11: Valores los parámetros obtenidos para diferentes catalizadores.

Catalizador	Conc.	Conc. Cu	Ecuación de ajuste lineal	Coefficiente de correlación (R <sup>2</sup> )	Pendiente
CuCl <sub>2</sub>	2x10 <sup>-5</sup> M	2x10 <sup>-5</sup> M	y = 5.3950x10 <sup>-5</sup> x + 0.0225	0.9989	5.3950x10 <sup>-5</sup>
[Cumiep](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	2x10 <sup>-5</sup> M	2x10 <sup>-5</sup> M	y = 2.9822x10 <sup>-5</sup> x + 0.0284	0.9966	2.9822x10 <sup>-5</sup>
[Cu <sub>2</sub> diep](ClO <sub>4</sub> ) <sub>4</sub>	1x10 <sup>-5</sup> M	2x10 <sup>-5</sup> M	y = 6.0470x10 <sup>-5</sup> x + 0.0533	0.9917	6.0470x10 <sup>-5</sup>
[Cu <sub>2</sub> dihe](ClO <sub>4</sub> ) <sub>4</sub>	1x10 <sup>-5</sup> M	2x10 <sup>-5</sup> M	y = 1.7182x10 <sup>-4</sup> x + 0.0332	0.9992	1.7182x10 <sup>-4</sup>

$[\text{Cu}_2\text{dihe}](\text{NO}_3)_4$	$1 \times 10^{-5} \text{M}$	$2 \times 10^{-5} \text{M}$	$y = 3.9253 \times 10^{-4}x + 0.0198$	0.9999	$3.9252 \times 10^{-4}$
---	-----------------------------	-----------------------------	---------------------------------------	--------	-------------------------

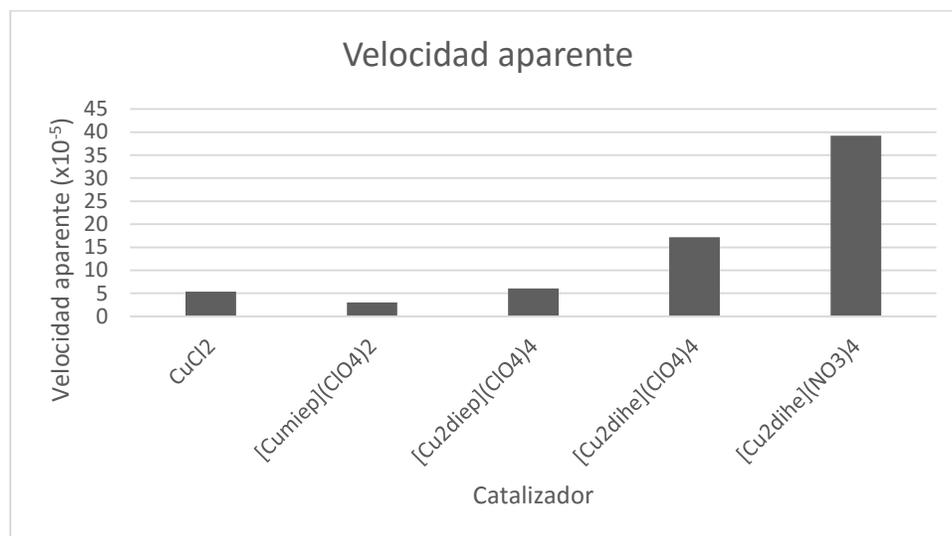


Fig. 3.15: Velocidades aparentes obtenidas con diferentes catalizadores.

Los ajustes lineales de todas las rectas obtenidas tienen un coeficiente de correlación  $R^2 > 0.99$ , lo que indica que el comportamiento de la formación de APX tiene un comportamiento lineal con respecto al tiempo, al menos en el intervalo estudiado.

Utilizando la absorptividad molar reportada por Mukherjee [64],  $\epsilon = 24000 \text{mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$ , se estima que la concentración máxima alcanzada es de  $8.04 \times 10^{-5} \text{M}$  de fenoxazinona. Esto corresponde a un 16% de conversión en 10 minutos.

Asumiendo que la velocidad de reacción se mantuviera lineal durante toda la reacción, ésta tendría una conversión cercana al 100% en aproximadamente una hora. Esto es importante ya que existen otros trabajos, como el publicado por Mukherjee [64] en los que la reacción se completa en 24 horas. Las concentraciones utilizadas no son exactamente las mismas, pero se encuentran en un intervalo del mismo orden de magnitud.

El hecho de que el mismo compuesto de cobre presente diferente actividad dependiendo del anión es interesante. Esto puede deberse a que en metanol el nitrato se encuentra coordinado al cobre, como se ha reportado en estudios realizados previamente en el grupo de investigación. No se sabe si el nitrato está coordinado por uno o dos oxígenos. En los catalizadores que tienen

perclorato, el anión está libre en la disolución. Esto significa que los cobres en el catalizador con nitrato tienen cuatro o cinco sitios de coordinación ocupados, además de la interacción que pueda tener con el disolvente. En catalizadores que tienen percloratos como contraión, el cobre está coordinado únicamente al ligante principal. Sin embargo, es inusual que un centro catalítico con menor cantidad de sitios de coordinación disponibles sea más activo.

Olmazu *et. al.* reportan una disminución en la actividad catalítica de sales inorgánicas de cobre en agua cuando aumenta la concentración de sustrato [71]. Este comportamiento lo atribuyen a la formación de un quelato entre el OAP y el cobre, sugiriendo que esta especie no es activa en reacciones rédox. Un comportamiento similar podría explicar la baja actividad catalítica de los compuestos con perclorato cuando se comparan con la actividad del complejo con nitrato. Los catalizadores en los que el anión no está coordinado al cobre tienen mayor número de sitios de coordinación disponibles, por lo que el sustrato se puede quelatar, mientras que en el catalizador que tiene nitrato, el cobre no tiene suficientes sitios para que el OAP pueda coordinarse de forma bidentada. Si la especie quelatada interfiere en el mecanismo catalítico de forma negativa, se puede explicar el hecho de que los compuestos en los que el anión no está coordinado al centro metálico sean menos eficientes para catalizar la formación de APX.

Para estudiar mejor esta hipótesis y comparar la actividad catalítica del Cu<sub>2</sub>diep con diferentes aniones, se intentó preparar el complejo Cu<sub>2</sub>diep con nitratos, pero esta sal no es soluble en metanol.

El hecho de que el catalizador mononuclear (Cumiep) sea menos activo que el dinuclear (Cu<sub>2</sub>diep) se ha observado anteriormente en los compuestos del grupo de trabajo y se han propuesto explicaciones para este fenómeno [13]. En este caso la especie mononuclear es aún menos activa que el cobre libre.

Los estudios cinéticos con cada uno de los complejos de cobre se detallan a continuación.

### 3.4.2 Acoplamiento de OAP utilizando Cumiep

El Cumiep es el catalizador menos eficiente de todos, y la reacción es más lenta incluso que con cobre libre. Este hecho es consistente con lo que se ha encontrado en los estudios de actividad catecol oxidasa de este tipo de compuestos, donde se ha demostrado que los complejos mononucleares tienen una menor actividad que los dinucleares, aun comparándose a la misma concentración de cobre [13]. El Cumiep también fue el catalizador menos eficiente en la polimerización de DMP, como se detalló en la sección 3.3 del presente trabajo.

Se estudió la variación en la velocidad de reacción utilizando una concentración constante de sustrato y siguiendo las reacciones por medio de espectrofotometría UV-Visible variando la concentración de catalizador. Los resultados muestran que la velocidad de reacción aumenta de forma lineal al incrementar la concentración del compuesto de cobre.

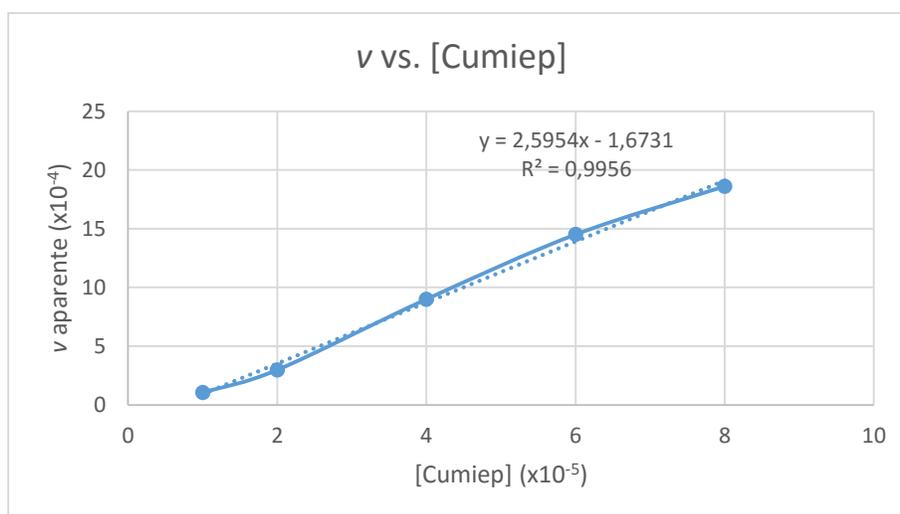


Fig. 3.16: Velocidad de reacción aparente con [OAP]= $10^{-3}$ M, variando la concentración de catalizador.

### 3.4.3 Acoplamiento de OAP utilizando Cu<sub>2</sub>diep

La variación de la concentración del catalizador a concentración constante del sustrato muestra un comportamiento logarítmico en función de la concentración de catalizador, como puede verse en la figura 3.17.

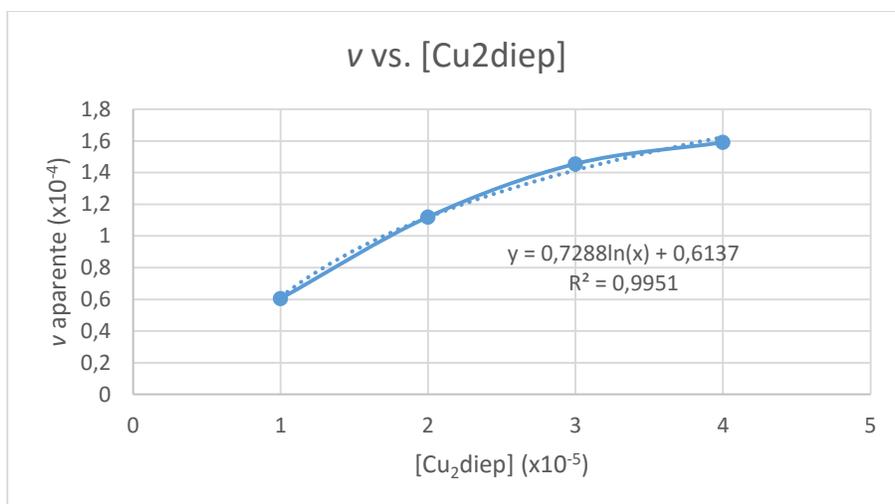


Fig. 3.17: Velocidad de reacción aparente con [OAP]=10<sup>-3</sup>M, variando la concentración de catalizador.

En los experimentos de variación de la concentración de sustrato manteniendo la concentración de catalizador constante se aprecia un aumento en la velocidad aparente de la reacción de forma logarítmica, como se observa en la figura 3.18.

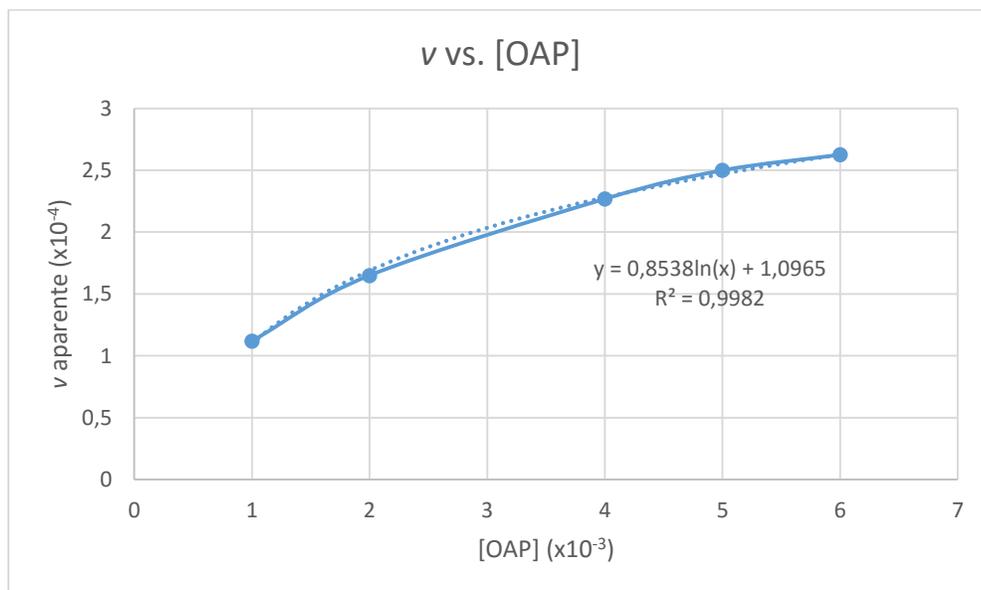


Fig. 3.18: Velocidad de reacción aparente con [Cu<sub>2</sub>diep]=2x10<sup>-5</sup>M, variando la concentración de sustrato.

El hecho de que el comportamiento de la variación de velocidad sea diferente cuando se utiliza Cumiep y Cu<sub>2</sub>diep es una indicación de que los dos catalizadores actúan de forma distinta frente al sustrato.

### 3.4.4 Acoplamiento de OAP utilizando Cu<sub>2</sub>dihe

El análisis de la catálisis con Cu<sub>2</sub>dihe se realizó únicamente con el catalizador con nitrato, ya que se observó que era el más activo.

El estudio de la variación de catalizador manteniendo la concentración de sustrato constante demostró que la variación de la velocidad aparente tiene un comportamiento lineal con respecto a la cantidad de catalizador. El coeficiente de correlación R<sup>2</sup> es mayor a 0.96 para todos los experimentos realizados, lo que indica que los resultados tienen una buena linealidad.

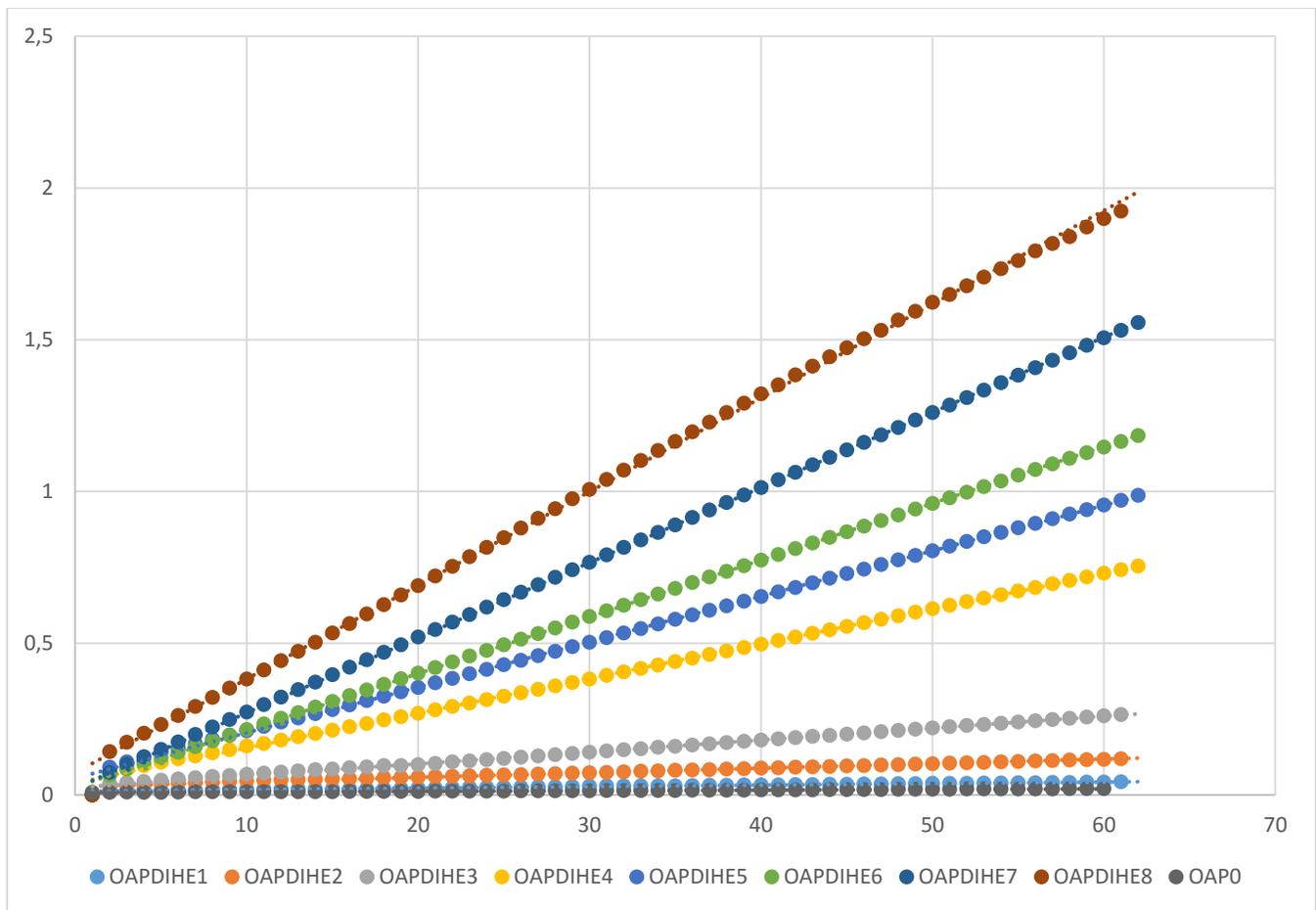


Fig. 3.19: Variación de Cu<sub>2</sub>dihe con OAP constante. La clave de cada curva corresponde con las concentraciones descritas en la tabla 3.11

Los ajustes lineales realizados para estos experimentos se muestran a continuación:

Tabla 3.11: Ajustes lineales para la variación de [Cu<sub>2</sub>dihe] con [OAP] constante.

Clave	[OAP] (M)	[Cu <sub>2</sub> dihe] (M)	Ecuación de ajuste lineal	Coefficiente de correlación (R <sup>2</sup> )	Pendiente
OAP0	1x10 <sup>-3</sup>	0	$y = 2.1190 \times 10^{-5}x + 7.9338 \times 10^{-3}$	0.9929	2.1190x10 <sup>-5</sup>
OAPDIHE1	1x10 <sup>-3</sup>	5x10 <sup>-6</sup>	$y = 5.0330 \times 10^{-5}x + 1.3006 \times 10^{-2}$	0.9598	5.0330x10 <sup>-5</sup>
OAPDIHE2	1x10 <sup>-3</sup>	1x10 <sup>-5</sup>	$y = 1.5084 \times 10^{-4}x + 2.8933 \times 10^{-2}$	0.9780	1.5084x10 <sup>-4</sup>
OAPDIHE3	1x10 <sup>-3</sup>	2x10 <sup>-5</sup>	$y = 3.9061 \times 10^{-4}x + 2.7929 \times 10^{-2}$	0.9962	3.9061x10 <sup>-4</sup>
OAPDIHE4	1x10 <sup>-3</sup>	4x10 <sup>-5</sup>	$y = 1.1447 \times 10^{-3}x + 5.0030 \times 10^{-2}$	0.9986	1.1447x10 <sup>-3</sup>
OAPDIHE5	1x10 <sup>-3</sup>	5x10 <sup>-5</sup>	$y = 1.4987 \times 10^{-3}x + 6.7189 \times 10^{-2}$	0.9987	1.4987x10 <sup>-3</sup>
OAPDIHE6	1x10 <sup>-3</sup>	6x10 <sup>-5</sup>	$y = 1.8699 \times 10^{-3}x + 2.5693 \times 10^{-2}$	0.9986	1.8699x10 <sup>-3</sup>
OAPDIHE7	1x10 <sup>-3</sup>	8x10 <sup>-5</sup>	$y = 2.4670 \times 10^{-3}x + 7.3486 \times 10^{-2}$	0.9992	2.4670x10 <sup>-3</sup>
OAPDIHE8	1x10 <sup>-3</sup>	1x10 <sup>-4</sup>	$y = 3.0876 \times 10^{-3}x + 9.7981 \times 10^{-2}$	0,9991	3.0876x10 <sup>-3</sup>

El cambio de la velocidad en función de la concentración de [Cu<sub>2</sub>dihe] tiene un comportamiento lineal, con un coeficiente de correlación cercano a 1.

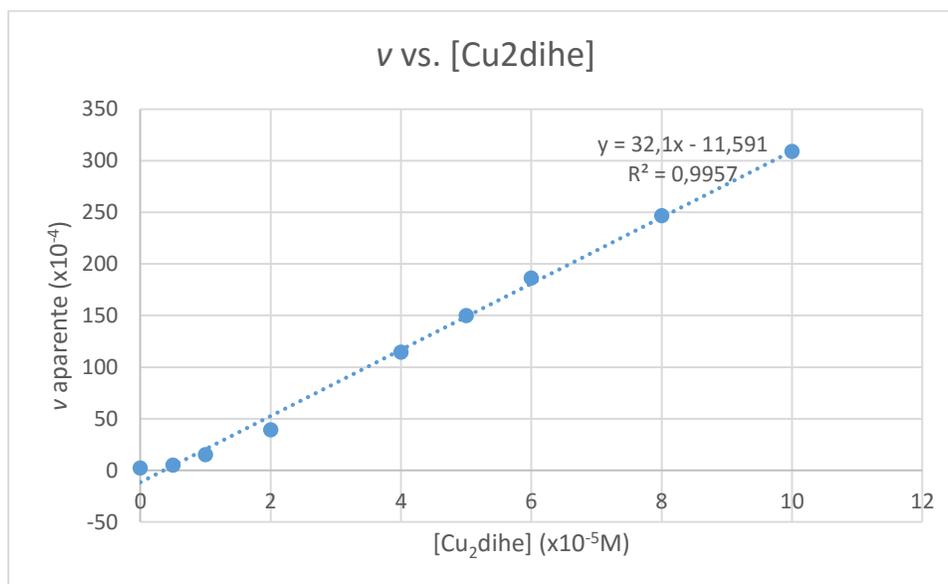


Fig. 3.20: Velocidad aparente vs. [Cat]. Se observa una clara correlación lineal.

Al mantener constante la concentración de catalizador y variar la cantidad de sustrato en el medio, se observó que la velocidad de reacción aumentaba en concentraciones bajas de OAP y luego disminuía al aumentar la concentración del mismo. Este comportamiento puede deberse

al desplazamiento de los nitratos coordinados por moléculas de sustrato que se coordinan al metal de forma bidentada. Esta sustitución de nitrato por OAP sería más prevalente a mayores concentraciones de *o*-aminofenol. Esta hipótesis asume que la forma quelatada entre el OAP y el cobre no es catalíticamente activa, similar a lo reportado por Olmazu para sales de cobre en medio acuoso [71].

Si no se utiliza el primer punto para realizar el ajuste lineal, se obtiene un coeficiente de correlación muy cercano a 1, sin embargo la pendiente de la recta es negativa.

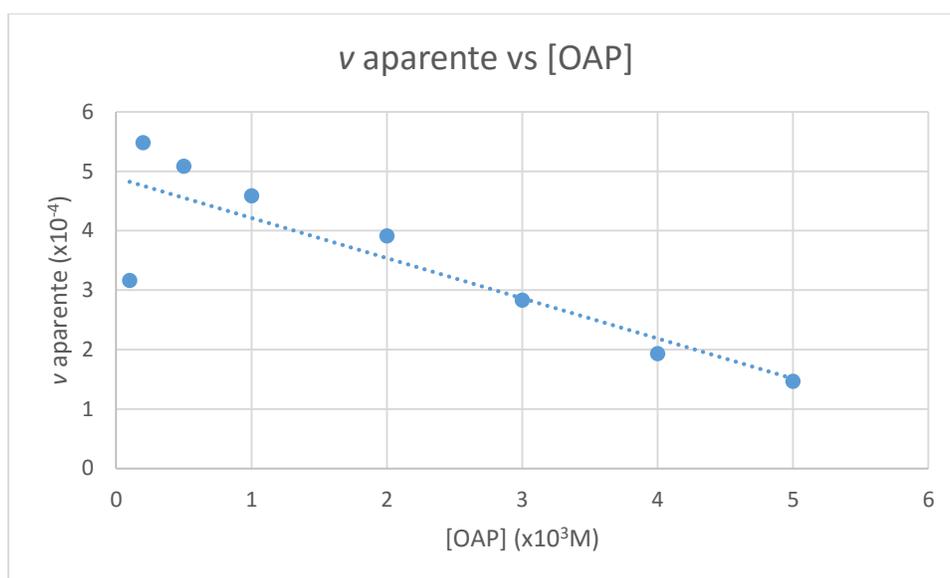


Fig. 3.21: Velocidad aparente vs. [OAP]. Se observa una clara correlación lineal a partir del segundo punto.

El hecho de que el cambio de la velocidad aparente en función de la concentración sea diferente para la catálisis con  $[Cu_2dihe](NO_3)_4$  que con  $[Cu_2diep](ClO_4)_4$  indica que la interacción entre el catalizador y el sustrato es diferente. Las diferentes velocidades obtenidas utilizando  $Cu_2dihe$  con nitrato o con perclorato son indicio de que la variación del comportamiento puede deberse a los aniones. No se hizo una comparación utilizando  $[Cu_2diep](NO_3)_4$  como catalizador ya que esta especie no es soluble en metanol.

Se realizaron experimentos por resonancia paramagnética electrónica (RPE) para estudiar si existía alguna diferencia en la interacción del sustrato con el complejo en las reacciones de  $\text{Cu}_2\text{dihe}$  con nitrato y con perclorato, utilizando cantidades estequiométricas de OAP.

El espectro de ambos complejos en su forma libre es prácticamente idéntico. Se observa un espectro axial con  $g_{\parallel} > g_{\perp}$  (ver tabla 3.6.4.2). Ambos presentan siete señales debidas al acoplamiento hiperfino en la región paralela con dos núcleos  $I_{\text{Cu}} = 3/2$ . Una vez que se añade el sustrato, la intensidad de estas señales disminuye, y se observa la aparición de un cuádruplete en la región paralela que puede corresponder a un electrón interaccionando con un solo núcleo de cobre ( $I_{\text{Cu}} = 3/2$ ). Esto significa que se está perdiendo la interacción entre los dos cobres, y ocurre tanto para el catalizador con nitratos como para el que tiene percloratos.

El hecho de que se pierda la interacción de los electrones con ambos centros metálicos puede deberse a la destrucción del compuesto de coordinación (algo poco probable considerando la magnitud de las constantes de formación de los catalizadores, y que el sustrato únicamente se encontraba en cantidades estequiométricas), o a una interacción fuerte con el OAP que provoque que los electrones ya no interaccionen con ambos cobres.

La diferencia más notable entre ambas sales es la intensidad relativa de las dos señales que aparecen una vez que se agrega el sustrato. La intensidad relativa entre el septuplete y el cuádruplete fue de aproximadamente de 60 a 40 en el compuesto de nitrato, mientras que la intensidad relativa en el compuesto con perclorato fue de 50 a 50.

Aunque esto podría deberse a un error experimental, o al tiempo que se dejó reaccionar la mezcla antes de congelarse, también podría significar que existe una interacción más fuerte entre el cobre y el sustrato en el compuesto con perclorato.

Tabla 3.12: Datos de espectros de RPE para Cu<sub>2</sub>dihe con nitratos y percloratos, en ausencia y con sustrato.

<b>Compuesto</b>	[Cu <sub>2</sub> dihe](NO <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	[Cu <sub>2</sub> dihe](ClO <sub>4</sub> ) <sub>4</sub>	[Cu <sub>2</sub> dihe](NO <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> + OAP	[Cu <sub>2</sub> dihe](ClO <sub>4</sub> ) <sub>4</sub> + OAP
g <sub>  </sub>	2.285	2.285	2.287	2.288
g <sub>   2</sub>	--	--	2.319	2.323
g <sub>⊥</sub>	2.079	2.079	2.072	2.069
g <sub>⊥ 2</sub>	--	--	2.076	2.07
A <sub>  </sub> (G)	77	76	75	76
A <sub>   2</sub> (G)	--	--	149.7	147.8
Intensidad relativa 1	100	100	60	50
Intensidad relativa 2	--	--	40	50

## **4 Experimentos infructuosos**

### **4.1 Reacciones de TMP**

Se llevaron a cabo una serie de reacciones utilizando una relación 1:40 entre el catalizador y el TMP, variando el disolvente utilizado. Las mezclas se dejaron reaccionar durante aproximadamente 48 horas. Los resultados en cada medio fueron sumamente diferentes.

En metanol/agua y metanol se observó una coloración verde pálido (probablemente debida al catalizador), y se formó un sólido blanco muy fino que quedó en suspensión. Este sólido no se pudo aislar debido a que al filtrarlo quedaba de un color verde intenso, posiblemente debido a que se adsorbía con el catalizador.

En acetonitrilo/agua se obtuvo una disolución de color rojo-morado que no fue caracterizada debido a que no era homogénea y el color era demasiado intenso.

#### **4.1.1 Metanol/agua**

Se formó un sólido blanco muy poco denso que se encontraba disperso en la mezcla. La fase líquida tenía un color verde pálido, lo cual se asume que se debe a la presencia del catalizador.

Al momento de filtrar el sólido, éste se tornaba de un color verde intenso. Se piensa que esto ocurre porque el catalizador se adsorbe al sólido formado. No se logró separar el catalizador para obtener el producto y por lo tanto no fue analizado.

#### **4.1.2 Metanol**

Se formó un sólido blanco con la misma consistencia que el formado en metanol/agua, pero al parecer en mayor cantidad. La mezcla de reacción se torna de color morado oscuro al momento de añadir el catalizador, y desaparece después de algunos segundos. Se piensa que esta coloración se debe a un intermediario reactivo en el que ocurre una transferencia de carga, ya que el color no es usual en los compuestos de cobre ni en los productos que se pueden formar a partir de trimetilfenol.

Se observó la formación de un sólido blanco poco denso, similar al que se formó en la reacción de metanol/agua. Al igual que en la mezcla anterior, lo fue posible filtrarlo ya que adquirió un color verde oscuro en el filtro.

Al percatarse de que no era posible filtrar el sólido formado, se intentó aislar usando un embudo de separación, sin embargo no se logró.

Se intentó hacer la reacción en ausencia de oxígeno. Para esto se utilizaron cantidades estequiométricas de TMP y Cu<sub>2</sub>diep bajo atmósfera de nitrógeno. Se esperaba observar el cambio de coloración a morado que se había observado en la reacción catalítica.

No se observó ninguna reacción, y no se analizó la mezcla.

#### **4.1.3 Acetonitrilo/agua**

La reacción se tornó de un color rojo-morado a los dos días. La mezcla obtenida no era homogénea.

No se logró separar la mezcla ya que al filtrarse o poner en el rotavapor cambiaba el color del producto.

Haciendo diluciones se pudo tomar el espectro UV-visible de la mezcla de reacción y se encontró una banda en 470nm, que puede corresponder a la banda de transferencia de carga fenolato-Cu. El color de la reacción no cambió incluso después de dejarla una semana con agitación, lo cual indicaría que el aducto entre el fenolato y el catalizador es muy estable en este medio.

Como no se puede asumir que el TMP haya reaccionado completamente, no se puede calcular con certeza un coeficiente de extinción molar.

#### **4.1.4 Acetonitrilo**

La mezcla de reacción en acetonitrilo se tornó de un color amarillo.

La mezcla de reacción se pasó por una columna de sílica para remover el catalizador. Se evaporó el disolvente de la fracción no retenida, obteniendo un aceite de color rojo oscuro, similar al reportado por Gupta *et. al.* [44]. El producto obtenido se mandó a RMN de hidrógeno, usando cloroformo como disolvente.

En el espectro de RMN se observó que se tenía una mezcla de muchos productos diferentes, ya que aparecían una cantidad alarmante de señales [Fig. 4.1.4.1]. Se observó que los picos correspondientes al TMP aparecían en el espectro, y se veía una señal en 9.8ppm que correspondería a un aldehído [Fig. 4.1.4.2], el cual podría ser el producto de oxidación de uno de los metilos del TMP.

Es posible que uno o varios de los metilos se hayan oxidado para formar un aldehído, lo cual explica la señal en 9.8ppm en RMN y concuerda con varias de las masas obtenidas.

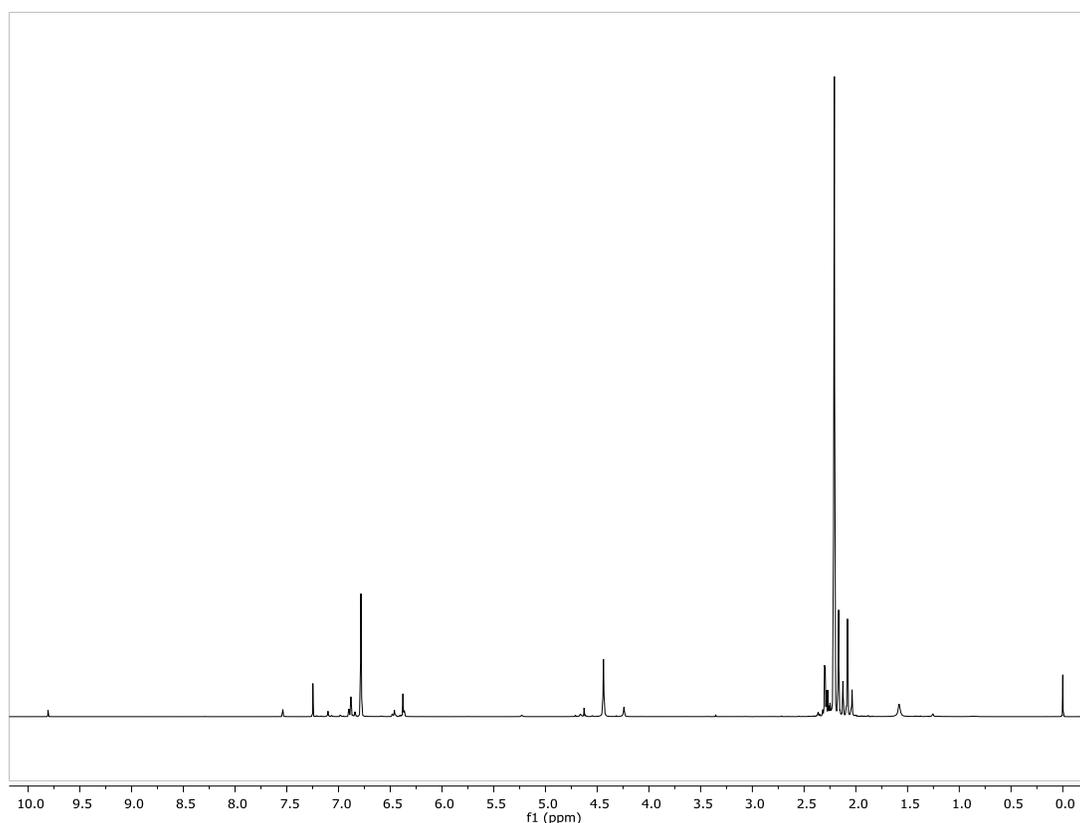


Fig. 4.1: Espectro de RMN de los productos obtenidos en acetonitrilo.

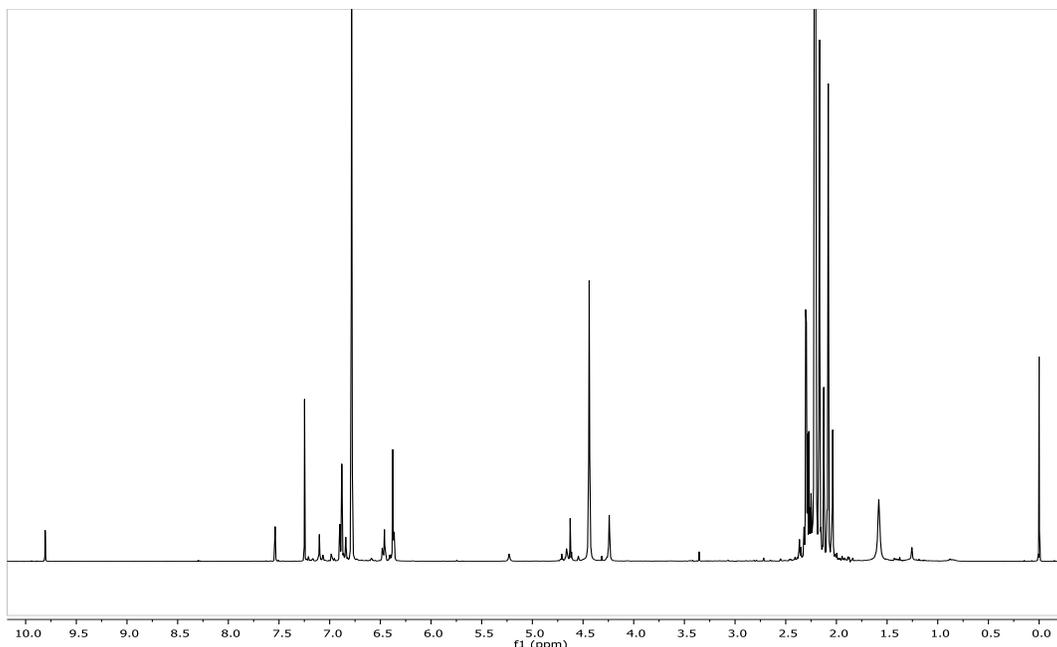


Fig. 4.2: Acercamiento del espectro de RMN de los productos obtenidos en acetonitrilo. Nótese la señal en 9.8ppm

Como el cromatograma obtenido en CG-MS mostraba 17 señales, se intentaron separar por una columna de sílica con una mezcla de acetona y éter etílico.

La cromatografía en capa fina inicial mostraba una mezcla de cuatro compuestos diferentes, dos coloridos y dos que se podían observar en la cámara de UV. Después de pasar la mezcla por la columna y separar la sección colorida, se observó que en esta todavía se observaban tres señales.

Esta mezcla se volvió a intentar separar variando las proporciones de los disolventes utilizados, sin embargo no se logró aislar ninguno de los compuestos.

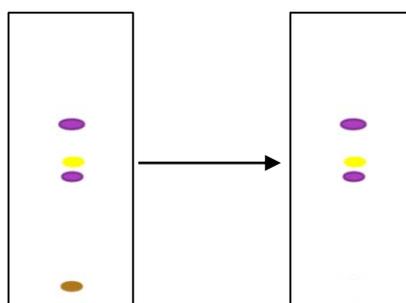


Fig. 4.3: Intento de purificación de productos obtenidos de la catálisis de TMP en MeCN.

Al cabo de los 11 días, se observó que había un sólido de color rojo-cobrizo en las mezclas de reacción que habían tenido calentamiento. Éste sólido se filtró y se mandó a analizar. Se observó que era soluble en varios disolventes orgánicos, por lo que se descartó que fuera cobre metálico formado por la reducción del catalizador (además de que la cantidad obtenida era mayor a la de Cu presente en la reacción).

Se mandó a analizar en CG-MS, esperando una vez más que se observara la estilbenoquinona reportada por Prokofieva [77], sin embargo se observó nuevamente una mezcla de productos, cuatro de los cuales salieron a tiempos de retención muy cercanos (entre 941s y 957s) y en los cuales se observaba un pico en 255m/z, que corresponde a un dímero en el cual el anillo de la cabeza a perdido el metilo en posición *para*.

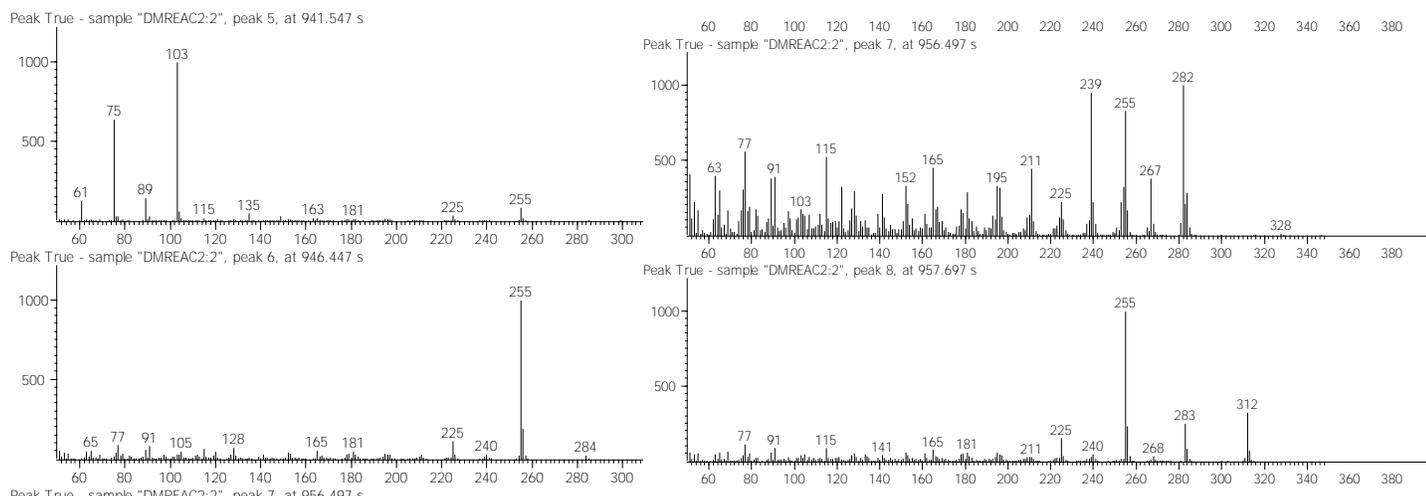


Fig. 4.4: Espectros de masas obtenidos de la reacción en MeCN a 50°C.

## 5 Conclusiones

Los compuestos de cobre estudiados en este trabajo presentan actividad catalítica en una diversa gama de reacciones de oxidación de fenoles.

En estudios anteriores se encontró que estos complejos catalizan la reacción de oxidación de catecoles a o-quinonas, y pueden considerarse como compuestos biomiméticos de la catecol oxidasa. En este trabajo se concluyó que también son capaces de catalizar reacciones de acoplamiento de fenoles sustituidos, específicamente la polimerización de 2,6-dimetilfenol, así como el acoplamiento oxidativo de o-aminofenol para formar aminofenoxazona. Aunado a estos resultados se encontró que pueden catalizar diferentes oxidaciones de 2,4,6-trimetilfenol, oxidándola a estilbenoquinona, formando polímeros y catalizando reacciones de adición nucleofílica.

La polimerización de DMP fue exitosa. Se obtuvieron oligómeros con una longitud de aproximadamente 44 unidades. El mejor rendimiento y la mayor longitud de la cadena se obtuvo utilizando  $\text{Cu}_2\text{diep}$  como catalizador y en una mezcla de acetonitrilo/agua, mientras que el acoplamiento con Cumiep como catalizador en acetonitrilo no dio ningún precipitado.

Los diferentes rendimientos obtenidos pueden deberse tanto a la selectividad de los diferentes catalizadores con respecto a los dos posibles productos: PPE y diquinona; o a las diferentes velocidades de reacción, pero esta segunda opción no es muy probable debido al largo tiempo de reacción.

Se pudo estimar la longitud de la cadena polimérica mediante las integraciones relativas de las señales del espectro de  $^1\text{H}$ -RMN, utilizando HMBC para verificar las correlaciones con los carbonos, y basándose en trabajos previamente publicados que determinaban las asignaciones de los espectros de  $^{13}\text{C}$ .

La velocidad de la reacción de OAP para obtener fenoxazinona varía dependiendo del catalizador utilizado. El catalizador menos eficiente es el Cumiep, que es más lento que su análogo dinuclear  $\text{Cu}_2\text{diep}$ . Esto es consistente con lo que se ha observado en otros trabajos del grupo de investigación, en los cuales se ha demostrado que los complejos mononucleares son menos eficientes para la oxidación de catecoles, aún a concentraciones de cobre equivalentes.

La catálisis se ve afectada por el anión del compuesto de coordinación, lo cual se puede deber a la coordinación del nitrato al cobre en metanol. El hecho de que el catalizador con nitrato coordinado sea más eficiente que el que tiene dos sitios de coordinación libres es inusual, pero puede explicarse proponiendo un quelato estable cuando el sustrato se coordina al catalizador de forma bidentada. Para la especie con nitrato se observó la disminución de la actividad catalítica al aumentar la concentración de sustrato, lo cual también es consistente con la hipótesis de la formación de un quelato estable.

## 6 Material y métodos

### 6.1 Reactivos y equipo

#### 6.1.1 Reactivos y disolventes

2-metilimidazol, 99%, Aldrich.

2-etil-4-metilimidazol, 95%, Aldrich.

2-(2-aminoetil)-piridina, 95%, Aldrich.

2-(2-metilaminoetil)-piridina, 97%, Aldrich.

Etanolamina,  $\geq 99.5\%$ , Aldrich.

Formaldehído, 37.5% en H<sub>2</sub>O, Mallinckrodt.

Perclorato de cobre (II), Cu(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O, 99.9%, Aldrich.

Nitrato de cobre (II), Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O, 99.9%, J.T. Baker.

Cloruro de cobre (II), CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O, Aldrich.

Trietilamina,  $\geq 99.5\%$ , Aldrich.

2,6-dimetilfenol, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>OH, 99%, Aldrich.

2,4,6-trimetilfenol, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>OH, 97%, Aldrich.

2,4,6-tri-ter-butilfenol, ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>OH, 98%, Aldrich.

2-aminofenol, 99%, Aldrich.

Sílica gel 60 (0.2-0.5mm), Merck.

EDTA disódico, C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>·2H<sub>2</sub>O, 99.3%, J.T. Baker.

Metanol, CH<sub>3</sub>OH, 99.95%, J. T. Baker.

Acetonitrilo, CH<sub>3</sub>CN, 99.88%, J. T. Baker.

Agua deuterada, D<sub>2</sub>O, 100%, Aldrich.

Ácido clorhídrico deuterado, DCI 35% en D<sub>2</sub>O, 99% átomo D, Aldrich.

Cloroformo deuterado, CDCl<sub>3</sub>, 99.8% átomo D, Aldrich.

### 6.1.2 Equipo

**Espectroscopía UV-Visible:** Espectrofotómetro de arreglo de diodos HP Agilent 8453, con un Peltier Agilent 89090A. Para las mediciones de espectros y los programas de cinética se utilizó el software Chemstation.

**Resonancia magnética nuclear:** Los espectros de resonancia magnética nuclear se obtuvieron en un espectrómetro Varian Unity Inova de 400MHz, de la Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación (USAI).

**Difracción de rayos X:** La estructura cristalina se obtuvo con un difractómetro Gemini "A" con detector de área CCD de la USAI.

**Análisis elemental:** El análisis elemental de los compuestos se realizó en un analizador elemental Perkin Elmer 2400 con un estándar de cistina de la USAI.

**Resonancia paramagnética electrónica:** Los espectros de EPR se obtuvieron a partir de una muestra congelada a 77K, con un equipo JEOL JES-TE300 con ayuda de M. en C. Virginia Gómez Vidales del Instituto de Química de la UNAM.

**Cromatografía de gases-Espectrometría de masas:** Los estudios de CG-MS se realizaron en un equipo Lego Pegasus 4D de la USAI. Adicionalmente, se utilizó un cromatógrafo Agilent G1969A ESI-TOF del CINVESTAV.

## 6.2 Preparación de catalizadores

El ligante diep se preparó mezclando 20mmol de 2-(2-etilamin)-piridina, 20mmol de 2-metilimidazol y 60-80mmol de formaldehído. La reacción se dejó por 48h, después de las cuales se obtuvo un sólido blanco. El sólido se secó y se pesó. Se mandó a RMN y a A.E. para comprobar que el producto sí era el deseado, además de confirmar la cantidad de aguas de hidratación que tenía.

Se prepararon disoluciones de 100mL del catalizador  $[\text{Cu}_2(\text{diep})](\text{ClO}_4)_4$  de concentración  $5 \times 10^{-3}\text{M}$ , disolviendo  $1 \times 10^{-3}\text{mol}$  de  $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2$  en aproximadamente 20mL de MeCN o MeOH, y posteriormente añadiendo  $5 \times 10^{-4}\text{mol}$  de diep lentamente. Una vez mezclados los dos compuestos, la disolución se transfiere a un matraz aforado de 100mL y se llena con MeCN hasta la marca de aforo.

Al añadir el ligante, la disolución fue cambiando de un color azul muy tenue a un verde intenso. El máximo de absorbancia para el ligante  $\text{Cu}_2(\text{diep})$  es de 678nm, y tiene un coeficiente de extinción molar de  $93.4\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$  por átomo de cobre.

El ligante miep se preparó mezclando 20mmol de 2-(2 -metilaminoetil)-piridina, 20mmol de 2-etil-4 metilimidazol y 30mmol de formaldehído. Se dejó reaccionar por 48h, después de las cuales se obtuvo un aceite amarillo, el cual se separó por decantación. Se dejó secar el producto, pero el compuesto quedó en forma de un aceite viscoso. Se mandó a RMN y a A.E.

Se prepararon disoluciones de 100mL  $[\text{Cu}(\text{miep})](\text{ClO}_4)_2$  de concentración aproximada  $5 \times 10^{-3}\text{M}$ . Debido a que el ligante no es sólido y es muy difícil de manejar en cantidades pequeñas, se tomaba una cantidad aproximada, se ponía en vaso de precipitados y se pesaba. Se calculaba a cuántos moles correspondía la masa pesada, y una vez hecho el cálculo se pesaba la cantidad de  $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_4$  correspondiente en una nave.

Al vaso de precipitados donde se encuentra el ligante se le agrega aproximadamente 50mL de MeCN, y posteriormente se añade poco a poco la sal de cobre. La disolución va tomando un color azul cada vez más intenso, y es claramente mucho más intenso que la sal de cobre libre

en acetonitrilo. El máximo de absorbancia está en 655nm, y tiene un coeficiente de extinción molar de  $95.9\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$  por átomo de cobre.

El diferente color de los catalizadores es un indicador muy claro de los diferentes entornos electrónicos de los centros metálicos en ambos compuestos.

Los compuestos de coordinación no se obtuvieron en forma sólida, ya que siempre se trabajó con ellos en disolución.

## 6.3 Acoplamiento de DMP

### 6.3.1 $[\text{Cu}_2\text{diep}](\text{ClO}_4)_4$

Se prepararon mezclas de reacción con relaciones de catalizador/sustrato 1:40, variando los medios de reacción. Para cada medio se utilizaba el catalizador disuelto en el disolvente apropiado.

Para estas reacciones solamente se utilizaron MeCN y MeCN/H<sub>2</sub>O como disolventes. Se esperaba que al tener el carbono *para* libre, esta reacción fuera más rápida y más sencilla de analizar.

Tabla 6.1: Reacciones de DMP con  $\text{Cu}_2\text{diep}$  en diferentes medios y en diferentes temperaturas.

Reacción	$\text{Cu}_2\text{diep}$	DMP	MeCN	H <sub>2</sub> O	Et <sub>3</sub> N	Temp.
1	0.1mmol	0.4mmol	200mL	--	0.4mmol	25°C
2	0.1mmol	0.4mmol	200mL	--	0.4mmol	50°C
3	0.1mmol	0.4mmol	100mL	100mL	0.4mmol	25°C
4	0.1mmol	0.4mmol	100mL	100mL	0.4mmol	50°C

El producto formado presenta un tamaño de partícula demasiado pequeño para separarse utilizando filtros normales, por lo que se utilizaron dos métodos:

El primer método consiste en centrifugar la mezcla de reacción. Esto ocasiona que el sólido se quede en la parte baja del tubo de centrifugación. El líquido se decanta y el sólido remanente se lava con metanol. Este procedimiento se realiza de 2 a 5 veces, dependiendo del color del producto. Una vez que el producto tiene un color blanco, se disuelve en cloroformo, se transfiere

a un vaso de precipitados y se reprecipita con metanol. Se añaden unas gotas de EDTA y se filtra.

El segundo método es simplemente utilizar filtros especiales de membrana, los cuales tienen un poro de 0.22µm. Utilizando estas membranas se logró separar fácilmente el producto formado.

El producto se mandó a RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , HMBC y HSQC.

### 6.3.2 [Cu(miep)](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>

Se prepararon mezclas de reacción con relaciones de catalizador/sustrato 1:40, variando los medios de reacción. Para cada medio se utilizaba el catalizador disuelto en el disolvente apropiado.

Tabla 6.2: Reacciones de DMP con Cu(miep) en diferentes medios.

Reacción	Cu <sub>2</sub> diep	DMP	MeCN	H <sub>2</sub> O	Et <sub>3</sub> N	Temp.
1	0.1mmol	0.4mmol	200mL	--	0.4mmol	25°C
3	0.1mmol	0.4mmol	100mL	100mL	0.4mmol	25°C

El producto se filtró con membranas de 0.22µm, y se calculó el rendimiento del producto formado.

El sólido se analizó por RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y HMBC.

### 6.4 Estudio cinético de la oxidación de *o*-aminofenol

La conversión de *o*-aminofenol (OAP) a 2-amino-3H-fenoxazin-3-ona (APX) se midió utilizando un espectrofotómetro de UV-Visible, a una temperatura de 25±0.1°C en MeOH. Se midió la absorbancia a 430nm, que corresponde a la longitud de onda a la que absorbe el producto formado. La APX tiene un coeficiente de extinción molar de aproximadamente 24,000mol<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>, por lo que se hicieron los cálculos pertinentes para que la absorbancia medida no saliera del rango medible por el equipo.

La mezcla de reacción se preparaba añadiendo 2mL de la disolución del catalizador en un vaso de precipitados, y posteriormente 2mL de la disolución de sustrato. La mezcla se vertía en una celda de cuarzo de 1cm de paso óptico, se limpiaba cualquier derrame que pudiera haber ocurrido y se adquirían los espectros de absorción. Para las primeras cinéticas, los tiempos de adquisición fueron de 6000s (1 hora y 40 minutos) midiendo cada 300 segundos. Al ver que la cinética era lineal, el tiempo se redujo a 600 segundos con intervalos de 10.

Las concentraciones se prepararon al doble ya que se diluían al mezclar el catalizador con el sustrato antes de ponerlas en el espectrofotómetro. El blanco utilizado fue metanol, ya que aunque los compuestos de cobre utilizados sí absorben en el intervalo medido, su coeficiente de extinción molar es varios órdenes de magnitud más pequeño que el del producto formado.

Los matraces utilizados para las disoluciones de OAP se lavaron con una disolución de EDTA 0.1M, y se enjuagaron con agua destilada, para asegurar que la oxidación observada no fuera provocada por trazas de otros compuestos en la disolución.

Para calcular el orden de las reacciones se realizaron series de cinéticas manteniendo fija la concentración de una especie (sustrato o catalizador) y variando la otra.

Se realizó una cinética sin catalizador para observar la oxidación del OAP en presencia únicamente de oxígeno.

Se realizó otra prueba utilizando  $\text{CuCl}_2$  para comparar la actividad catalítica del cobre libre con la de los compuestos de coordinación.

Se compararon las velocidades de la reacción sin catalizador, con Cu libre, y con los diferentes compuestos de coordinación para determinar cuál era el catalizador más eficiente para esta reacción.

#### **6.4.1 Cumiep**

Se realizó un estudio cinético utilizando una cantidad fija de OAP y diferentes concentraciones de  $[\text{Cumiep}](\text{ClO}_4)_2$  como catalizador. Debido a que esta especie sólo tiene un cobre por molécula, se utilizaron disoluciones de catalizador al doble de concentración molar comparadas

con las de Cu<sub>2</sub>diep. Las concentraciones y la relación catalizador/sustrato se muestran en la tabla 6.3.

Tabla 6.3: Variación de Cumiep con OAP constante.

[OAP]	[Cu <sub>2</sub> miep]	[Cumiep]:[OAP]
10 <sup>-3</sup>	1x10 <sup>-5</sup>	1:100
10 <sup>-3</sup>	2x10 <sup>-5</sup>	1:50
10 <sup>-3</sup>	4x10 <sup>-5</sup>	1:25
10 <sup>-3</sup>	6x10 <sup>-5</sup>	1:16.7
10 <sup>-3</sup>	8x10 <sup>-5</sup>	1:12.5

Después de hacer los estudios cinéticos utilizando una concentración constante de sustrato, se realizó una serie de reacciones con la concentración de catalizador constante y variando la de sustrato. Las concentraciones y la relación catalizador/sustrato se muestran en la tabla 6.4.

Tabla 6.4: Variación de OAP con Cumiep constante.

[OAP]	[Cu <sub>2</sub> miep]	[Cu <sub>2</sub> miep]:[OAP]
5x10 <sup>-4</sup>	4x10 <sup>-5</sup>	1:12.5
10 <sup>-3</sup>	4x10 <sup>-5</sup>	1:25
2x10 <sup>-3</sup>	4x10 <sup>-5</sup>	1:50
4x10 <sup>-3</sup>	4x10 <sup>-5</sup>	1:100
5x10 <sup>-3</sup>	4x10 <sup>-5</sup>	1:125
6x10 <sup>-3</sup>	4x10 <sup>-5</sup>	1:150

Cada corrida se hizo con un tiempo de 6000 segundos, haciendo mediciones cada 500 segundos.

### 6.4.2 Cu<sub>2</sub>diep

Para la primera serie se utilizó diep, manteniendo la concentración de sustrato fija y variando la concentración del catalizador. Las concentraciones utilizadas y la relación catalizador:sustrato se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 6.5: Variación de Cu<sub>2</sub>diep.

[OAP]	[Cu <sub>2</sub> diep]	[Cu <sub>2</sub> diep]:[OAP]
10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-5</sup>	1:100
10 <sup>-3</sup>	2x10 <sup>-5</sup>	1:50
10 <sup>-3</sup>	3x10 <sup>-5</sup>	1:33.3
10 <sup>-3</sup>	4x10 <sup>-5</sup>	1:25

Posteriormente se mantuvo constante la concentración de catalizador y se varió la de sustrato:

Tabla 6.6: Variación de OAP utilizando Cu<sub>2</sub>diep como catalizador.

[OAP]	[Cu <sub>2</sub> diep]	[Cu <sub>2</sub> diep]:[OAP]
1x10 <sup>-3</sup>	2x10 <sup>-5</sup>	1:50
2x10 <sup>-3</sup>	2x10 <sup>-5</sup>	1:100
4x10 <sup>-3</sup>	2x10 <sup>-5</sup>	1:200
5x10 <sup>-3</sup>	2x10 <sup>-5</sup>	1:250
6x10 <sup>-3</sup>	2x10 <sup>-5</sup>	1:300

Las reacciones se midieron en un lapso de 6000 segundos, haciendo mediciones cada 300s.

Se realizaron regresiones lineales para todas las series de datos, obteniendo ajustes lineales para todas las cinéticas, con coeficientes de correlación ( $R^2$ ) mayores a 0.98 para todos los casos. La velocidad aparente de reacción se obtuvo de la pendiente de estas rectas.

### 6.4.3 Cu<sub>2</sub>dihe

Se hizo una cinética con [Cu<sub>2</sub>dihe](NO<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y con [Cu<sub>2</sub>dihe](ClO<sub>4</sub>)<sub>4</sub>, a la misma concentración y con la misma relación catalizador:sustrato.

Se utilizó el catalizador con nitrato como anión, ya que es el que mejor cataliza la reacción. En la siguiente tabla se muestran las concentraciones utilizadas, manteniendo la concentración de

OAP constante y variando la de Cu<sub>2</sub>dihe. Posteriormente se mantuvo constante la concentración de catalizador y se varió la de sustrato.

Tabla 6.7: Variación de Cu<sub>2</sub>dihe con OAP constante.

[OAP]	[Cu <sub>2</sub> dihe](NO <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	[Cu <sub>2</sub> dihe:OAP]
10 <sup>-3</sup>	5x10 <sup>-6</sup>	1:200
10 <sup>-3</sup>	1x10 <sup>-5</sup>	1:100
10 <sup>-3</sup>	2x10 <sup>-5</sup>	1:50
10 <sup>-3</sup>	4x10 <sup>-5</sup>	1:25
10 <sup>-3</sup>	5x10 <sup>-5</sup>	1:20
10 <sup>-3</sup>	6x10 <sup>-5</sup>	1:16.67
10 <sup>-3</sup>	8x10 <sup>-5</sup>	1:12.5
10 <sup>-3</sup>	1x10 <sup>-4</sup>	1:10

Tabla 6.8: Variación de OAP con Cu<sub>2</sub>dihe constante.

[OAP]	[Cu <sub>2</sub> dihe](NO <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	[Cu <sub>2</sub> dihe:OAP]
2x10 <sup>-4</sup>	2x10 <sup>-5</sup>	1:10
5x10 <sup>-4</sup>	2x10 <sup>-5</sup>	1:25
1x10 <sup>-3</sup>	2x10 <sup>-5</sup>	1:50
2x10 <sup>-3</sup>	2x10 <sup>-5</sup>	1:100
3x10 <sup>-3</sup>	2x10 <sup>-5</sup>	1:150
4x10 <sup>-3</sup>	2x10 <sup>-5</sup>	1:200
5x10 <sup>-3</sup>	2x10 <sup>-5</sup>	1:250
6x10 <sup>-3</sup>	2x10 <sup>-5</sup>	1:300
8x10 <sup>-3</sup>	2x10 <sup>-5</sup>	1:400

Las reacciones se midieron en un lapso de 600 segundos, haciendo mediciones cada 10s.

Se realizaron regresiones lineales para todas las series de datos, obteniendo ajustes lineales para todas las cinéticas, con coeficientes de correlación (R<sup>2</sup>) mayores a 0.97 para todos los casos. La velocidad aparente de reacción se obtuvo de la pendiente de estas rectas.

Se hicieron gráficas de velocidad aparente en función de la concentración, tanto para OAP como para Cu<sub>2</sub>dihe.

## 6.5 Difracción de rayos X

Se obtuvieron cristales de la mezcla de reacción de TMP con Cu<sub>2</sub>diep como catalizador, los cuales se encontraban en una mezcla de consistencia aceitosa. Se pudo obtener un cristal, el cual fue analizado por difracción de rayos X de monocristal, obteniendo los siguientes resultados:

Nombre: Perclorato de *N,N*-dietil-*N*-(4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)etanamónio

Fórmula empírica	C <sub>15</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>5</sub> Cl	
Masa molar	335.82	
Color	Prisma incoloro	
Temperatura	130(2) K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	C 2/c	
Dimensiones de la celda unitaria	a = 16.166(3) Å	α = 90°.
	b = 15.4291(19) Å	β = 119.85(3)°.
	c = 15.234(3) Å	γ = 90°.
Volumen	3295.7(12) Å <sup>3</sup>	
Z	8	
Densidad (calc)	1.354g/cm <sup>3</sup>	
Coeficiente de absorción	0.255mm <sup>-1</sup>	
F(000)	1440	

## 7 Referencias

1. Bertini, I., Gray, H. B., Lippard, S. J., Valentine, J. S., *Bioinorganic Chemistry*. 1<sup>a</sup> Ed. ed1994, Estados Unidos: University Science Books.
2. Itoh, S., *Mononuclear copper active-oxygen complexes*. Current Opinion in Chemical Biology, 2006. **10**: p. 115-122.
3. Solomon, E.I., Sundaram, U. M., Machonkin, T. E., *Multicopper Oxidases and Oxygenases*. Chemical Reviews, 1996. **96**: p. 2563-2605.
4. Klabunde, T., Eicken, C., Sacchettini, J. C., Krebs, B., *Crystal structure of a plant catechol oxidase containing a dicopper center*. Nature Structural Biology, 1998. **5**(12): p. 1084-1090.
5. Leal-Cervantes, C., *Estudio de un complejo dinuclear de cobre (II) con un ligante derivado de 2-metilimidazol y propanolamina*, in *Facultad de Química*2011, UNAM: México.
6. Luna-Ramírez, K.S., *Compuestos dinucleares de cobre con ligantes derivados de imidazol y aminoácidos*, in *Facultad de Química*2003, UNAM: México.
7. Zerón-Espinosa, P., *Estudio del complejo dinuclear de cobre (II) con un ligante derivado de 2-metilimidazol y etanolamina*, 2010, Universidad Nacional Autónoma de México.
8. Gasque, L., Ugalde-Saldívar, V. M., Membrillo, I., Olguín-Talavera, J. P., Mijangos-Aranda, E., Bernès, S., González, I., *A dicopper complex with distant metal centers. Structure, magnetic properties, electrochemistry and catecholase activity*. Journal of Inorganic Biochemistry, 2008. **102**: p. 1227-1235.
9. González-Sebastian, L., Ugalde-Saldívar, V. M., Mijangos-Miranda, E., Mendoza-Quijano, M. R., Ortiz-Frade, L., Gasque, L., *Solvent and pH effects on the redox behavior and catecholase activity of a dicopper complex with distant metal centers*. Journal of Inorganic Biochemistry, 2010. **104**: p. 1112-1118.
10. Mendoza-Quijano, M.R., *Complejos de cobre(II) con ligantes derivados del imidazol con actividad catecolasa*, in *Facultad de Química*2010, UNAM: Mexico. p. 114.
11. Mendoza-Quijano, M.R., Ferrer-Sueta, G., Flores-Álamo, M., Aliaga-Alcalde, N., Gómez-Vidales, V., Ugalde-Saldívar, V. M., Gasque, L., *Mechanistic insight on the catecholase activity of dinuclear copper complexes with distant metal centers*. Dalton Transactions, 2012. **41**: p. 4985-4997.

12. Mijangos-Aranda, E.E., *Estudio estructural, magnético y catalítico de sistemas polinucleares de Cu con ligantes derivados de imidazoles y aminoácidos*, in *Facultad de Química* 2008, UNAM: México.
13. Martínez, A., Membrillo, I., Uyama, H., Gasque, L., *Dinuclear Copper Complexes with Imidazole Derivative Ligands: A Theoretical Study Related to Catechol Oxidase Activity*. *Journal of Physical Chemistry*, 2012. **116**: p. 8038-8044.
14. Le Roes-Hill, M., Goodwin, C., Burton, S., *Phenoxazinone synthase: what's in a name?* *Trends in Biotechnology*, 2009. **27**(4): p. 248-258.
15. Hollstein, U., *Actinomycin. Chemistry and mechanism of action*. *Chemical Reviews*, 1974. **74**(6): p. 625-652.
16. Simándi, L.I., Barna, T. M., Korecz, L., Rockenbauer, A., *Catalytic oxidation of 2-aminophenol to questiomycin A by dioxygen in the presence of cobaloxime derivatives. Free radical intermediates*. *Tetrahedron Letters*, 1993. **34**(4): p. 717-720.
17. Simándi, T.M., Simons, C., Györ, M., Rockenbauer, A., Gömöry, Á., *Kinetics and mechanism of the ferroxime(II)-catalysed biomimetic oxidation of 2-aminophenol by dioxygen. A functional phenoxazinone synthase model*. *Dalton Transactions*, 2004. **7**: p. 1056-1060.
18. Szigyártó, I.C., Simándi, T. M., Simándi, L. I., Korecz, L., Nagy, N., *A functional phenoxazinone synthase model based on dioximoatomangane(II) Kinetics and mechanism of the catalytic oxidation of 2-aminophenols by dioxygen*. *Journal of Molecular Catalysis*, 2006. **251**(270-276).
19. Hay, A.S., Blanchard, H.S., Endres, G.F., Eustance, JW, *Polymerization by Oxidative Coupling*. *Journal of the American Chemical Society*, 1959. **81**(23): p. 6335-6336.
20. Kobayashi, S., Higashimura, H., *Oxidative polymerization of phenols revisited*. *Progress in Polymer Science*, 2003. **28**: p. 1015-1048.
21. Adman, E.T., *Copper Protein Structures*. *Advances in Protein Chemistry*, 1991. **42**: p. 145-197.
22. Fraústo da Silva, J.J.R., Williams R. J. P., *The Biological Chemistry of the Elements: The Inorganic Chemistry of Life* 1993: Clarendon Press.

23. de Rienzo, F., Gabdouliline, R. R., Menziani, M. C., Wade, R. C., *Blue copper proteins: A comparative analysis of their molecular interaction properties*. Protein Science, 2000. **9**: p. 1439-1454.
24. Rydén, L.G., Hunt, L. T., *Evolution of Protein Complexity: The Blue Copper-Containing Oxidases and Related Proteins*. Journal of Molecular Evolution, 1993. **36**: p. 41-66.
25. Colman, P.M., et al., *X-ray crystal structure analysis of plastocyanin at 2.7Å resolution*. Nature, 1978. **272**: p. 319-324.
26. Durley, R., Chen, L., Lim, L. W., Scott Mathews, F., Davidson, V. L., *Crystal structure analysis of amicyanin and apoamicyanin from Paracoccus denitrificans at 2.0Å and 1.8Å resolution*. Protein Science, 1993. **2**: p. 739-752.
27. Tainer, J.A., Getzoff, E. D., Beem, K. M., Richardson, J. S., Richardson, D. C., *Determination and Analysis of the 2Å Structure of Copper, Zinc Superoxide Dismutase*. Journal of Molecular Biology, 1982. **160**: p. 181-217.
28. Whittaker, M.M., Whittaker J. W., *The Active Site of Galactose Oxidase*. The Journal of Biological Chemistry, 1988. **263**(13): p. 6074-6080.
29. Decker, H., Dillinger, R., Tuczek, F., *How Does Tyrosinase Work? Recent Insights from Model Chemistry and Structural Biology*. Angewandte Chemie International Edition, 2000. **39**(9): p. 1591-1595.
30. Rolff, M., Schottenheim, J., Decker, H., Tuczek, F., *Copper-O<sub>2</sub> reactivity of tyrosinase models towards external monophenolic substrates: molecular mechanism and comparison with the enzyme*. Chemical Society Reviews, 2011. **40**: p. 4077-4098.
31. Eicken, C., Krebs, B., Sacchettini, J. C., *Catechol oxidase - structure and activity*. Current Opinion in Structural Biology, 1999. **9**: p. 677-68.
32. Coyle, C.L., Zumft, W. G., Kroneck, P. M. H., Körner, H., Jakob, W., *Nitrous oxide reductase from denitrifying Pseudomonas perfectomarina. Purification and properties of a novel multicopper enzyme*. European Journal of Biochemistry, 1985. **153**: p. 459-467.
33. Lippard, S.J., *The inorganic side of chemical biology*. Nature Chemical Biology, 2006. **2**(10): p. 504-507.
34. Mijangos-Aranda, E.E., *Interacción de Cu<sup>2+</sup> con el ligante 2-metil-bis-4,5-(metil-N-alanil)-imidazol*, in Facultad de Química 2001, UNAM: México.

35. Luna-Ramírez, K.S., Bernes, S., Gasque, L., *[l-2,8-Dimethyl-1,4,5,6,7,10,11,12-octahydroimidazo[4,5-h;40,50-c][1,6]-diazecine-5,11-diacetato]bis[diaquanitratocopper(II)] trihydrate*. Acta Crystallographica, 2008. **E64**: p. m1135-m1136.
36. González-Sebastian, L., *Estructura y reactividad del complejo dinuclear de Cu (II) con un ligante derivado de imidazol y piridina*, in *Química Inorgánica y nuclear*2005, Universidad Nacional Autónoma de México.
37. Olguín-Talavera, J.P., *Compuestos dinucleares de cobre con ligantes derivados de imidazol y aminas*, in *Facultad de Química*2003, UNAM: México.
38. Wern, M., *Mechanistic investigations of the activation of dioxygen with copper complexes with bi- and tridentate ligand systems*, 2014, Justus-Liebig-Universität: Giessen, Alemania.
39. Virgel, K., Esguerra, N., Fall, Y., Lumb, J., *A Biomimetic Catalytic Aerobic Functionalization of Phenols*. Angewandte Chemie International Edition, 2014. **53**: p. 5877-5881.
40. Higashimura, H., Kubota, M., Shiga, A., Fujisawa, K., Moro-oka, Y., Uyama, H., Kobayashi, S., *"Radical-Controlled" Oxidative Polymerization of 4-Phenoxyphenol by a Tyrosinase Model Complex Catalyst to Poly(1,4-phenylene oxide)*. Macromolecules, 2000. **33**: p. 1986-1995.
41. Liao, B., Liu, Y., Peng, S., Liu, S., *Efficient oxidative coupling of 2,6-disubstituted phenol catalyzed by a dicopper(II) complex*. Dalton Transactions, 2012. **41**: p. 1158-1164.
42. Finkbeiner, H., Hay, A. S., Blanchard, H. S., Endres, G. F., *Polymerization by Oxidative Coupling. The Function of Copper in the Oxidation of 2,6-Dimethylphenol*. Journal of Organic Chemistry, 1966. **31**(2): p. 549-555.
43. Baesjou, P.J., Driessen, W. L., Challa, G., Reedijk, J., *A kinetic study of the copper-catalysed oxidative coupling of 2,6-dimethylphenol. The role of copper, base and phenol concentrations*. Journal of Molecular Catalysis, 1998. **135**: p. 273-283.
44. Gupta, R., van Dijk, J., Gamez, P., Challa, G., Reedijk, J., *Mechanistic studies for the polymerization of 2,6-dimethylphenol to poly(2,6-dimethyl-1,4-phenylene ether): LC-MS analyses showing rearrangement and redistribution products*. Applied Catalysis, 2007. **319**: p. 163-170.

45. Cooper, G.D., Blanchard, H. S., Endres, G. F., Finkbeiner, H., *The Oxidative Coupling of 2,6-Xylenol, a Novel Mechanism*. Journal of the American Chemical Society, 1965. **87**: p. 3996-3998.
46. Gamez, P., Simons, C., Aromi, G., Driessen, W. L., Challa, G., Reedijk, J., *Small heterocyclic ligands improve the copper-catalyzed oxidative coupling of 2,6-dimethylphenol to poly(2,6-dimethyl-1,4-phenylene ether)*. Applied Catalysis, 2001. **214**(187-192).
47. Huisman, M., Koval, I. A., Gamez, P., Reedijk, J., *Thiophene-containing dinucleating ligands for the copper-catalyzed oxidative coupling of 2,6-dimethylphenol*. Inorganica Chimica Acta, 2006. **359**: p. 1786-1794.
48. Gamez, P., Gupta, S., Reedijk, J., *Copper-catalyzed oxidative coupling of 2,6-dimethylphenol: A radicalar or an ionic polymerization?* C. R. Chimie, 2007. **10**: p. 295-304.
49. Zhang, E., Hou, H., Han, H., Fan, Y., *Syntheses, crystal structures of a series of copper(II) complexes and their catalytic activities in the green oxidative coupling of 2,6-dimethylphenol*. Journal of Organometallic Chemistry, 2008. **693**: p. 1927-1937.
50. Gamez, P., Simons, C., Steensma, R., Driessen, W. L., Challa, G., Reedijk, J., *A spectacular increase in the polymerization rate of 2,6-dimethylphenol induced by acetonitrile*. European Polymer Journal, 2001. **37**: p. 1293-1296.
51. Gamez, P., van Dijk, J., Driessen, W. L., Challa, G., Reedijk, J., *A Simple and Selective Biphase Catalytic System for the Oxidative Polymerization of 2,6-Dimethylphenol*. Adv. Synth. Catal., 2002. **344**(8): p. 890-893.
52. Kim, N.C., Kim, Y. T., Nam, S. W., Jeon, B. S., Kim, Y. J., *Synthesis of poly(2,6-dimethyl-1,4-phenylene ether) with controlled molecular weight via suspension polymerization catalyzed by amine-copper complexes under various reaction conditions*. Polym. Bull., 2013. **70**: p. 23-33.
53. Ikeda, R., Sugihara, J., Uyama, H., Kobayashi, S., *Enzymatic Oxidative Polymerization of 2,6-Dimethylphenol*. Macromolecules, 1996. **29**: p. 8702-8705.
54. Alves, W.A., de Almeida-Filho, S. A., de Almeida, M. V., Paduan-Filho, A., Becerra, C. C., da Costa Derreira, A. M., *Comparative kinetic studies on tyrosinase-like catalytic activity of dinuclear imidazole-containing copper(II) complexes*. Journal of Molecular Catalysis, 2003. **198**: p. 63-65.

55. Gupta, R., Mukherjee, R., *Catalytic oxidation of hindered phenols by a copper(I) complex and dioxygen*. Tetrahedron Letters, 2000. **41**: p. 7763-7767.
56. Krijgsman, J., Feijen, J., Gaymans, R. J., *Synthesis and characterisation of telechelic poly(2,6-dimethyl-1,4-phenylene ether) for copolymerisation*. Polymer, 2003. **44**: p. 7055-7065.
57. White, D.M., Nye, S. A., *<sup>13</sup>C NMR Study of Poly(2,6-dimethyl-1,4-phenylene oxide)s. Sites of Amine Incorporation*. Macromolecules, 1990. **23**: p. 1318-1329.
58. Boldron, C., Aromi, G., Challa, G., Gamez, P., Reedijk, J., *Selective oxidative para C-C dimerization of 2,6-dimethylphenol*. Chemical Communications, 2005: p. 5808-5810.
59. Mukherjee, C., Weyhermüller, T., Bothe, E., Rentschler, E., Chaudhuri, P., *A Tetracopper(II)-Tetraradical Cuboidal Core and Its Reactivity as a Functional Model of Phenoxazinone Synthase*. Inorganic Chemistry, 2007. **46**: p. 9895-9905.
60. Nie, J.J. and D.J. Xu, *Photosynthesis and molecular structure of 2-amino-3H-phenoxazin-3-one*. Chinese Journal of Structural Chemistry, 2002. **21**: p. 165.
61. Liu, X., H. Chen, and D.J. Patel, *Solution structure of actinomycin-DNA complexes: Drug intercalation at isolated G-C sites*. Journal of Biomolecular NMR, 1991. **1**(323-347).
62. Choy, H.A., Jones, G. H., *Phenoxazinone Synthase form Streptomyces antibioticus: Purification of the Large and Small Enzyme Forms*. Archives of Biochemistry and Biophysics, 1981. **211**(1): p. 55-65.
63. Smith, A.W., Camara-Artigas, A., Wang, M., Allen, J. P., Francisco, W. A., *Structure of Phenoxazinone Synthase from Streptomyces antibioticus Reveals a New Type 2 Copper Center*. Biochemistry, 2006. **45**: p. 4378-4387.
64. El-Khalafy, S.H., Hassanein, M., *Oxidation of 2-aminophenol with molecular oxygen and hydrogen peroxide catalyzed by water soluble metalloporphyrins*. Journal of Molecular Catalysis, 2012. **363-364**: p. 148-152.
65. Hassanein, M., Abdo, M., Gerges, S., El-Khalafy, S. H., *Study of the oxidation of 2-aminophenol by molecular oxygen catalyzed by cobalt(II) phthalocyaninetetrasodiumsulfonate in water*. Journal of Molecular Catalysis, 2008. **287**: p. 53-56.
66. Maurya, M.R., Sikarwar, S., Joseph, T., Halligudi, S. B., *Bis(2-[alpha-hydroxyethyl]benzimidazolato)copper(II) anchored onto chloromethylated polystyrene for*

- the biomimetic oxidative coupling of 2-aminophenol to 2-aminophenoxazine-3-one*. Journal of Molecular Catalysis, 2005. **236**: p. 132-138.
67. Giurg, M., Piekielska, K., Gębala, M., Ditkowski, B., Wolański, M., Peczyńska-Czoch, W. and J. Młochowski, *Catalytic Oxidative Cyclocondensation of o-aminophenols to 2-amino-3H-phenoxazin-3-ones*. Synthetic Communications, 2007. **37**(11): p. 1779-1789.
68. Kaizer, J., Csonka, R., Speier, G., *TEMPO-initiated oxidation of 2-aminophenol to 2-aminophenoxazin-3-one*. Journal of Molecular Catalysis, 2002. **180**: p. 91-96.
69. Dey, S.K., Mukherjee, A., *Investigation of 3d.transition metal acetates in the oxidation of substituted dioxolene and phenols*. Journal of Molecular Catalysis, 2015. **407**: p. 93-101.
70. Loginova, N.V., Koval'chuk T. V., Zheldakova, R. A., Osipovich, N. P., Sorokin, V. L., Polozov, G. I., Ksendzova, G. A., Glushonok, G. K., Chernyavsakaya, A. A., Shadyro, O. I., *Synthesis and biological evaluation of copper (II) complexes of sterically hindered o-aminophenol derivatives as antimicrobial agents*. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2006. **16**: p. 5403-5407.
71. Olmazu, C., Puiu, M., Babaligea, I., Răducan, A., Oancea, D., *Inactivation path during the copper (II) catalyzed synthesis of Questiomycin A from oxidation of 2-aminophenol*. Applied Catalysis, 2012. **447**: p. 74-80.
72. Salavagione, H.J., Arias-Pardilla, J., Pérez, J. M., Vázquez, J. L., Morallón, E., Miras, M. C., Barbero, C., *Study of redox mechanism of poly(o-aminophenol) using in situ techniques: evidence of two redox processes*. Journal of Electroanalytical Chemistry, 2005. **576**: p. 139-145.
73. Salavagione, H.J., Arias, J., Garcés, P., Morallcurron, E., Barbero, C., Vázquez, J. L., *Spectroelectrochemical study of the oxidation of aminophenols on platinum electrode in acid medium*. Journal of Electroanalytical Chemistry, 2003. **565**(2): p. 375-383.
74. Zhang, A.Q., Cui, C. Q., Chen, Y. Z., Lee, J. Y., *Synthesis and electrochromic properties of poly-o-aminophenol*. Journal of Electroanalytical Chemistry, 1994. **373**: p. 115-121.
75. Gonçalves, D., Faria, R. C., Yonashiro, M., Bulhões, L. O. S., *Electrochemical oxidation of o-aminophenol in aqueous acidic medium: formation of film and soluble products*. Journal of Electroanalytical Chemistry, 2000. **487**: p. 90-99.
76. Gottlieb, H.E., Kotlyar, V., Nudelman, A., *NMR Chemical Shifts of Common Laboratory Solvents as Trace Impurities*. Journal of Organic Chemistry, 1997. **62**: p. 7512-7515.

77. Prokofieva, A., *Bioinspired Oxidation Reactions of Phenols with Dinuclear Copper Complexes*, 2007, Göttingen Universität: Göttingen.

## Anexo I

### Reacciones de fenoles trisustituidos

Además del trabajo realizado con DMP y OAP, se estudió la reactividad de otros dos sustratos: 2,4,6-trimetilfenol y 2,4,6-tri-*ter*-butilfenol. Estos compuestos tienen la característica de tener las tres posiciones reactivas del anillo aromático sustituidas por alquilos, lo que los hace menos reactivos.

Se logró aislar e identificar algunos productos de estos sustratos utilizando  $\text{Cu}_2\text{diep}$  como catalizador. En esta sección se describen los antecedentes de reacciones con este tipo de compuestos, y se detalla el trabajo realizado con los mismos.

#### TMP

##### Antecedentes

A diferencia del DMP, el 2,4,6-trimetilfenol tiene sustituidas las tres posiciones que usualmente son reactivas. Esto hace que sea mucho menos reactivo que el DMP, y existe mucho menos información sobre las reacciones que puede presentar.

Boldron *et. al.* reportan una serie de ataques nucleofílicos sobre el metilo en posición *para* del TMP [1], que conlleva a la formación de éteres o aminas secundarias (Fig. A3). También se reporta la reacción de oxidación sobre el mismo metilo, formando un aldehído (Fig. A2, derecha). Se propone que el mecanismo de reacción ocurre por medio de un rearrreglo de las cargas en la molécula de TMP.

---

[1] Boldron, C., et al., *Copper-Mediated Selective Oxidation of a C-H Bond*. Angewandte Chemie International Edition, 2005. 44: p. 3585-3587.

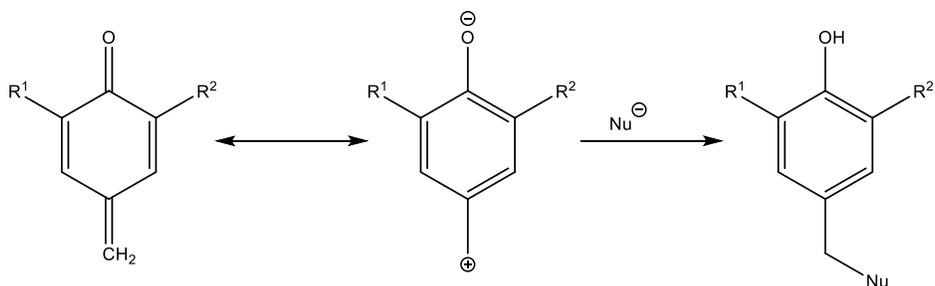


Fig. A1: Reacciones que pueden ocurrir con el TMP una vez que se coordina. A la derecha se muestra el ataque nucleofílico.

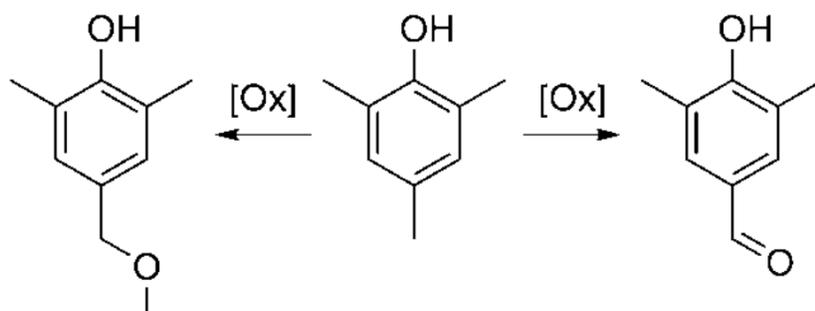


Fig. A2: Oxidación del metilo *para*, formando un éter (izq) o un aldehído (der).

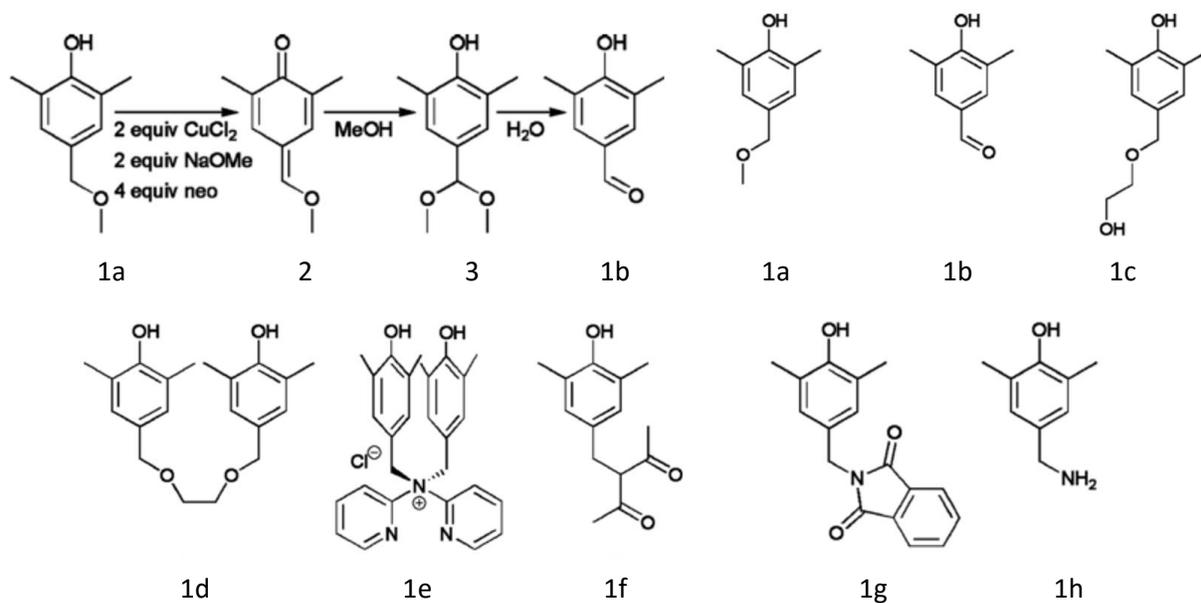


Fig. A3: Productos de ataques nucleofílicos sobre TMP utilizando los siguientes nucleófilos: 1a: Metanol (1eq); 1b: Metanol (2eq); 1c: Etilenglicol; 1d: Dímero con etilenglicol; 1e: *N,N*-di(2-piridil)amina; 1f: acetilacetato; 1g: NBS; 1h: Amoniaco. [2]

[2] Boldron, C., et al., *Selective copper(II)-mediated oxidative coupling of a nucleophilic reagent to the para-methyl group of 2,4,6-trimethylphenol*. Dalton Transactions, 2005: p. 3535-3541.

En la figura A3 se muestran diversos productos obtenidos a partir de TMP utilizando un compuesto de cobre con neocuproína sintetizado *in situ*. La sustitución ocurre sobre el metilo *para* al OH del fenol. Los productos 1c y 1d se obtienen utilizando etilenglicol como agente nucleofílico, pero en diferentes proporciones.

Oyaizu *et. al.* también reportan la formación de una quinona (3,3',5,5'-tetrametil-*p*-estilbenoquinona, SBQ) por medio de un acoplamiento C—C [3]. En esta reacción se pierde el metilo *para*, y se lleva a cabo la oxidación directa del anillo, el cual pierde su aromaticidad. Proponen que esta quinona se forma mediante un mecanismo radicalario, en el cual dos moléculas de TMP se encuentran coordinadas a átomos de Cu, diferentes. Este mecanismo involucra la pérdida de 4 electrones en total (dos por cada molécula de TMP que conforman la quinona).

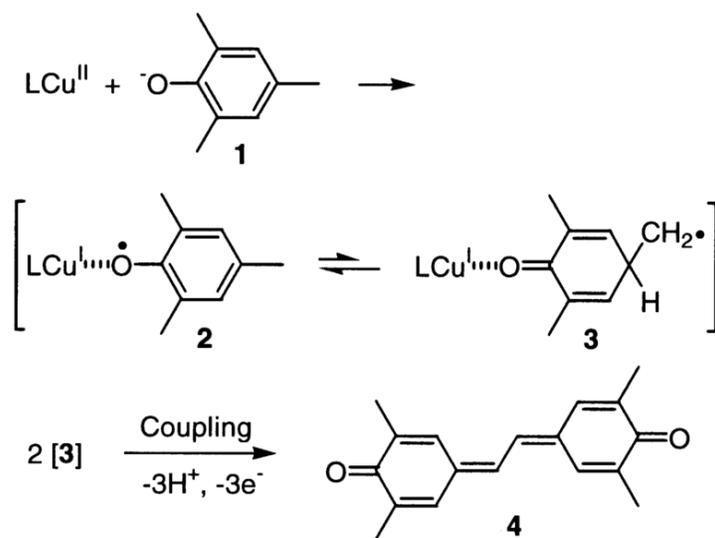


Fig. A4: Mecanismo propuesto para la formación de SBQ [2].

[3] Oyaizu, K., Saito, K., y Tsuchida, E., *Copper-Catalyzed Oxidative Coupling of 2,4,6-Trimethylphenol with Oxygen*. Chemistry Letters, 2000: p. 1318-1319.

La obtención de la estilbenoquinona también ha sido reportada por Prokofieva [4,5], utilizando como catalizador un compuesto dinuclear de cobre unido a imidazoles y con un puente pirazol. Prokofieva obtuvo rendimientos de hasta 65% con un tiempo de reacción de 24h. En su trabajo reporta la aparición de una banda intensa en espectroscopía UV-visible en 440nm, con un coeficiente de extinción molar de aproximadamente  $96,000\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ , utilizando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como disolvente.

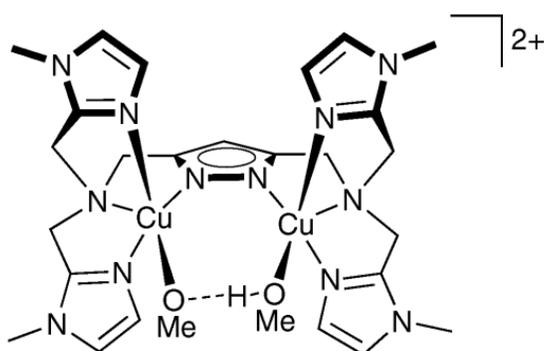


Fig. A5: Catalizador utilizado para la obtención de SBQ [77].

En el mismo trabajo se reporta que al añadir TMP o DMP a un medio con catalizador de Cu, la solución cambia de color verde a rojo intenso, con bandas de absorción en 495nm o 472nm, dependiendo del sustrato con el que se haga reaccionar. Esta banda desaparece gradualmente a medida que se empieza a formar SBQ, y se propone que sea una banda de transferencia de carga ligante-metal.

---

[4] Prokofieva, A., et al., *Selective benzylic C-C coupling catalyzed by a bioinspired dicopper complex*. Chemical Communications, 2008: p. 1005-1007.

[5] Prokofieva, A., *Bioinspired Oxidation Reactions of Phenols with Dinuclear Copper Complexes*, 2007, Göttingen Universität: Göttingen.

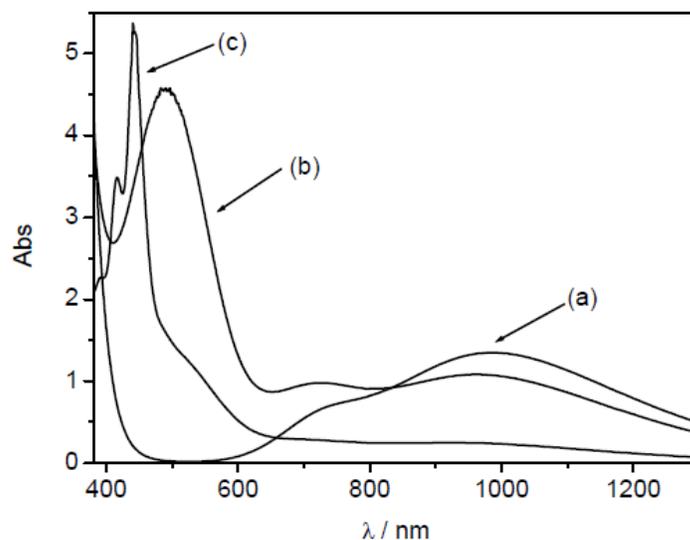


Fig. A6: Espectros de absorción de la reacción de obtención de SBQ: (a): Catalizador, (b), intermediario de reacción, (c): producto (SBQ). Las muestras no se encuentran a la misma concentración [5].

En algunos casos el TMP puede afectar el rendimiento de la polimerización de DMP, disminuyendo la longitud promedio de la cadena obtenida [6]; sin embargo, Cooper *et. al.* reportan la polimerización del TMP [7]. En esta reacción el metilo *para* se oxida, sin embargo no se queda como aldehído unido al anillo aromático, sino que se rompe el enlace C—C y se libera como formaldehído. El producto de reacción se forma por el acoplamiento C—O entre el oxígeno de un fenol y el carbono 4 del anillo aromático de otro.

El polímero obtenido es prácticamente idéntico al PPE, con la única diferencia de que éste tiene un metilo en la posición *para* del último anillo aromático de la cadena.

La reacción de polimerización a partir de TMP requiere de tolueno como medio de reacción, y el rendimiento reportado es relativamente bajo.

[6] Firlik, S., et al., *Influence of 2,4,6-trimethylphenol on the yield of synthesis and properties of poly(phenylene oxide)*. Polimery, 2014. **59**(3): p. 201-206.

[7] Cooper, G. D., *Process for the Preparation of Polyphneylene Ethers and Compositions Containing the Same*, U.S.P. Office, Editor 1973: United States. p. 1-8.

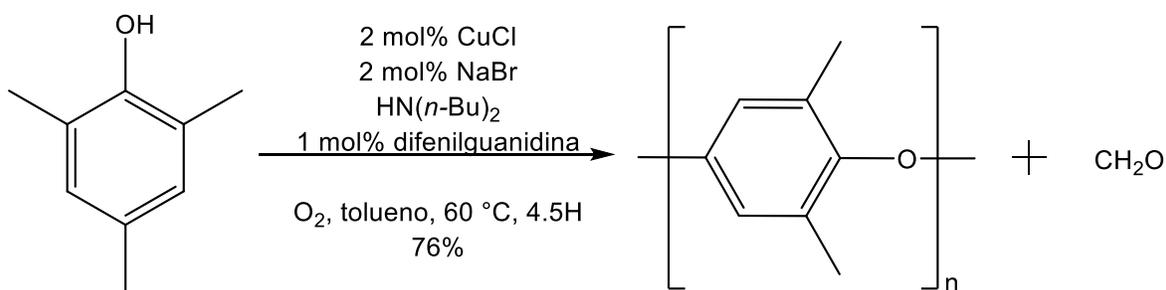


Fig. A7: Polimerización de TMP. [8]

Esta reacción es interesante debido a que el rompimiento de un enlace C—C es poco común, además de que los carbonos fenílicos no son particularmente susceptibles a la oxidación. El mecanismo de esta reacción se desconoce.

Los enlaces C—C son muy difíciles de romper selectivamente. La reacción de ozonólisis se utiliza para romper enlaces dobles, formando cetonas y aldehídos. Los beta-ceto-ácidos pueden romperse para formar una cetona y CO<sub>2</sub>. Estas reacciones no funcionan para el rompimiento de enlaces a un anillo aromático.

La reducción de tolueno a benceno, en la cual se rompe un enlace fenil—metilo, es muy complicada de llevar a cabo, y requiere de cantidades estequiométricas de oxidantes y/o reductores, o de altas temperaturas y presiones.

En la reacción reportada por Cooper, el rompimiento del enlace C—C ocurre en condiciones suaves y requiere únicamente de cantidades catalíticas de otros compuestos.

### Metodología

Para estudiar la reactividad de TMP utilizando Cu<sub>2</sub>diep se realizaron los siguientes experimentos:

Se prepararon mezclas de reacción con relaciones de catalizador/sustrato 1:40, variando los medios de reacción. Para cada medio se utilizaba el catalizador disuelto en el disolvente apropiado.

[8] Allen, S. E., et al., *Aerobic Copper-Catalyzed Organic Reactions*. Chemical Reviews, 2013. **113**: p. 6234-6458.

Se añadió una base (triethylamina, Et<sub>3</sub>N) en la misma concentración que el sustrato. Para esto se prepararon disoluciones de Et<sub>3</sub>N 0.1M.

El procedimiento consistió en pesar la cantidad de sustrato apropiada y disolverlo en una cantidad apropiada de MeCN. Posteriormente se añadió la base, y por último el catalizador. Las

<b>Cu<sub>2</sub>(diép)</b>	<b>TMP</b>	<b>Disolvente</b>	<b>H<sub>2</sub>O</b>	<b>Et<sub>3</sub>N</b>
0.01mmol	0.4mmol	14mL MeCN	-	4mL

mezclas se dejaron reaccionar por aproximadamente 48h.

La siguiente tabla muestra las cantidades en la mezcla de reacción:

Tabla A1: Mezcla de reacción de TMP y Cu<sub>2</sub>diép

Debido a la diferencia de los resultados obtenidos en cada medio de reacción, los procedimientos para intentar identificar los productos formados variaron dependiendo del disolvente utilizado.

El catalizador se removió pasando la mezcla de reacción por una columna de sílica. Posteriormente se evaporó el disolvente de la fracción no retenida, obteniendo un aceite viscoso de color rojo oscuro. Este producto se disolvió en CHCl<sub>3</sub> deuterado y se mandó a RMN

La reacción en acetonitrilo se volvió a realizar variando la temperatura y las concentraciones relativas entre catalizador/sustrato. En la siguiente tabla se muestran las cantidades utilizadas.

Lote 2:

Tabla A2: Concentraciones utilizadas en el lote 2 de reacciones en acetonitrilo.

<b>Reacción</b>	<b>Cu<sub>2</sub>(diép)</b>	<b>TMP</b>	<b>MeCN</b>	<b>Et<sub>3</sub>N</b>	<b>Temp.</b>
1	0.25mmol	10mmol	500mL	0.74mL	T.A.
2	0.25mmol	10mmol	500mL	0.74mL	50°C
3	0.50mmol	10mmol	500mL	0.74mL	T.A.
4	0.50mmol	10mmol	500mL	0.74mL	50°C

Las reacciones a 50°C se dejaron reaccionar por 4 días con calentamiento. Pasado este tiempo se les quitó el calentamiento y se dejaron una semana más. Las reacciones a temperatura ambiente se dejaron reaccionar por 11 días.

El producto formado en las reacciones con calentamiento se separó por filtración, se disolvió en CDCl<sub>3</sub> y se analizó en RMN. También se corrió un espectro de CG-MS.

Las aguas madre de la reacción 2 (Cat:Sus = 1:40, T=50°C) se pasaron por una columna de sílica y se evaporó el disolvente. Se obtuvo un aceite de color rojo oscuro, el cual se mandó a CG-MS. Se obtuvieron once compuestos diferentes, de los cuales varios coinciden con los obtenidos en la primera reacción que se realizó.

La mezcla aceitosa se dejó reposar durante algunos días, y se observó la formación de cristales. Estos cristales se mandaron analizar a la USAI a difracción de rayos X de monocristal.

## **Resultados**

La disolución de trimetilfenol con Cu<sub>2</sub>diep en MeCN se tornó de un color amarillo. En el espectro de UV-Visible y se encontró un máximo de absorbancia en 440nm, el cual corresponde con la banda de absorción de la estilbenoquinona reportada por Prokofieva [5]. Se analizó la mezcla de reacción por medio de CG-MS.

El cromatograma obtenido (figura A8) mostró 17 productos diferentes. Algunos de estos compuestos tenían masas moleculares iguales o muy similares.

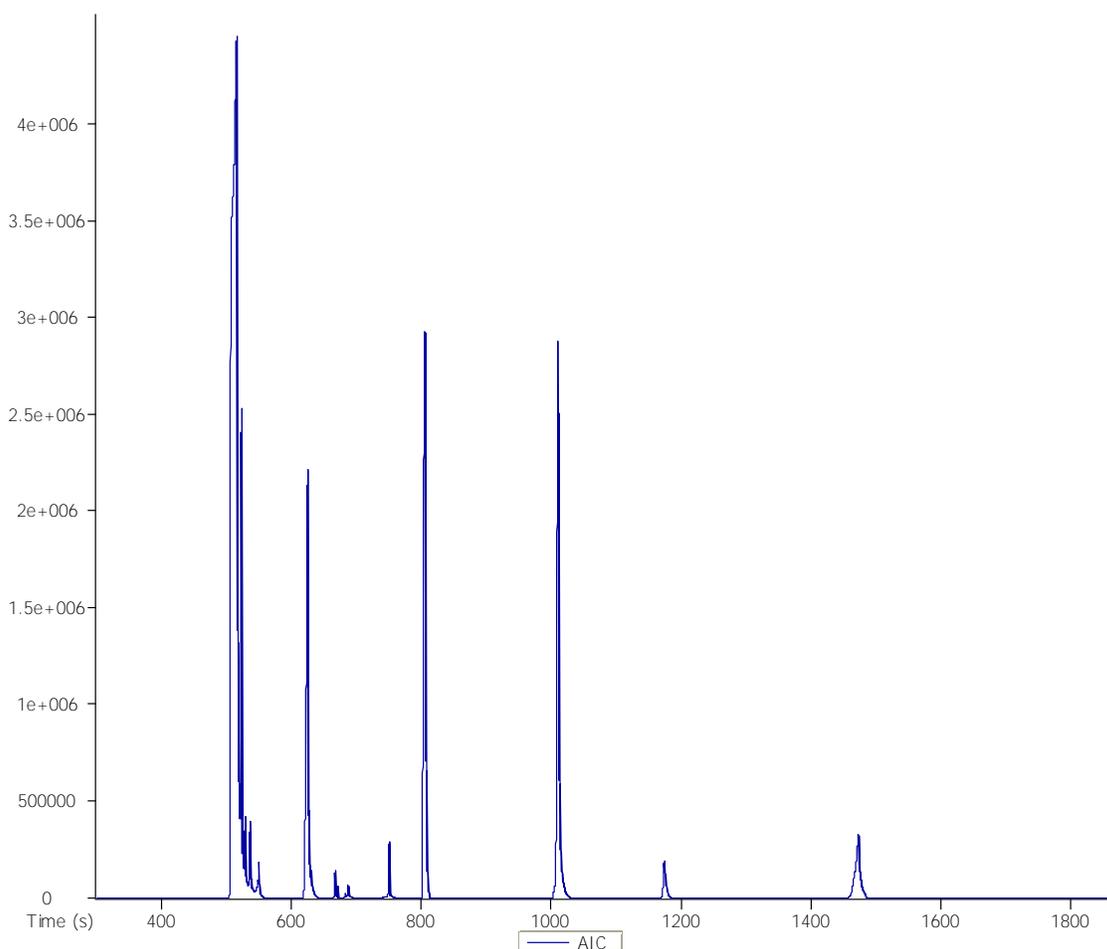


Fig. A8: Cromatograma de la mezcla de productos en acetonitrilo.

Tabla A3: Datos del cromatograma de productos en acetonitrilo.

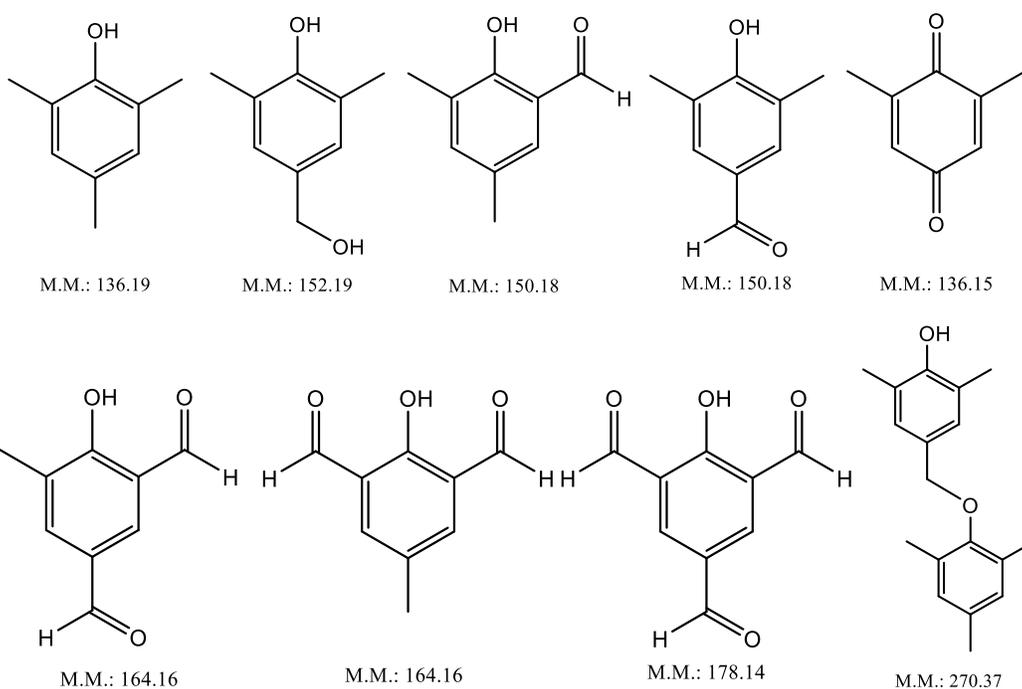
Pico	T.R. (s)	m/z ion molecular	Pico	T.R. (s)	m/z ion molecular	Pico	T.R. (s)	m/z ion molecular
1	516.844	136	7	625.394	150	13	804.544	284
2	517.794	152	8	628.344	180	14	806.694	256
3	524.094	164	9	631.644	192	15	1010.99	376
4	529.644	150	10	668.094	194	16	1174.74	390
5	537.344	136	11	687.994	190	17	1473.49	476
6	550.594	136	12	751.394	254			

Basándose en la literatura, las masas obtenidas, y en el hecho de que en el espectro de RMN aparecía una señal correspondiente a un aldehído, se propusieron productos que concordaran con los datos.

Es posible que uno o varios de los metilos se hayan oxidado para formar un aldehído.

Algunas de las señales del cromatograma corresponden a iones moleculares con la misma masa. Esto se puede deber a isómeros formados que interactúen de forma diferente con la columna.

Los compuestos que más se retienen en la columna son los de mayor masa molecular, y pueden corresponder a oligómeros formados por el acoplamiento C—O de un carbono aromático al oxígeno de otra molécula de sustrato, como está reportado por Allen *et. al.* (esquema 430, p. 6373) [8].



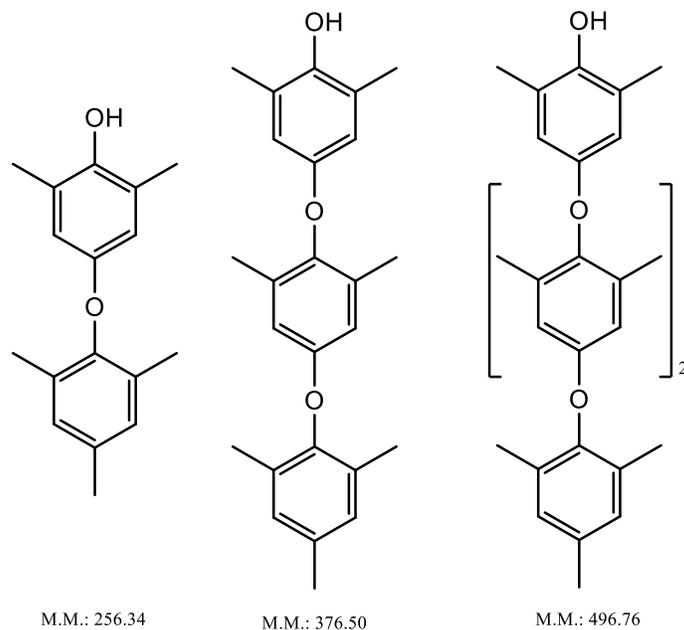


Fig. A9: Posibles productos que coinciden con las masas obtenidas.

Es posible que se tengan oligómeros o polímeros de cadena más larga que no se puedan observar en CG-MS ya que tienen temperaturas de ebullición demasiado altas para el cromatógrafo de gases.

El sólido rojo obtenido de las reacciones con calentamiento se analizó en el CINVESTAV por Espectrometría de Masas ESI-TOF, y se encontró una señal muy intensa en 267m/z, que corresponde a la estilbenoquinona protonada.

Este producto se recrystalizó de acetona, obteniendo cristales suficientemente buenos para analizar por difracción de rayos X.

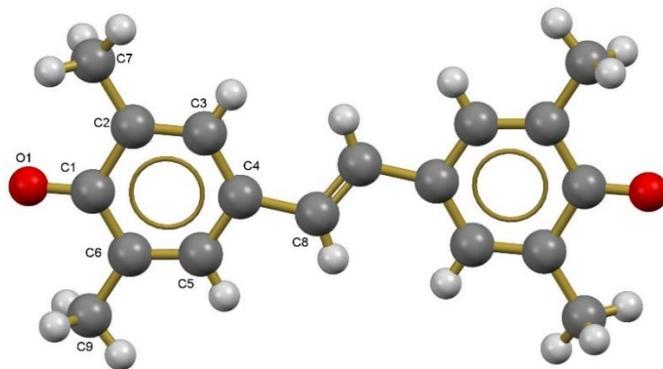


Fig. A10: Estructura de la estilbenoquinona obtenida.

También se obtuvieron cristales que corresponden a una sal cuaternaria de amonio (perclorato de *N,N*-dietil-*N*-(4-hidroxi-3,5-dimetilbenzil)etanamonio) (Fig. A11), el cual es un producto del ataque nucleofílico de la trietilamina (utilizada como base) sobre el metilo en posición *para* del trimetilfenol. El anión  $\text{ClO}_4^-$  proviene del catalizador  $[\text{Cu}_2\text{diep}](\text{ClO}_4)_4$ .

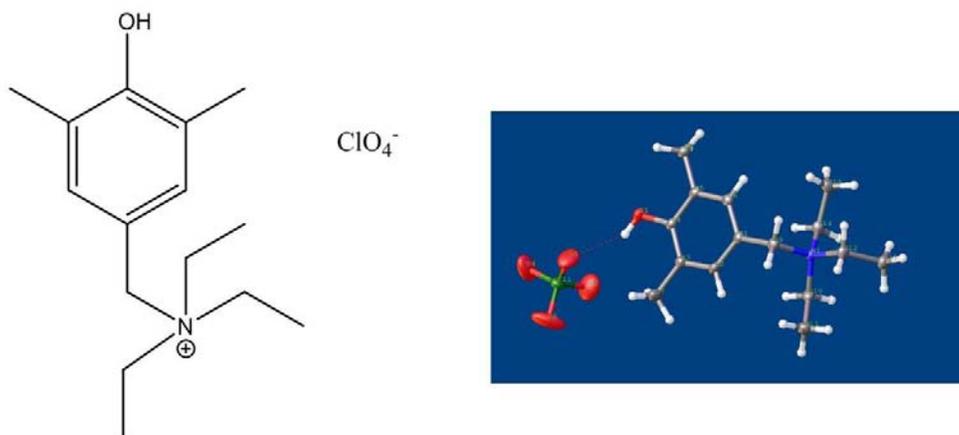


Fig. A11: Esquema y estructura de Rayos X de la sal de amonio obtenida.

El acoplamiento C—N para formar la sal de amonio es consistente con lo reportado por Boldron *et. al.* [1, 2]. En estos artículos se reporta el acoplamiento de varios nucleófilos en el metilo *para* del trimetilfenol.

Estos cristales se obtuvieron como un subproducto de la reacción deseada. El rendimiento es bajo por la misma razón, además de que el anión requerido para cristalizar el compuesto se encuentra en proporción 1:10 con respecto a los otros dos reactivos que forman este producto

(trietilamina y TMP). En la mezcla de reacción se observaba claramente el color rojo característico de la estilbenoquinona, lo cual indica que existe la formación de otros productos.

## TTBP

### Antecedentes

El 2,4,6-tri-*ter*-butilfenol (TTBP) es similar al TMP ya que los carbonos *orto* y *para* están sustituidos. Por lo general un *ter*butilo es un mejor grupo saliente que un metilo, por lo cual es posible obtener reacciones de sustitución. Cálculos teóricos estiman que la energía de enlace del *ter*butilo *para* al anillo es de 82.3kcal/mol, muy similar a la de un enlace C—H en la misma posición (82.7kcal/mol) [9].

Lee *et. al.* [9] reportan la formación de 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona a partir de TTBP, entre otros sustratos. La reacción utiliza un compuesto de cobre con un ligante tetradentado, el cual se une a un oxígeno molecular de forma *end on*.

Esta reacción también está reportada independientemente por Mahiya *et. al.*, utilizando un catalizador de cobre trinuclear <sup>10</sup>.

El mecanismo de reacción involucra la transferencia de un átomo de hidrógeno, y se ha detectado que esto ocurre por medio de una transferencia de carga parcial, y no una transferencia de protón.

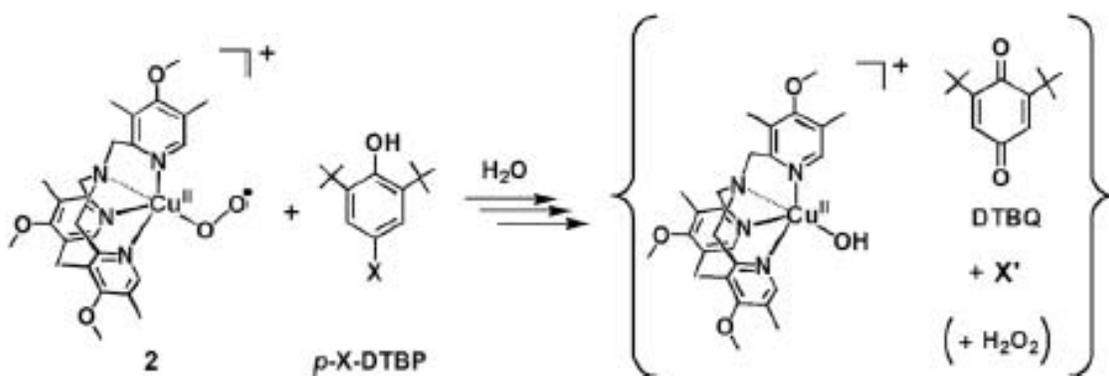


Fig. A12: Formación de benzoquinona (DTBQ) a partir de un fenol trisustituido.

[9] Lee, J. Y., et al., *Mechanistic Insights into the Oxidation of Substituted Phenols via Hydrogen Atom Abstraction by a Cupric-Superoxo Complex*. Journal of the American Chemical Society, 2014. **136**: p. 9925-9937.

[10] Mahiya, K., et al., *Oxidation of substituted phenols using copper(II)metallatriangles formed through ligand sharing*. Spectrochimica Acta, 2014. **133**: p. 663-668.

Esta reacción requiere de cantidades estequiométricas de la sal de cobre, y da rendimientos entre 25 y 70%, dependiendo del sustituyente en *para*.

### Metodología

Se realizaron una serie de reacciones variando los disolventes utilizados y la temperatura. El catalizador utilizado fue Cu<sub>2</sub>diep

Tabla A4: Mezclas de reacción de TTBP con Cu<sub>2</sub>diep.

No.	Cu <sub>2</sub> diep	TTBP	MeCN	H <sub>2</sub> O	Et <sub>3</sub> N	Temp.
1	0.01mmol	0.4mmol	20mL	--	0.4mmol	25°C
2	0.01mmol	0.4mmol	20mL	--	4mL	50°C
3	0.01mmol	0.4mmol	10mL	10mL	4mL	25°C
4	0.01mmol	0.4mmol	10mL	10mL	4mL	50°C
5	0.01mmol	0.4mmol	16mL	4mL	4mL	50°C

Se observó una coloración en todas las mezclas de reacción, sin embargo ésta era más intensa en la reacción 5, por lo que se decidió analizar esta mezcla por CG-MS.

La mezcla de reacción se pasó por una columna de sílica para remover el catalizador. Se tomó una muestra de la disolución extraída y se analizó por CG-MS.

### Resultados

El cromatograma del medio de reacción, una vez eliminado el cobre, mostró una señal con un ion molecular de peso 220, con un tiempo de retención de 660s (El patrón de fragmentación se muestra en la figura A13). Este compuesto corresponde a la masa molecular de diterbutilbenzoquinona (Fig. A14). Este compuesto está reportado por Lee *et. al.* como producto de la transformación de TTBP en presencia de un compuesto mononuclear de cobre [9]. Con el cromatograma no fue posible determinar si la oxidación ocurre en la posición *orto* o *para*. En el cromatograma se observa también que una parte importante del sustrato quedó sin reaccionar.

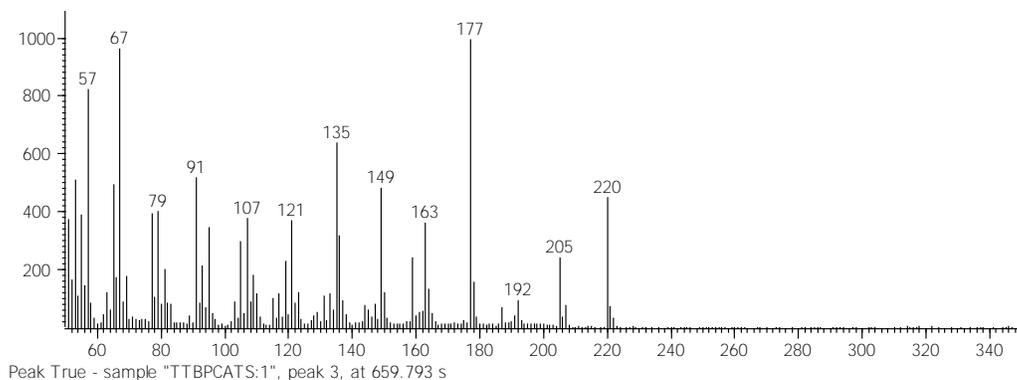


Fig. A13: Patrón de fragmentación de terbutilbenzoquinona

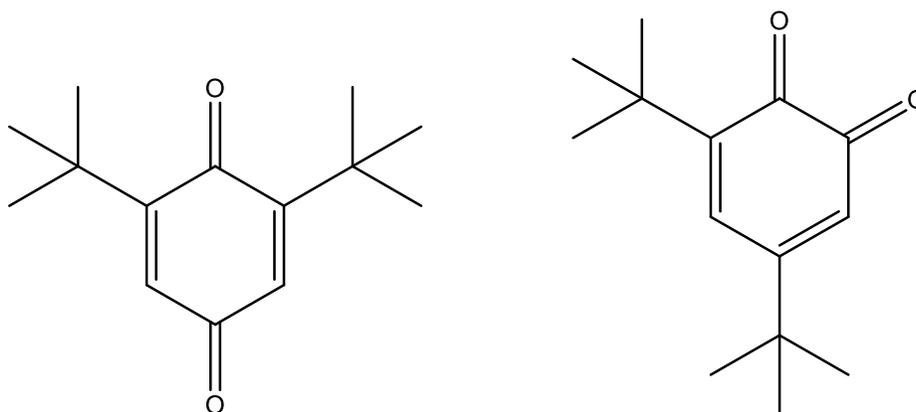


Fig. A14: Posibles productos de la transformación de TTBP.

## Observaciones

Aunque no se logró desarrollar una metodología de reacción capaz de obtener productos selectivamente con estos sustratos, los resultados muestran productos de reacción interesantes. Dos productos de TMP se cristalizaron y se analizaron por difracción de rayos X.

El TMP en presencia de  $\text{Cu}_2\text{diep}$  produce una mezcla de diferentes productos, entre los que se encuentran productos de oxidación, adición nucleofílica, acoplamiento C—C y acoplamiento C—O. Se obtuvo un cristal de un compuesto no reportado previamente, producto del ataque nucleofílico de la base utilizada sobre el carbono *para* del sustrato. Además se obtuvieron cristales de estilbenoquinona, cuya síntesis estaba reportada. Por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas se determinó la obtención de varios productos en la mezcla de reacción, entre los que se encontraban aldehídos productos de la oxidación de TMP, y oligómeros similares a los obtenidos en la catálisis de DMP. La obtención de estos últimos también está previamente reportada.

La poca selectividad de la catálisis de oxidación de TMP hace que las reacciones en los medios estudiados con el compuesto de cobre utilizado no sean de utilidad para la obtención de ningún producto; sin embargo son de interés científico ya que demuestran la reactividad de un compuesto que a primera impresión es relativamente inerte. El hecho de que se pueda romper un enlace C—C en la formación de los oligómeros es un resultado inesperado e inusual, cuyo mecanismo vale la pena estudiar, tal vez utilizando catalizadores más selectivos que favorezcan esta reacción.

El TTBP en presencia de  $\text{Cu}_2\text{diep}$  reacciona formando una quinona. La reacción es muy poco cuantitativa, y el producto no se pudo aislar. Esta reacción implica el rompimiento de un enlace C—C, lo cual puede explicar que no sea cuantitativa. Únicamente se logró analizar por CG-MS. Este producto está reportado por Lee *et. al.* [9].