



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**ACOPLAMIENTO CATALÍTICO C-N CON COMPLEJOS
CALIX[8]ARENOS DE COBRE(I)**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. JOSÉ DEL REFUGIO MONROY GÓMEZ

Dr. IVAN CASTILLO PÉREZ

INSTITUTO DE QUÍMICA

CIUDAD UNIVERSITARIA, Cd. Mx., OCTUBRE 2018



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:	Dr. Juventino José García Alejandre	Facultad de Química, UNAM
Vocal:	Dr. Pandiyan Sarasvathi Thangarasu	Facultad de Química, UNAM
Vocal:	Dr. Ronan Marie Le Lagadec	Facultad de Química, UNAM
Vocal:	Dr. Herbert Höpfl Bachner	UAEMorelos
Secretario:	Dr. David Morales Morales	Instituto de Química, UNAM

Sitio donde se desarrolló el tema:

Laboratorio 2-2, Departamento de Química Inorgánica, Instituto de Química, UNAM.

Asesor del tema

Dr. Ivan Castillo Pérez

Sustenta

Q. José del Refugio Monroy Gómez

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) por brindarme la oportunidad de realizar mis estudios de posgrado.

Al Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas de la UNAM por aceptarme como alumno.

A Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por otorgarme la beca 604082.

Al Instituto de Química (IQ) de la UNAM por permitirme el uso de sus instalaciones, servicios y recursos humanos adecuados para realizar este proyecto.

Al Dr. Ivan Castillo Pérez por su tutoría durante este proyecto, le agradezco su confianza y orientación durante el desarrollo del proyecto.

Al H. Jurado por sus observaciones y comentarios respecto al presente trabajo.

Al Dr. Juventino José García Alejandre por su ayuda a lo largo de este proyecto.

A la Dra. Norma Angélica Macías Ruvalcaba por su amable colaboración para el desarrollo de este proyecto.

A la M. en C. Virginia Gómez Vidales por los estudios de resonancia paramagnética electrónica.

A la Q. María de la Paz Orta Pérez por los experimentos de análisis elemental.

A la Q.F.B. María del Rocío Patiño Maya por los análisis mediante espectroscopía infrarroja.

Al I. Q. Luis Velasco Ibarra y la Dra. María del Carmen García González por los estudios de espectrometría de masas.

A mis compañeros del laboratorio 2-2, en específico al M en C. Carlos Reyes Mata y al M. en C. Armando Berlanga Vázquez por su ayuda durante el desarrollo de este proyecto.

Al Q. Diego Hilario Huerta Zerón, al Q. Hugo César Hernández Toledo y al Q. Marco Antonio Vázquez Pérez por sus valiosas aportaciones para la realización de este proyecto.

A la Q. Leslie Rocio Arias Aranda su invaluable apoyo durante este proyecto.

Con todo mi cariño para Maripí y Kuko hasta Acapulco

Contenido

Abreviaturas	3
Resumen	5
Capítulo 1. Introducción	6
1.1. Catálisis supramolecular	7
1.2. Química supramolecular	8
1.3. Catálisis supramolecular	9
1.4. Calix[n]arenos.....	11
1.5. Calix[n]arenos como catalizadores	12
1.6. Acoplamientos C-N	15
Capítulo 2. Hipótesis y objetivos	19
2.1. Hipótesis.....	20
2.2. Objetivo general.....	20
2.3. Objetivos particulares	20
Capítulo 3. Resultados y discusión	21
3.1. Síntesis de 2,9-bis(bromometil)-1,10-fenantrolina (FenBr ₂).....	22
3.2. Síntesis de 1,5-(2,9-dimetil-1,10-fenantroil)- <i>p</i> -ter-butilcalix[8]areno (C ₈ Fen)	24
3.3. Síntesis de 1,5-(2,9-dimetil-1,10-fenantroil)-2,3,4,6,7,8-hexametil- <i>p</i> -ter-butilcalix[8]areno (C ₈ FenMe ₆)	27
3.4. Síntesis del complejo yoduro de 1,5-(2,9-dimetil-1,10-fenantroil)- <i>p</i> -ter-butilcalix[8]areno de cobre(I) [Cu(C ₈ Fen)I]	31
3.5. Síntesis del complejo yoduro de 1,5-(2,9-dimetil-1,10-fenantroil)-2,3,4,6,7,8-hexametil- <i>p</i> -ter-butilcalix[8]areno de cobre(I) [Cu(C ₈ FenMe ₆)I].....	34
3.6. Síntesis del complejo yoduro de (2,9-dimetil-1,10-fenantrolina) de cobre (I) [Cu(Neo)I] ₂	37
3.7. Procedimiento general de las evaluaciones catalíticas en la formación de enlaces C-N	39

Capítulo 4. Desarrollo experimental	49
4.1. Materiales y equipos	50
4.2. Síntesis de 2,9-bis(bromometil)-1,10-fenantrolina (FenBr ₂).....	51
4.3. Síntesis de 1,5-(2,9-dimetil-1,10-fenantroil)- <i>p</i> -ter-butilcalix[8]areno (C ₈ Fen)	52
4.4. Síntesis de 1,5-(2,9-dimetil-1,10-fenantroil)-2,3,4,6,7,8-hexametil- <i>p</i> -ter-butilcalix[8]areno (C ₈ FenMe ₆)	53
4.5. Síntesis del complejo yoduro de 1,5-(2,9-dimetil-1,10-fenantroil)- <i>p</i> -ter-butilcalix[8]areno de cobre(I) (CuC ₈ Fen).	54
4.6. Síntesis del complejo yoduro de 1,5-(2,9-dimetil-1,10-fenantroil)-2,3,4,6,7,8-hexametil- <i>p</i> -ter-butilcalix[8]areno de cobre(I) [Cu(C ₈ FenMe ₆)I].....	54
4.7. Síntesis del complejo yoduro de (2,9-dimetil-1,10-fenantrolina) de cobre (I) [Cu(Neo)I] ₂	55
4.8. Procedimiento general de las evaluaciones catalíticas en la formación de enlaces C-N.....	56
Capítulo 5. Conclusiones	57
Anexo	59
Referencias bibliográficas	71

Abreviaturas

Abreviatura	Significado
^1H RMN	Resonancia magnética nuclear de protón
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN	Resonancia magnética nuclear de carbono desacoplada a protón
δ	Desplazamiento químico
ppm	Partes por millón
MHz	Megahertz
s	Singulete
d	Doblete
m	Multiplete
<i>t</i> -Bu	Ter-butilo
Ar	Aromático
DART	Direct Analysis in Real Time (inglés)
FAB	Fast atomic bombardment (inglés)
min	Minutos
IR	espectroscopía de infrarrojo
mmol	Milimol
mL	Mililitros
μL	Microlitros
M	Concentración molar
h	Hora
Ea	Energía de activación
ΔG	Energía de formación estándar de Gibbs

p.f.	Punto de fusión
°C	Grado Celsius
C ₈	<i>p</i> -ter-butilcalix[8]areno
Fen	2,9-dimetil-1,10-fenantrolina
FenBr ₂	2,9-bis(bromometil)-1,10-fenantrolina
C ₈ Fen	1,5-(2,9-dimetil-1,10-fenantroil)- <i>p</i> -ter-butilcalix[8]areno
C ₈ FenMe ₆	1,5-(2,9-dimetil-1,10-fenantroil)-2,3,4,6,7,8-hexametil- <i>p</i> -ter-butilcalix[8]areno
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
C ₂ D ₂ Cl ₄	Tetracloroetano deuterado
DMSO-[D ₆]	Dimetilsulfóxido deuterado
THF	Tetrahidrofurano
MeOH	Metanol
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida

Resumen

Actualmente la formación de enlaces C-heteroátomo es un área de la catálisis homogénea bajo continua investigación, debido a la elevada aplicación sintética de los múltiples catalizadores empleados. Esto se ve reflejado en la industria farmacéutica, en la industria alimenticia y en el desarrollo de nuevos materiales.¹ En este contexto, un ejemplo es la síntesis de compuestos a través de enlaces C-N, utilizando catalizadores de bajo costo basados en Cu(I) como centro metálico (acoplamientos de tipo Buchwald-Hartwig).²

Por otra parte, en las últimas décadas las interacciones no covalentes (o supramoleculares) han sido estudiadas con el objetivo de diseñar sistemas con características fácilmente modulables. Esto les brinda a dichos sistemas múltiples aplicaciones, entre las que destaca una potencial actividad frente a procesos catalíticos, por lo que el diseño de dichos sistemas se encuentra actualmente en vías desarrollo.³

En el presente trabajo se realizó la síntesis y evaluación de sistemas catalíticos supramoleculares basados en ligantes tipo *p*-ter-butilcalix[8]arenos y Cu(I), explorando su actividad catalítica frente a la formación de enlaces C-N. Los sistemas se sintetizaron a partir del *p*-ter-butilcalix[8]areno (**C₈**), siendo funcionalizado de forma regioselectiva en las posiciones 1 y 5 con el compuesto 2,9-bis(bromometil)-1,10-fenantrolina (**FenBr₂**), el cual posee átomos donadores de densidad electrónica (nitrógeno) que permiten al macrociclo **C₈Fen** albergar a un catión metálico. A continuación, el ligante **C₈Fen** fue coordinado Cu(I), generando el complejo yoduro de 1,5-(2,9-dimetil-1,10-fenantroil)-*p*-ter-butilcalix[8]areno de cobre(I) [**Cu(C₈Fen**)I]. Por otra parte, se realizó la metilación de los grupos hidroxilo del ligante **C₈Fen**, obteniendo el nuevo ligante **C₈FenMe₆**, el cual también fue coordinado a una sal de Cu(I), generando el complejo yoduro de 1,5-(2,9-dimetil-1,10-fenantroil)-1,3,4,6,7,8-hexametil-*p*-ter-butilcalix[8]areno de cobre(I) [**Cu(C₈FenMe₆)I**].

Simultáneamente se realizó el estudio del desempeño catalítico de los complejos [**Cu(C₈Fen**)I] y [**Cu(C₈FenMe₆)I**] generados *in-situ* frente el acoplamiento C-N entre la anilina y diferentes halogenuros de arilo, siendo esta la reacción modelo. Para el caso del complejo [**Cu(C₈Fen**)I] el rendimiento de los productos de acoplamiento son moderados, debido a las reacciones secundarias que también promueve el sistema [**Cu(C₈Fen**)I], como el homoacoplamiento de los reactivos y la oligomerización de la amina. Finalmente se realizó la evaluación del sistema [**Cu(C₈FenMe₆)I**] en la reacción modelo, obteniendo mayor rendimiento de los productos de acoplamiento, evitando la formación de productos secundarios debido a la ausencia de grupos hidroxilo con equilibrios ácido-base, lo cual permite una mayor actividad catalítica del sistema frente a acoplamientos C-N.

Capítulo 1. Introducción

Capítulo 1. Introducción

1.1. Catálisis supramolecular

El término catálisis hace referencia al proceso en el que se incrementa la velocidad a la que una reacción química se aproxima al equilibrio, debido al uso de una sustancia denominada catalizador, el cual no permanece involucrado al final del proceso.⁴ Acelerar una reacción química ha permitido incrementar la eficiencia de los procesos de la Industria Química, lo que se refleja en el uso de reacciones catalíticas para la obtención de entre 85 y 90 % de los productos químicos.⁵

Como esquema de una reacción catalizada se muestra el gráfico de la fig. 1.1, donde se observa la reacción de **A** y **B** para generar **C**, con y sin el uso de un catalizador. Para la obtención de **C** es imprescindible que los reactivos superen la energía mínima necesaria para que la reacción ocurra, denominada energía de activación (E_a). La función del catalizador es brindar una vía alterna para superar dicha barrera, así la reacción ocurre con mayor rapidez. No obstante, el catalizador no modifica el valor de la energía de formación estándar de Gibbs (ΔG), lo cual hace referencia a que dicha sustancia no es un reactivo, puesto que no forma parte de los productos obtenidos al final del proceso.⁶

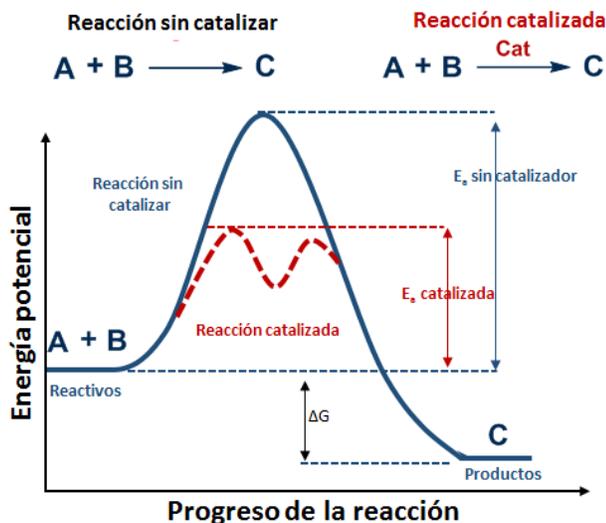


Figura. 1.1. Gráfico de la comparación del progreso energético de una reacción al utilizar un catalizador (rojo) y sin el uso del mismo (azul).⁷

Uno de los criterios más empleados para clasificar una reacción catalítica es el número de fases presentes en el medio de reacción. Si la reacción se realiza en una sola fase, es decir, el catalizador es miscible con el medio de reacción, se le denomina catálisis

homogénea. En cambio, si se requieren de al menos dos fases para que el proceso se lleve a cabo, se denomina catálisis heterogénea.⁸ En la tabla 1.1 se realiza una comparación entre las características de los catalizadores homogéneos y heterogéneos. Ambos presentan diferentes ventajas; por ejemplo, mientras un catalizador homogéneo es más selectivo, los catalizadores heterogéneos usualmente son más resistentes a condiciones de reacción drásticas.

Tabla. 1.1. Comparación entre un catalizador homogéneo y uno heterogéneo.⁹

Propiedad	Homogéneo	Heterogéneo
Estructura	Definida	No definida
Actividad	Centro catalítico	Superficial
Selectividad	Elevada	Baja
Condiciones de reacción	No drásticas	Drásticas
Recuperación	Compleja	Sencilla
% de aplicación en la industria	~15	~85

De forma ideal, se busca desarrollar nuevos catalizadores que presenten las ventajas de ambas clasificaciones: homogénea y heterogénea. Con tal objetivo, actualmente diferentes áreas de la Química buscan diseñar nuevos sistemas catalíticos, por ejemplo, los catalizadores cuyo principal modo de acción es a través de interacciones no covalentes o supramoleculares, denominados catalizadores supramoleculares.¹⁰

1.2. Química supramolecular

La química supramolecular estudia fenómenos químicos cuya característica principal es que los componentes de los sistemas moleculares son ensamblados a través de distintas interacciones no covalentes o fuerzas intermoleculares. Estas últimas pueden ser puentes de hidrógeno, interacciones ion-dipolo, dipolo-dipolo, fuerzas de dispersión de London, en otras.³ Las principales características de algunas fuerzas intermoleculares representativas se enlistan en la siguiente tabla 1.2, donde se observa que dichas interacciones están presentes en una amplia variedad de moléculas.¹¹

La química supramolecular está basada en los principios que describen el comportamiento de sistemas bioquímicos.¹² Un ejemplo de ello es el principio anfitrión-huésped, el cual describe el mecanismo de acción de las enzimas. Dicho principio explica como una molécula anfitrión es receptora de una contraparte químicamente complementaria denominada huésped, lo cual actualmente es utilizado como base para el diseño de complejos supramoleculares con potencial actividad catalítica, donde la molécula anfitrión es un ligante y el huésped es un metal, mimetizando así el funcionamiento de las enzimas.¹³

Tabla. 1.2. Características de las interacciones supramoleculares.¹¹

Interacción	Magnitud [kJ/mol]	Presencia
Ion-dipolo	10 a 70	Iones y moléculas polares
Puente de hidrógeno	10 a 40	Moléculas con F, O, N e H
Dipolo-dipolo	1 a 5	Moléculas polares
Dispersión de London	1 a 10	Depende de la polarizabilidad de las moléculas

Esta área de la Química ha permitido establecer conceptos que predicen el comportamiento de dichas fuerzas intermoleculares, un ejemplo de ello es la cooperatividad, dicho concepto explica el fenómeno por el cual se produce una interacción de forma concertada entre dos o más moléculas, donde el fenómeno es limitado por la complementariedad de las moléculas partícipes, de esta forma el diseño de una molécula anfitrión toma en cuenta las posibles interacciones supramoleculares que favorecen su unión con la molécula huésped. Hoy en día la química supramolecular es un campo multidisciplinario que engloba una amplia variedad de temas, tales como sensores, nanoestructuras y catálisis.¹⁴

1.3. Catálisis supramolecular

La catálisis supramolecular se enfoca en ensamblar especies catalíticas, así como sus respectivos intermediarios reactivos, utilizando interacciones intermoleculares. Esto indica que es posible obtener sistemas catalíticos a través de interacciones no covalentes que, a diferencia de los procesos convencionales, también se ven restringidos por las interacciones supramoleculares.¹⁵ Por ejemplo, se han reportado procesos catalíticos

donde las interacciones $\pi-\pi$ permiten obtener un mayor rendimiento de los productos debido a que interactúan con una cavidad hidrofóbica;¹⁶ por otra parte, existen procesos catalíticos donde la adición oxidativa en metales en bajo estado de oxidación no está favorecida, debido a las interacciones puente de hidrógeno entre el ligante y los sustratos.¹⁷ De esta forma se demuestra que es necesario tomar en cuenta las posibles interacciones supramoleculares en los procesos catalíticos para aumentar la eficiencia de las transformaciones químicas.

En general, los catalizadores supramoleculares imitan el comportamiento de los sitios activos de las metaloenzimas, los cuales contienen iones metálicos estabilizados por un entorno químico definido que les permite interactuar de forma específica con los sustratos.¹⁸ Estos sistemas pueden estabilizar a los intermediarios reactivos y permiten colisiones más eficaces entre los sustratos a través de las interacciones intermoleculares, aumentando así la concentración local de sustratos y favoreciendo el proceso catalítico.¹⁹

Uno de los compuestos que ejemplifican la funcionalidad de las interacciones supramoleculares son los cavitandos. Estos macrociclos cuentan con una superficie cóncava funcional, la cual les permite actuar como receptores de un centro metálico. Lo anterior obliga a los sustratos y al metal a interactuar dentro de la cavidad, generando así una posible mejora en la selectividad de la reacción.²⁰ Algunos ejemplos de los cavitandos más estudiados actualmente son las α -ciclodextrinas, las porfirinas y los calix[n]arenos,²¹ cuyas estructuras se ilustran en la fig. 1.2.

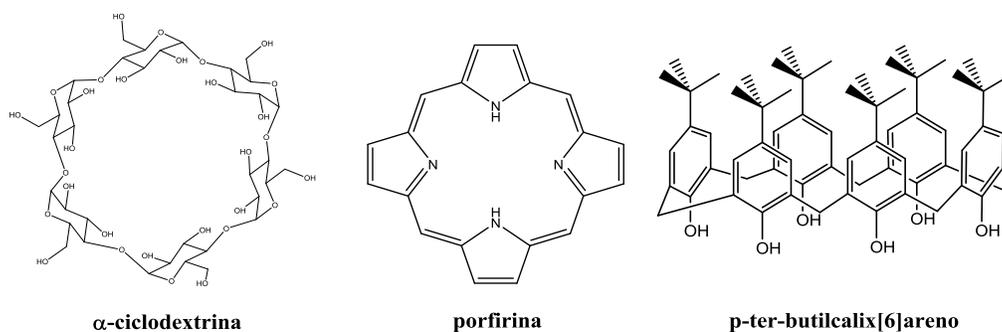


Figura. 1.2. Ejemplos de macrociclos de tipo cavitando.

Por lo general, para obtener un mayor control de las transformaciones químicas que ocurren dentro de las cavidades es necesario llevar a cabo derivatizaciones regioselectivas de los macrociclos.²² Los calix[n]arenos resaltan en este aspecto, debido a que su obtención es relativamente sencilla y sus características químicas son fácilmente

modulables. Esto último es debido a que presentan grupos funcionales que permiten realizar tales derivatizaciones.²³

1.4. Calix[n]arenos

Adolph von Baeyer fue el primero en dar a conocer la existencia de los calixarenos, publicando la síntesis de “resinas” a partir de formaldehído y fenol en 1872.²⁴ En la década de 1970 se optimizaron las rutas de síntesis de los calixarenos, permitiendo así la reproducibilidad y el escalamiento de las reacciones.²⁵ Un ejemplo relevante para este proyecto es la síntesis en un solo paso de los *p*-ter-butilcalix[4,6,8]arenos, la cual se muestra en la fig. 1.3, donde se observa que los equivalentes de *p*-formaldehído y de hidróxido de sodio, además de la temperatura, son los factores que determinan el tamaño del macrociclo que se genera.

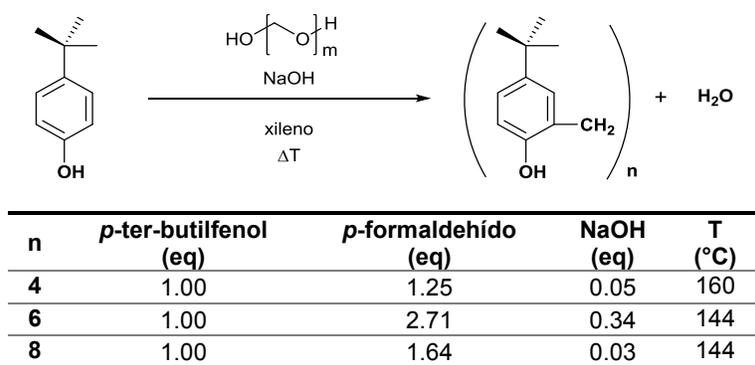


Figura 1.3. Condiciones generales para la obtención de los diferentes *p*-ter-butilcalix[4,6,8]arenos en un solo paso.^{26,27,28}

Se observa que los calixarenos son oligómeros cíclicos obtenidos a partir de la condensación básica de *p*-formaldehído y diferentes *p*-hidrocarbílfenoles. Estos cavitandos son capaces de adoptar conformaciones de tipo copa o cáliz, siendo esta la raíz de su nombre. De manera formal se denominan calix[n]arenos, donde n indica el número de unidades fenólicas puenteadas por grupos metileno para formar el macrociclo de n miembros, por ejemplo, el *p*-ter-butilcalix[8]areno (**C₈**) está conformado por 8 unidades de *p*-ter-butilfenol unidas por 8 metilenos como se encuentra representado en la fig. 1.4.²⁵

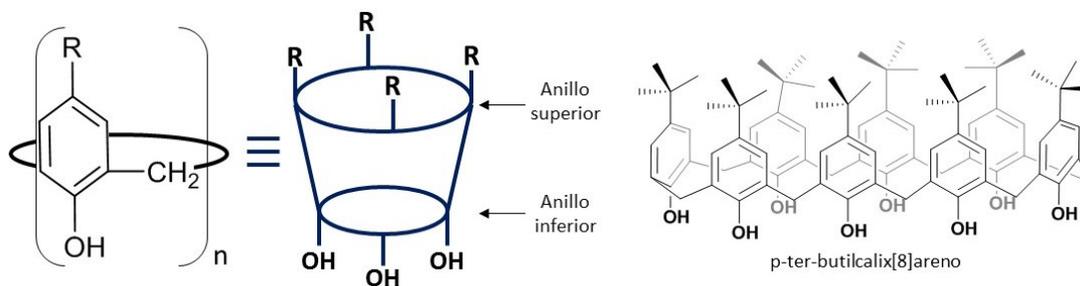


Figura 1.4. Representación gráfica de los macrociclos denominados calix[n]arenos, como ejemplo se muestra la estructura molecular del *p*-ter-butilcalix[8]areno (C_8).²⁴

Los calix[n]arenos presentan estructuras flexibles cuya conformación depende del disolvente, huésped y de la temperatura, por lo que exhiben diversos equilibrios conformacionales, en la fig. 1.4, se muestra la conformación de tipo cono, la cual generalmente es estabilizada por puentes de hidrógeno; esta conformación permite observar dos secciones del macrociclo: anillo superior y anillo inferior, las cuales delimitan a la cavidad hidrofóbica del macrociclo.²⁵ En el anillo superior los grupos funcionales son usualmente alifáticos. A su vez, en el anillo inferior se encuentran grupos hidroxilo, los cuales permiten la combinación del calix[n]areno con entidades complementarias de forma regioselectiva, utilizando reacciones de sustitución nucleofílica.¹⁸

1.5. Calix[n]arenos como catalizadores

Existe una amplia variedad de trabajos reportados utilizando calix[n]arenos como cavitando capaces de participar en procesos catalíticos, como acoplamiento Suzuki-Miyaura²⁹ o en la síntesis de polímeros³⁰. Los calix[n]arenos donde $n = 4$ y 6 han sido mayormente estudiados como catalizadores; no obstante, los procesos catalíticos en los cuales participan usualmente ocurren fuera de la cavidad, debido a que poseen un espacio confinado pequeño que limita el ingreso de los sustratos.³¹

El calix[8]areno (C_8) es el macrociclo que posee un mayor espacio confinado adecuado que podría ser utilizado para que los procesos catalíticos ocurran dentro de su cavidad, como lo señalan reportes usando este macrociclo de mayor tamaño.^{32,30} No obstante, debido al número elevado de conformaciones que puede adoptar el calix[8]areno, su caracterización no es sencilla. Por ello, la cantidad de reportes utilizando este tipo de cavitando es menor comparada con los reportes de los demás calix[n]arenos.³³

Para que el cavitando C_8 pueda funcionar como catalizador, es necesario que mantenga a un centro metálico dentro de su cavidad que funcione como el sitio activo del sistema supramolecular. Para esto se requiere la funcionalización regioselectiva del C_8 con un fragmento orgánico que le permita al cavitando contener al centro metálico.²³ Como se mencionó anteriormente, los catalizadores supramoleculares buscan imitar el funcionamiento de las metaloenzimas. Esto se logra con los calix[n]arenos mediante su funcionalización regioselectiva con un fragmento orgánico con grupos donadores de densidad electrónica (**D**). En la fig. 1.5 se muestra el uso de los grupos hidroxilo del macrociclo para unir el fragmento orgánico **D**. El macrociclo actúa entonces como un sistema supramolecular, debido a que el fragmento orgánico le permite quelatar al centro metálico con actividad catalítica (**M**). Este sistema, con un tamaño adecuado, podría ser utilizado para catalizar la reacción entre los sustratos **A** y **B**. Al ingresar a la cavidad podrían tener contacto con el centro reactivo obteniendo el producto **C**, el cual al ser liberado permite al sistema supramolecular volver a participar en el ciclo catalítico.

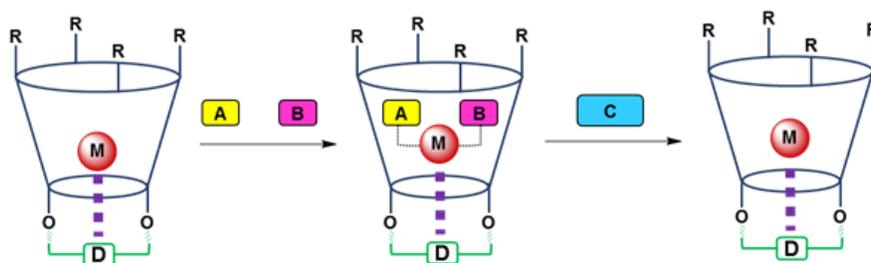


Figura 1.5. Representación esquemática de un calix[n]areno como catalizador, imitando el funcionamiento del sitio activo de una enzima.³³

En los últimos años, nuestro grupo de investigación han desarrollado métodos para la introducción regioselectiva de fragmentos orgánicos con átomos donadores de densidad electrónica sobre calix[n]arenos, con el objetivo de desarrollar sistemas supramoleculares con posible actividad catalítica. El ejemplo más representativo es la funcionalización regioselectiva del macrociclo C_8 con el fragmento orgánico de la 2,9-bis(bromometil)-1,10-fenantrolina (neocuproina) generando el macrociclo C_8Fen , donde el *p*-ter-butilcalix[8]areno es sustituido en las posiciones 1 y 5 con el fragmento orgánico neocuproina, debido a que estas posiciones son las más alejadas entre si, presentando menor impedimento estérico, por lo que son las más reactivas del macrociclo, como se observa en la fig. 1.6.³³

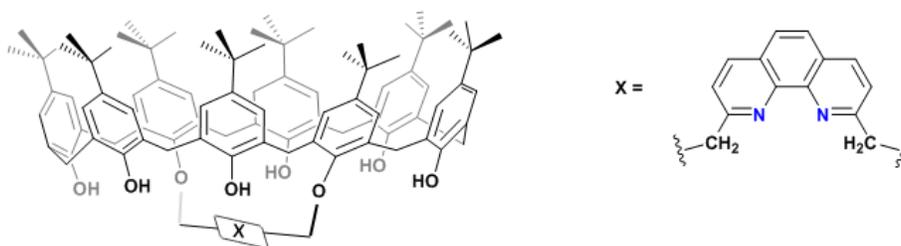


Figura 1.6. Representación esquemática de la funcionalización del *p*-terbutilcalix[8]areno en las posiciones 1 y 5 con un derivado de la neocuproina, generando el cavitando C_8Fen .³³

Asimismo, nuestro grupo de investigación ha reportado la síntesis del complejo de Cu(I) utilizando el macrociclo C_8Fen , formando el sistema supramolecular $[Cu(C_8Fen)Cl]$, donde el fragmento orgánico derivado de la neocuproina se coordina al Cu(I) formando un ciclo de 5 miembros, que por los ángulos de 109° le brinda estabilidad al complejo, como se muestra en la fig. 1.7.

El sistema $[Cu(C_8Fen)Cl]$ ha exhibido actividad catalítica frente a la formación de enlaces C-S, utilizando como sustratos diferentes halogenuros de arilo y tiofenolato de sodio. El sistema $[Cu(C_8Fen)Cl]$ presenta una reactividad y selectividad diferente a la usualmente reportada en catálisis homogénea, ya que el proceso catalítico se ve limitado principalmente por el ingreso de los sustratos a la cavidad.¹⁶

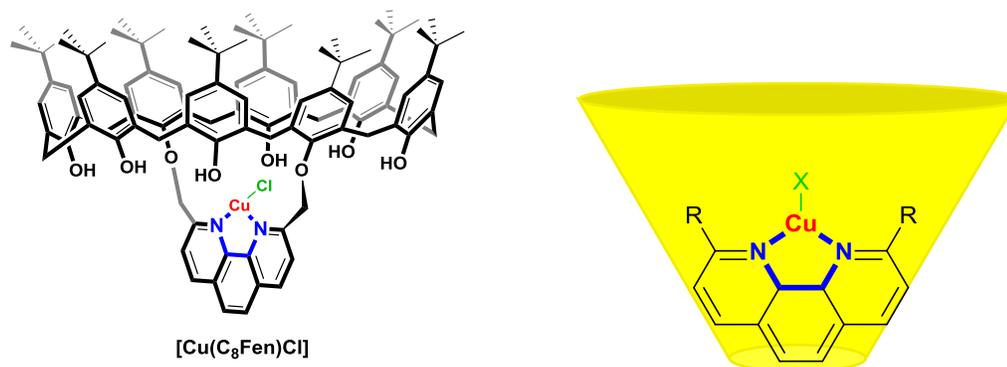


Figura 1.7. Representación esquemática del complejo de Cu(I) utilizando como sistema supramolecular C_8Fen , $[Cu(C_8Fen)Cl]$.¹⁶

De forma individual, el fragmento orgánico 1,10-fenantrolina ha sido utilizado en procesos catalíticos empleando diferentes centros metálicos. Sin embargo, los complejos de Cu(I) con derivados de la 1,10-fenantrolina exhiben una elevada tendencia a la dimerización, formando una especie tetraédrica altamente estable, provocando la inactividad del complejo de Cu(I) frente a los procesos catalíticos.³⁴ Debido a lo anterior, se

ha propuesto la modificación estructural de los ligantes basados en la 1,10-fenantrolina. Las sustituciones simétricas en las posiciones 2,9 y 4,7 (fig. 1.8), han sido mayormente reportadas, lo cual modifica la distribución de la densidad electrónica a través de varios grupos funcionales.³⁴ Por ejemplo, Buchwald ha introducido grupos electrodonadores para aumentar la basicidad de los átomos de nitrógeno, brindándole mayor estabilidad al centro metálico al recibir mayor densidad electrónica, el complejo de Cu(I) ha exhibido buenos resultados para realizar acoplamientos C-N.³⁵

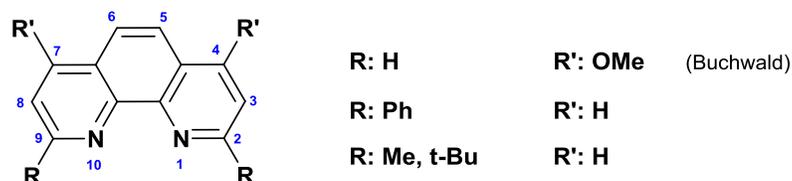


Figura. 1.8. Representación esquemática de los patrones de sustitución de la 1,10-fenantrolina utilizada como ligante en acoplamientos catalíticos.

Es necesario resaltar que el sistema supramolecular reportado por nuestro grupo de investigación [**Cu(C₈Fen)Cl**], también utiliza un fragmento derivado de la 1,10-fenantrolina que permite coordinar una especie de Cu(I), pero por la cavidad hidrofóbica que posee el macrociclo se impide la dimerización del complejo, lo cual provocaría que el centro metálico presente sitios vacantes de coordinación, permitiéndole participar de forma más activa en el proceso catalítico; además la cavidad brindaría un entorno adecuado para que interactúen los sustratos hidrofóbicos, siendo el proceso de formación de enlaces C-N limitado por el ingreso de los reactivos a la cavidad. Po tal motivo el sistema [**Cu(C₈Fen)Cl**] podría ser evaluado como catalizador frente a la formación de enlaces C-N.

1.6. Acoplamientos C-N

El enlace C-N está presente en la estructura química de una amplia variedad de compuestos de origen biológico.¹ Por ejemplo, cada uno de los 20 aminoácidos esenciales para vida contienen en su estructura al menos un enlace C-N; por ello, la generación de compuestos a través de enlaces C-N es de amplio interés para la industria farmacéutica y alimentaria, incluso para el desarrollo materiales biocompatibles.³⁶ Desde el punto de vista de síntesis química la construcción de enlaces C-N es un reto, debido a la accesibilidad de los reactivos, la compatibilidad con diferentes grupos funcionales y la complejidad de las

condiciones de reacción empleadas en los métodos convencionales, como en los casos de la aminación reductiva o la nitración/reducción.³⁷

La formación de un enlace C-N de forma mayormente controlada fue reportada en primera instancia por Fritz Ullmann e Irma Goldberg a principios del siglo pasado,³⁸ se reportó el uso de cantidades estequiométricas de diferentes sales de cobre que reaccionan con halogenuros de arilo y aminas nucleofílicas, como se esquematiza en la fig. 1.9.

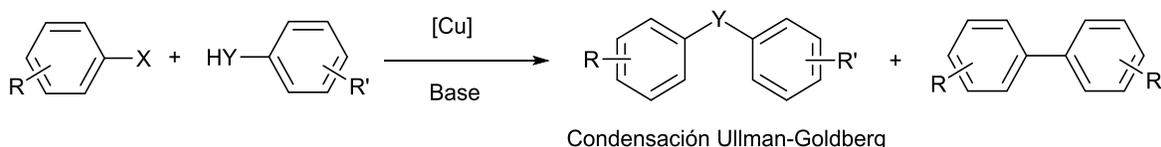


Figura 1.9. Representación esquemática de la condensación tipo Ullman-Goldberg.³⁹

Este proceso denominado condensación Ullmann-Goldberg presenta un limitado alcance de sustratos, puesto que la reacción solo ocurre entre halogenuros de arilo sin impedimento estérico. Además, la reacción no es selectiva, debido a que también se promueve la formación de enlaces C-C al homoacoplarse dos halogenuros de arilo (denominado reacción tipo Ullmann).⁴⁰

En la década de los 90's de forma independiente Stephen Buchwald y John Hartwig desarrollaron sistemas catalíticos homogéneos basados en Pd y Cu con ligantes derivados de fosfinas y diaminas selectivos para el acoplamiento C-N, empleando como sustratos (pseudo)halogenuros de (hetero)arilo y diferentes aminas.⁴¹ Este tipo de reacciones son denominadas acoplamientos catalíticos de tipo Buchwald-Hartwig, cuyas condiciones generales se muestran en la fig. 1.10. Las sales de Cu son de menor costo a diferencia de las de Pd, debido a la abundancia de dicho metal, además han exhibido alta eficiencia en la formación de enlaces C-N. Por ello, en la actualidad se busca desarrollar sistemas donde la especie catalítica sea Cu(I).⁴²

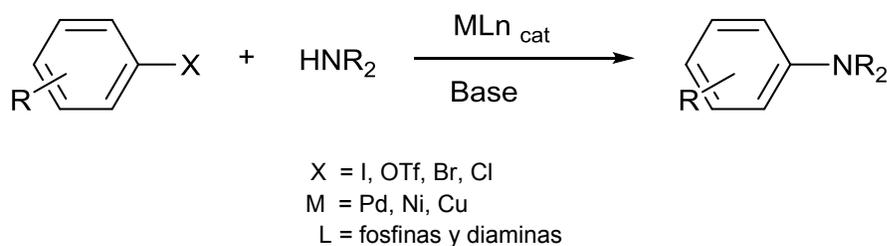


Figura 1.10. Representación esquemática general del acoplamiento catalítico de tipo Buchwald-Hartwig.³⁹

En los acoplamientos tipo Buchwald-Hartwig se ha propuesto que el catalizador y los reactivos siguen el ciclo catalítico mostrado en la fig. 1.11, donde en primera instancia se activa el precursor del catalizador. Esto genera una especie de 16 electrones capaz de realizar la adición oxidativa del halogenuro de arilo; a continuación, la amina se une al complejo, posteriormente se libera el producto a través de una eliminación reductiva generando de nueva cuenta la especie catalítica activa, es necesario resaltar que se requiere de una base que permita la desprotonación de la amina coordinada al centro metálico.⁴³

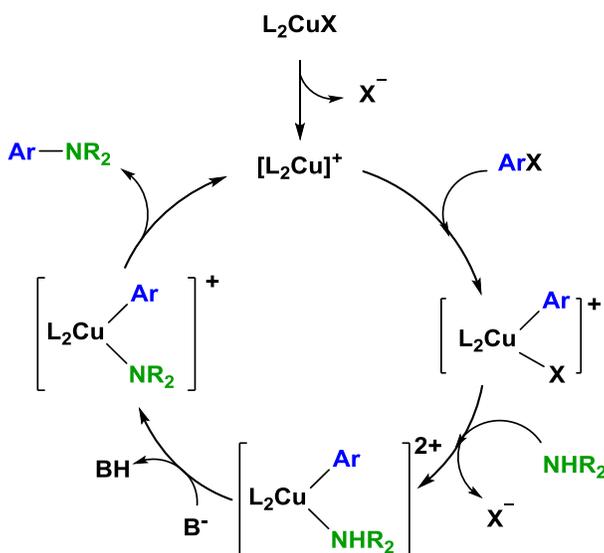


Figura. 1.11. Formación del enlace C-N a través del uso catalítico de especies de Cu(I).⁴⁴

El desarrollo de catalizadores para la formación de enlaces C-N es un tema de investigación con interés desde 1995, cuando Buchwald y Hartwig sentaron las bases para el desarrollo de este tipo de procesos, como se observa en la fig. 1.12, donde se percibe un aumento de los artículos publicados basados en Cu(I), siguiendo la tendencia actual de evitar el uso de metales nobles. Además, el desarrollo de nuevas áreas de investigación, como la Química Supramolecular, brindan un nuevo impulso al desarrollo de este tipo de sistemas catalíticos. De esta forma, el desarrollo de sistemas catalíticos basados en Cu(I) para la formación de enlaces C-N se puede considerar un tema de vanguardia.

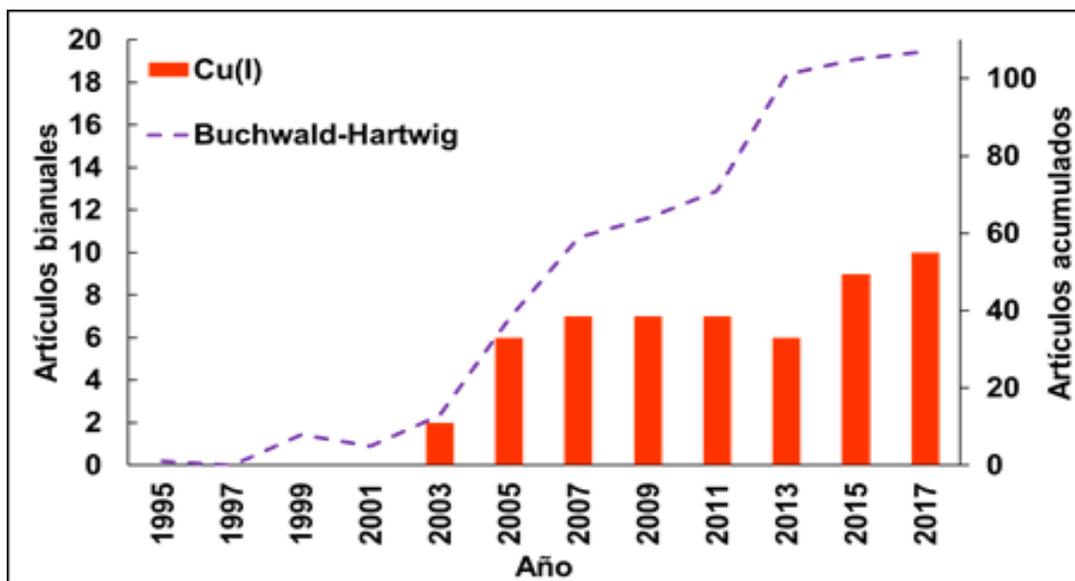


Figura. 1.12. Número de artículos generados desde 1995 cuyo tema principal es “*Buchwald-Hartwig coupling*”. <https://www.scopus.com/Elsevier>, key-word: “*Buchwald-Hartwig coupling*”, consultado: 2018-02-22.

Capítulo 2. Hipótesis y objetivos

Capítulo 2. Hipótesis y objetivos

2.1. Hipótesis

Se propone que los ligantes (**C₈Fen** y **C₈FenMe₆**) puedan estabilizar complejos monoméricos de Cu(I) dado que poseen en su estructura dos átomos de nitrógeno como donadores de densidad electrónica, además de proveer protección estérica mediante el calix[8]areno. Debido a estas características, los complejos favorecerán la formación de enlaces C-N con diferentes aminas y halogenuros de arilo vía catálisis homogénea. Puesto que los grupos hidroxilo presentes en el ligante **C₈Fen** pueden participar en equilibrios ácido-base, la reactividad será diferente comparada con la de **C₈FenMe₆**, el cual no participará de forma activa en estos equilibrios.

2.2. Objetivo general

El objetivo general del presente trabajo es explorar la actividad en catálisis homogénea de complejos de cobre(I) con cavitandos derivados del *p*-ter-butilcalix[8]areno frente a acoplamiento C-N utilizando aminas y halogenuros de arilo, en específico evaluar el desempeño de 1,5-(2,9-dimetil-1,10-fenantroil)-*p*-tert-butilcalix[8]areno (**C₈Fen**) y de 1,5-(2,9-dimetil-1,10-fenantroil)-2,3,4,6,7,8-hexametil-*p*-ter-butilcalix[8]areno (**C₈FenMe₆**) como ligandos de complejos de cobre(I).

2.3. Objetivos particulares

Para llevar a cabo el objetivo general se plantean los siguientes objetivos particulares:

- Optimizar la síntesis del ligante **C₈Fen** a partir del *p*-ter-butilcalix[8]areno (**C₈**) y bis(bromometil)-1,10-fenantrolina (**FenBr₂**).
- Realizar la síntesis del ligante **C₈FenMe₆** a partir de la metilación de los grupos hidroxilo del ligante **C₈Fen**.
- Llevar a cabo la síntesis del complejo [**Cu(C₈Fen)I**] utilizando como ligante **C₈Fen**.
- Realizar la síntesis del complejo [**Cu(C₈FenMe₆)I**] utilizando el ligante **C₈FenMe₆**.
- Evaluaciones catalíticas de los complejos [**Cu(C₈Fen)I**] y [**Cu(C₈FenMe₆)I**] frente a la formación de enlaces C-N utilizando anilina y diferentes halogenuros de arilo.

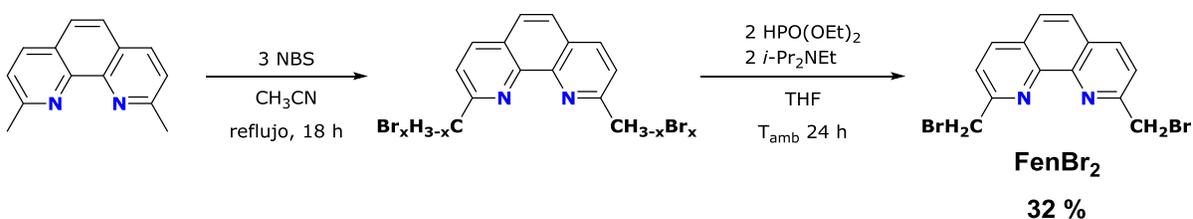
Capítulo 3. Resultados y discusión

Capítulo 3. Resultados y discusión

3.1. Síntesis de 2,9-bis(bromometil)-1,10-fenantrolina (**FenBr₂**)

Se realizó la optimización de la síntesis de 2,9-bis(bromometil)-1,10-fenantrolina (**FenBr₂**), modificando el procedimiento reportado en la literatura, ⁴⁵ siendo el tiempo de reacción y la temperatura, los factores claves para obtener el producto bromado deseado. Se muestra en el esquema 3.1 las condiciones experimentales para llevar a cabo la síntesis de **FenBr₂**, donde en primera instancia se realizó la bromación de los sustituyentes alifáticos de la 2,9-dimetil-1,10-fenantrolina (neocuproina) utilizando 3 equivalentes de NBS. Se determinó que el tiempo de reacción y la temperatura adecuados son 18 h a reflujo en acetonitrilo.

Debido a que la reacción es vía radicales libres los grupos metilo se polibroman obteniendo el producto **FenBr_x** ($x = 2$ a 4). Con el objetivo de realizar la debromación y obtener en su mayoría el producto bromado **FenBr₂** se utilizaron 2 equivalentes de etil-isopropilamina (*i*-Pr₂NEt) y dietilfosfito [HPO(OEt)₂], *i*-Pr₂NEt es una base no nucleofílica que desplaza a los grupos bromuro, mientras que el [HPO(OEt)₂] es un ácido débil que posteriormente desplaza a la *i*-Pr₂NEt donando H⁺, este sistema ha sido reportado para la obtención de compuestos monobromados alifáticos.⁴⁶ Se obtuvo un rendimiento de 32 % como resultado de la baja selectividad que es característica de las reacciones radicalarias.⁴⁷



Esquema 3.1 Síntesis de 2,9-bis(bromometil)-1,10-fenantrolina (FenBr₂**).**

En la fig. 3.1 se muestra la comparación de los espectros de RMN de ¹H del producto **FenBr₂** y el reactivo de partida. La diferencia principal entre ambos espectros es la señal correspondiente a los protones de los grupos alifáticos; la neocuproina presenta una señal sencilla en la región de campo alto, mientras que en el espectro de **FenBr₂** se observa una señal sencilla de grupos metileno a campo más bajo. Este desplazamiento está asociado a la desprotección electrónica de los grupos metileno enlazados a grupos electroattractores,

la presencia de esta señal simple sugiere que se obtuvo en su mayoría un solo producto bromado.

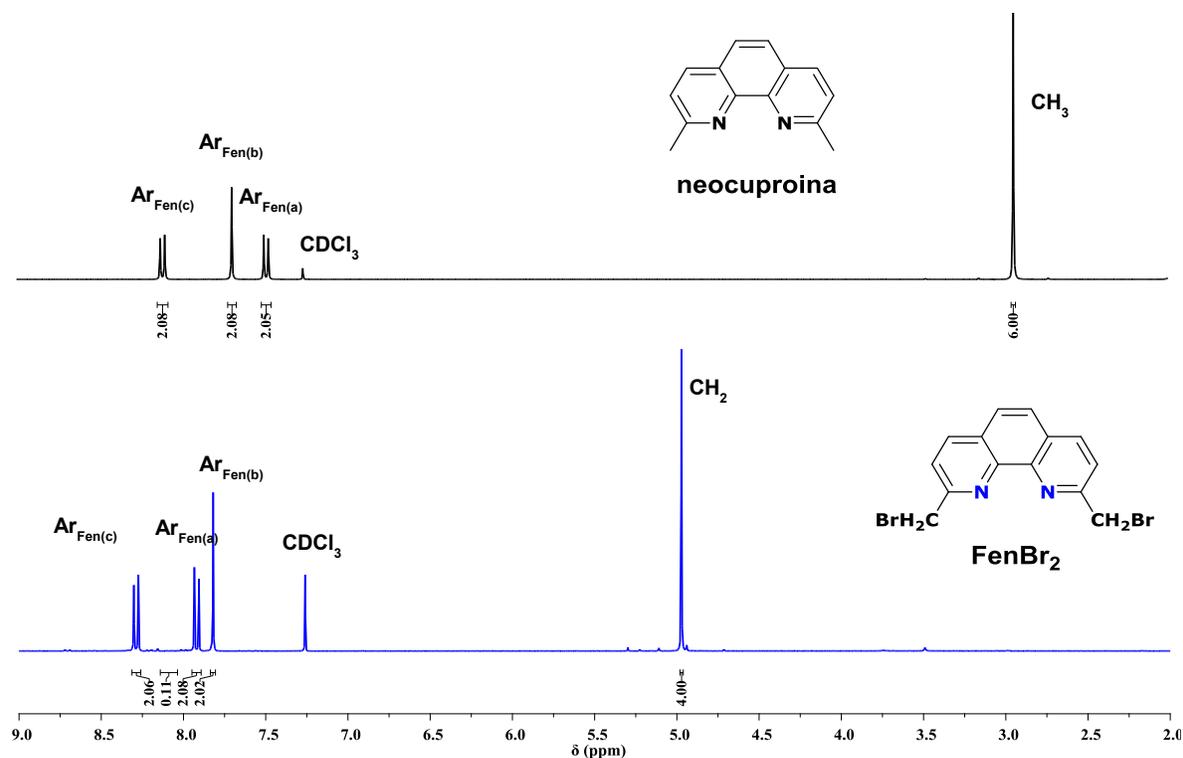


Figura 3.1. Comparación de los espectros de RMN ¹H de neocuproina y FenBr₂ disueltos en CDCl₃ a temperatura ambiente.

Se corroboró la identidad del producto bromado **FenBr₂** mediante el espectro de masas DART mostrado en la fig. 3.2, en él se observa la presencia de un pico en $m/z = 367$, correspondiente al producto bromado con carga positiva [**FenBr₂H**]⁺. Se observa además la presencia del producto monobromado en un solo metilo [**FenBrH**]⁺ con un pico en $m/z = 287$, probablemente generado por la matriz ácida.

A través de los respectivos espectros de RMN de ¹H y de masas DART se comprobó la identidad del producto bromado **FenBr₂**, este derivado de la fenantrolina posee en su estructura un sistema de coordinación bidentado de tipo N-N, el cual permite coordinar diferentes cationes, por ejemplo Cu(I). Por lo que al generar el producto **FenBr₂**, este fragmento orgánico puede asociarse a reacciones con nucleófilos desplazando a los grupos halógenos.

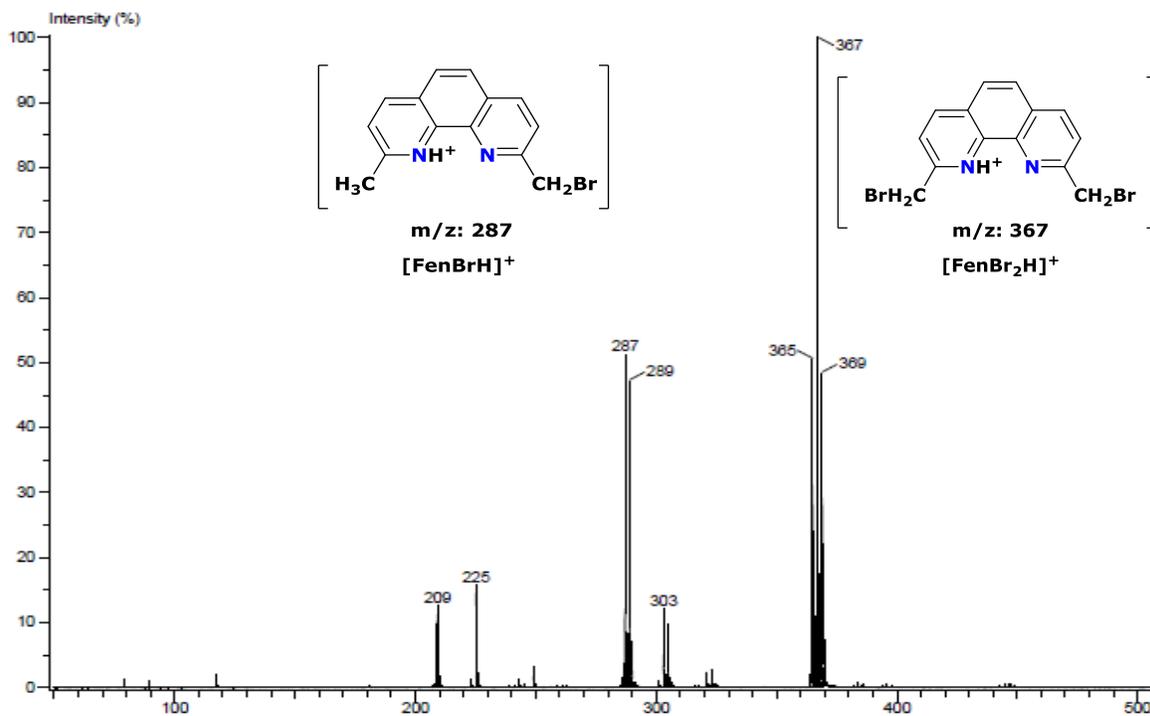
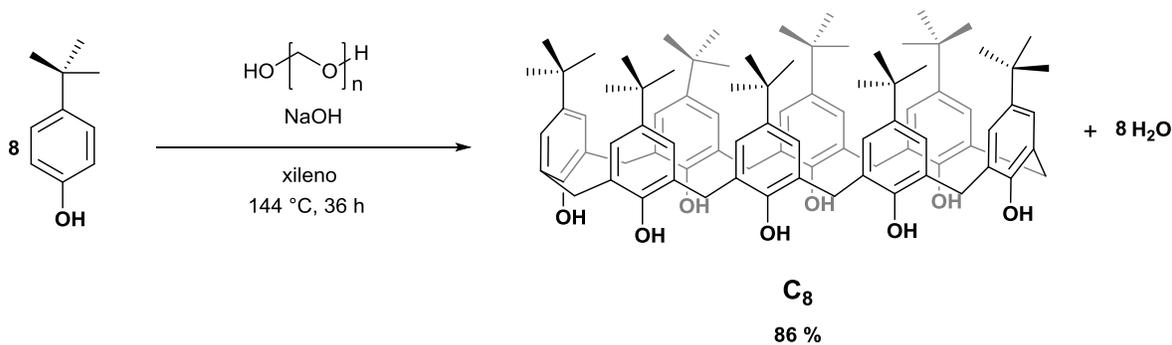


Figura 3.2. Espectro de masas DART de FenBr₂.

3.2. Síntesis de 1,5-(2,9-dimetil-1,10-fenantroil)-*p*-ter-butilcalix[8]areno (C₈Fen)

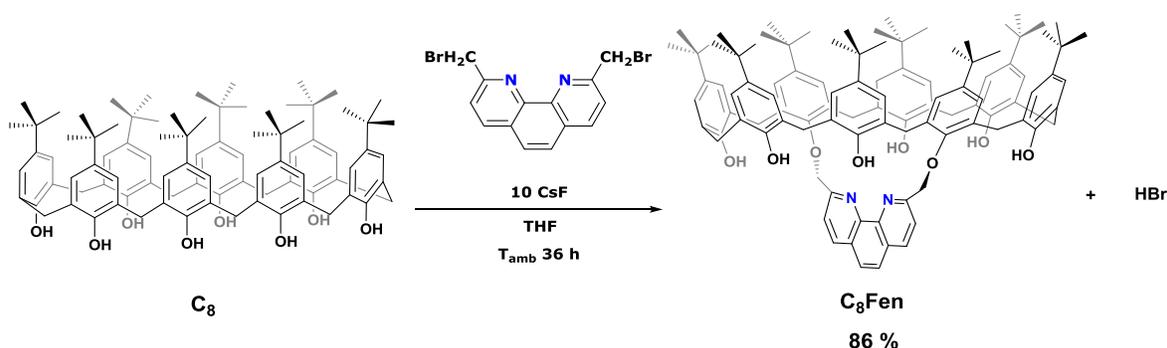
El macrociclo de 8 miembros *p*-ter-butilcalix[8]areno (C₈) se obtiene de la reacción de condensación entre el *p*-ter-butilfenol y el *p*-formaldehído en condiciones básicas utilizando NaOH y xileno como disolvente, como se observa en el esquema 3.2. En este proyecto se utilizaron las condiciones previamente establecidas por Gutsche,²⁸ obteniendo un sólido blanco cristalino con un rendimiento de 86 %, el cual es similar al reportado.



Esquema 3.2. Síntesis de *p*-ter-butilcalix[8]areno (C₈).

Se llevó a cabo la sustitución regioselectiva en las posiciones 1 y 5 del macrociclo C₈ utilizando el compuesto bromado FenBr₂ para obtener el nuevo macrociclo 1,5-(2,9-

dimetil-1,10-fenantroil)-*p*-ter-butilcalix[8]areno (**C₈Fen**).⁴⁵ Se muestra en el esquema 3.3 las condiciones experimentales de síntesis del cavitando **C₈Fen**; en primera instancia se disolvió el macrociclo **C₈** con un exceso de fluoruro de cesio en THF a temperatura de reflujo durante 12 h. El catión cesio se encuentra en exceso en la mezcla de reacción, por lo que es forzado a formar un complejo de inclusión con el macrociclo **C₈**, es decir, el Cs(I) se aloja dentro la cavidad del **C₈**, lo cual promueve que el macrociclo **C₈** presente mayormente la conformación de tipo cono en disolución, funcionando así el Cs(I) como una plantilla sobre el macrociclo. La conformación de tipo cono permite que los grupos hidroxilo del **C₈** se encuentre expuestos y puedan reaccionar como nucleófilos, siendo las posiciones 1 y 5 del **C₈** las más reactivas debido a que presentan menor impedimento estérico; a continuación, se agregó a la mezcla de reacción el compuesto bromado **FenBr₂**, el cual es susceptible a ataques nucleofílicos en los grupos metileno. De esta forma se generan dos enlaces C-O que unen al macrociclo **C₈** con la entidad orgánica derivada de la fenantrolina, formando así el cavitando **C₈Fen**, un macrociclo 8 miembros que posee átomos donadores de densidad electrónica capaz de albergar iones metálicos. Finalmente, el catión Cs(I) es liberado de la cavidad utilizando HCl, donde los iones H⁺ desplazan el Cs(I) del complejo de inclusión.



Esquema 3.3. Síntesis de 1,5-(2,9-dimetil-1,10-fenantroil)-*p*-ter-butilcalix[8]areno (C₈Fen**).**

El compuesto obtenido fue caracterizado en un principio por medio de RMN ¹H, en la parte superior de la fig. 3.5 se muestran los espectros del macrociclo de partida **C₈** y del producto obtenido **C₈Fen**. Al observar ambos espectros, es notorio que en la región de campo alto la señal asociada a los grupos ter-butilo ya no es un singulete, lo cual indica que los grupos ter-butilo no son equivalentes, es decir, existe una señal asociada a los grupos ter-butilo unidos al fragmento de la fenantrolina (t-Bu_{Fen}) y otra señal asociada a los grupos ter-butilo del calix (t-Bu_{calix}), ello sugiere que el macrociclo ha sido funcionalizado. Posteriormente se observan dos dobletes asociados a los metilenos puente del calix (CH₂_{exo} y CH₂_{endo}), estas señales son similares a las del macrociclo sin sustituir **C₈**, es posible que

el nuevo macrociclo formado posea un plano de simetría similar al anterior. Posteriormente se observa una señal sencilla asociada a los metilenos de la fenantrolina (CH_2Fen), el hecho de que sea una señal sencilla y aparezca a frecuencias más bajas que la fenantrolina libre sugiere que el fragmento fenantrolina se ha unido al calix, el nuevo macrociclo posee un plano de simetría ello sugiere que el fragmento fenantrolina se unió en las posiciones 1 y 5. Se observan además las señales de los grupos aromáticos del calixareno (Ar_{Calix}), junto con las señales aromáticas relacionadas al fragmento fenantrolina ($\text{Ar}_{\text{Fen(a-c)}}$). Finalmente se observa la señal característica de los grupos OH del macrociclo cuya intensidad ha disminuido, además se ha desplazado a una frecuencia más baja. Lo anterior confirma la unión del grupo fenantrolina al oligómero C_8 .

Se corroboró la identidad del cavitando C_8Fen a través de su espectro de masas FAB^+ que se muestra en la fig. 3.3, en el espectro se observa la presencia de un pico en $m/z = 1502$ correspondiente a la especie $[\text{C}_8\text{FenH}]^+$, además se aprecia también un pico en $m/z = 1524$ correspondiente a la especie $[\text{C}_8\text{FenNa}]^+$, este aducto pudo haberse formado dentro de la cámara de ionización debido a que los disolventes de alta pureza empleados presentan sodio como contaminante debido al material de vidrio en el que se contienen.⁴⁸

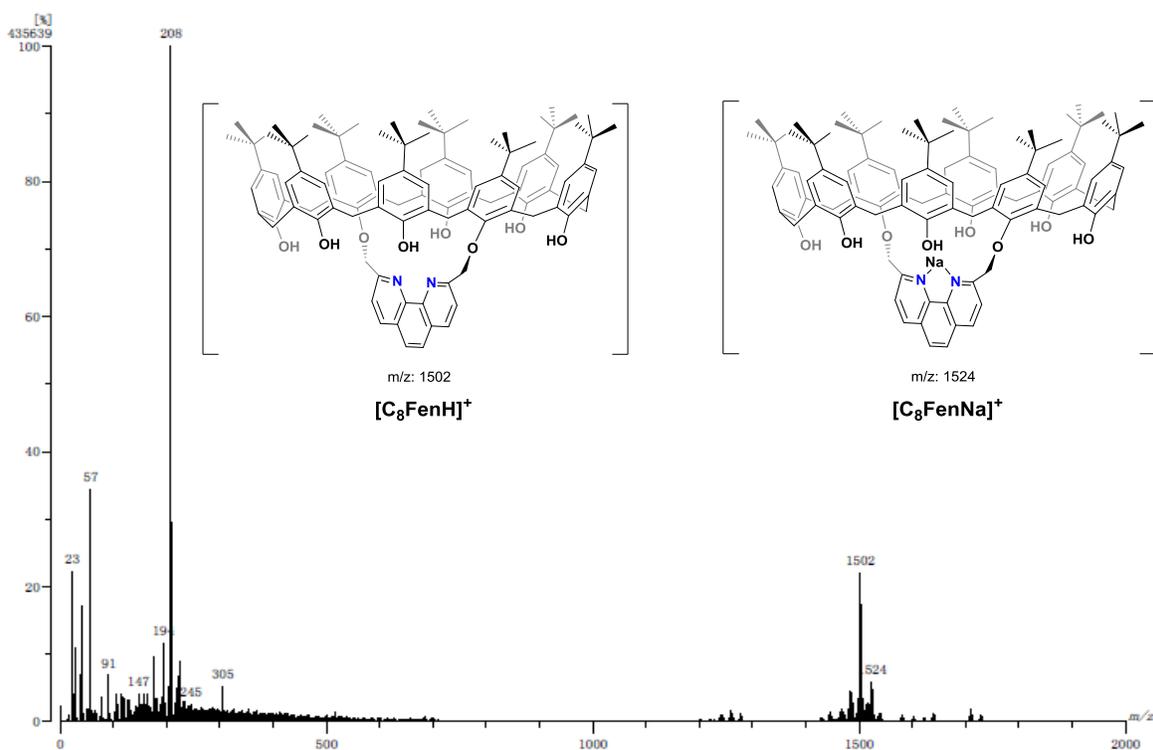
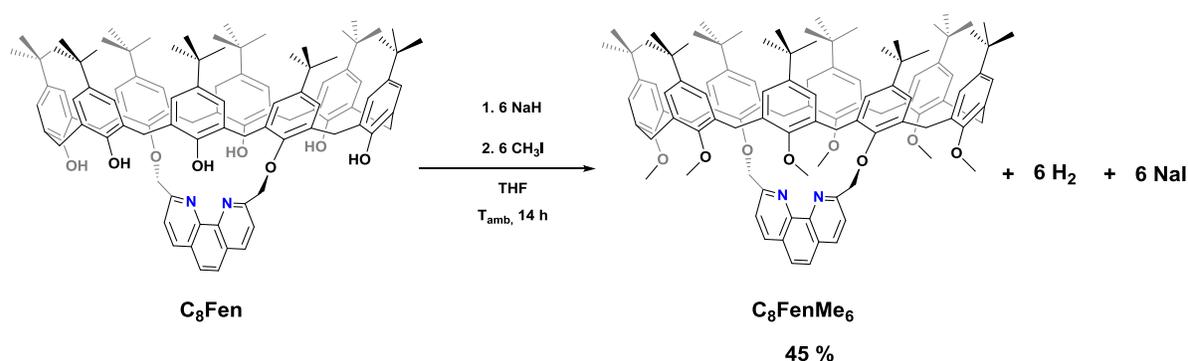


Figura 3.3. Espectro de masas FAB^+ de C_8Fen .

3.3. Síntesis de 1,5-(2,9-dimetil-1,10-fenantroil)-2,3,4,6,7,8-hexametil-*p*-terbutilcalix[8]areno (C_8FenMe_6)

Se desarrolló la síntesis del 1,5-(2,9-dimetil-1,10-fenantroil)-2,3,4,6,7,8-hexametil-*p*-terbutilcalix[8]areno (C_8FenMe_6) tomando en cuenta protocolos previamente establecidos,⁴⁹ en los cuales se lleva a cabo la metilación de grupos hidroxilo en calix[n]arenos, utilizando en este caso el macrociclo C_8Fen sintetizado previamente. La metilación se basa en primera instancia en la desprotonación de los seis grupos hidroxilo presentes en macrociclo C_8Fen , por ello se utilizó una base fuerte como el hidruro de sodio para asegurar la desprotonación completa del sistema. Posteriormente se empleó yoduro de metilo como electrófilo, el cual es susceptible al ataque nucleofílico por parte de los grupos hidroxilo desprotonados, llevando a cabo la formación del enlace C-O, lo anterior se observa de forma gráfica en el esquema 3.4.



Esquema 3.4. Síntesis de 1,5-(2,9-dimetil-1,10-fenantroil)-2,3,4,6,7,8-hexametil-*p*-terbutilcalix[8]areno (C_8FenMe_6).

Se realizó la caracterización del producto obtenido C_8FenMe_6 , un sólido cristalino de color amarillo, en primera instancia por medio de espectroscopia de IR. En la fig. 3.4 se muestra la comparación de los espectros de IR del macrociclo de partida C_8Fen (azul) y el producto obtenido C_8FenMe_6 (negro). Se observa en el espectro de C_8Fen , que dicho macrociclo presenta una banda ancha e intensa en 3315 cm^{-1} , esta banda puede ser asociada al estiramiento de enlaces O-H; por lo que se propone la presencia de los grupos hidroxilo en el cavitando C_8Fen . En el caso del espectro del macrociclo metilado C_8FenMe_6 , se observa una banda de menor intensidad, menos ancha y centrada en 3272 cm^{-1} , la cual por la región en la que aparece $< 3300\text{ cm}^{-1}$, podría ser mayormente asociada a la presencia

de humedad en la muestra, con base en lo anterior se propone que el cavitando C_8FenMe_6 no presenta grupos hidroxilo.

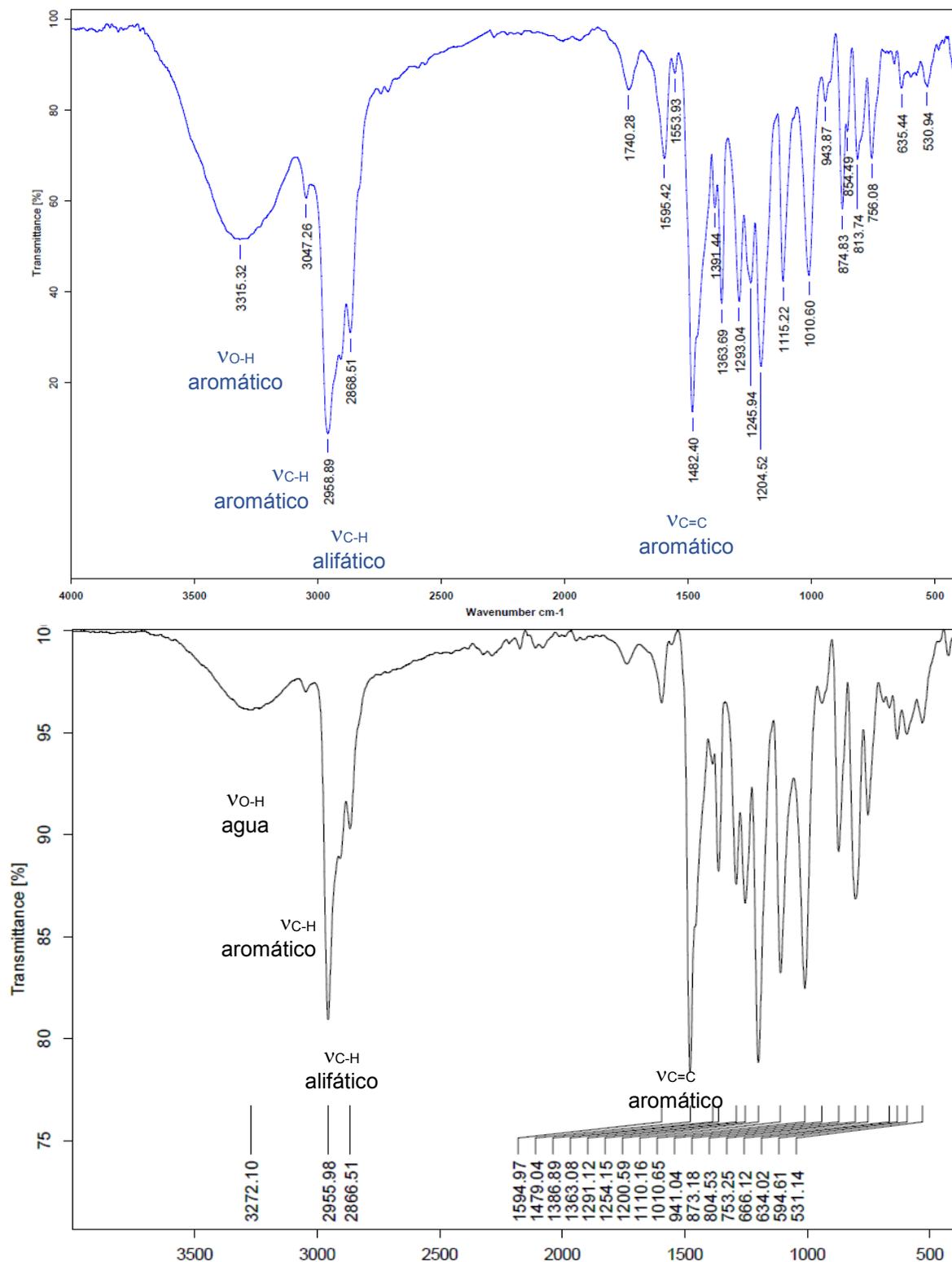


Figura 3.4. Comparación de los espectros de IR en KBr de C_8Fen (azul) y C_8FenMe_6 (negro).

Ahora bien, en ambos espectros de la fig. 3.4 se observan dos bandas intensas en la región de 2850-3000 cm^{-1} , las cuales son características de vibraciones C-H en carbonos saturados, esto es debido a que ambos macrociclos poseen en su estructura grupos ter-butilo, los cuales generan este tipo de estas señales. No obstante, se observa que la banda en 2955 cm^{-1} para **C₈FenMe₆** es más intensa que la banda en 2958 cm^{-1} para **C₈Fen**, probablemente debido a la presencia de los nuevos grupos metilo en el sistema **C₈FenMe₆**. Finalmente, se observan en ambos espectros bandas características de carbonos insaturados, una banda pequeña en la región de 3000-3050 cm^{-1} y bandas intensas la región de 1450-1600 cm^{-1} , confirmando así la presencia de grupos aromáticos en ambos macrociclos. Si bien la comparación de ambos espectros no es concluyente sobre la metilación completa de los grupos hidroxilo para obtener el compuesto **C₈FenMe₆**, si muestra una disminución considerable de la banda vibracional asociada al grupo hidroxilo, además muestra bandas similares de los grupos funcionales del macrociclo de partida.

El compuesto **C₈FenMe₆** posteriormente fue caracterizado por medio de RMN ^1H , en la fig. 3.5 se muestra la comparación de los espectros del oligómero inicial **C₈** (negro), el macrociclo con grupos hidroxilo **C₈Fen** (azul) y el producto obtenido metilado **C₈FenMe₆** (rojo). Se observa que en los espectro de **C₈** y **C₈Fen**, existe una señal en la región de campo bajo > 9.5 ppm asociada al grupo hidroxilo presente en ambos macrociclos, mientras que en el espectro del producto **C₈FenMe₆** la señal no se observa, ello sugiere que los grupos hidroxilo no están presentes en el producto obtenido; además es notoria la generación de nuevas señales en el espectro de **C₈FenMe₆** en la región de 3.40 – 4.55 ppm, que se asocian a la presencia de grupos metilo unidos a los átomos de oxígeno presentes en el anillo (O-Me). La presencia de una señal sencilla en 3.50 ppm se puede asociar a grupos metilo direccionados hacia el exterior de la cavidad ($\text{CH}_{3\text{ext}}$) y el singulete en 3.44 ppm se puede asociar a grupos metilo direccionados hacia el interior de la cavidad ($\text{CH}_{3\text{int}}$); estas dos señales permiten establecer que se ha obtenido el cavitando metilado **C₈FenMe₆**. Se observan además las señales características del macrociclo con modificaciones debido a la presencia de los grupos metilo. Por ejemplo, las señales asociadas a los metilenos puente del calix ($\text{CH}_{2\text{exo}}$ y $\text{CH}_{2\text{endo}}$) presentan una mayor multiplicidad, debido a que interaccionan con los grupos metilo, aunque también podría asociarse al giro libre que poseen estos grupos. Además, se observa que las señales de los grupos ter-butilo se han multiplicado también debido a la presencia de los nuevos grupos metilo que modifican la naturaleza química de los miembros del anillo. Lo anterior junto con el análisis de IR confirma la obtención del macrociclo metilado **C₈FenMe₆**.

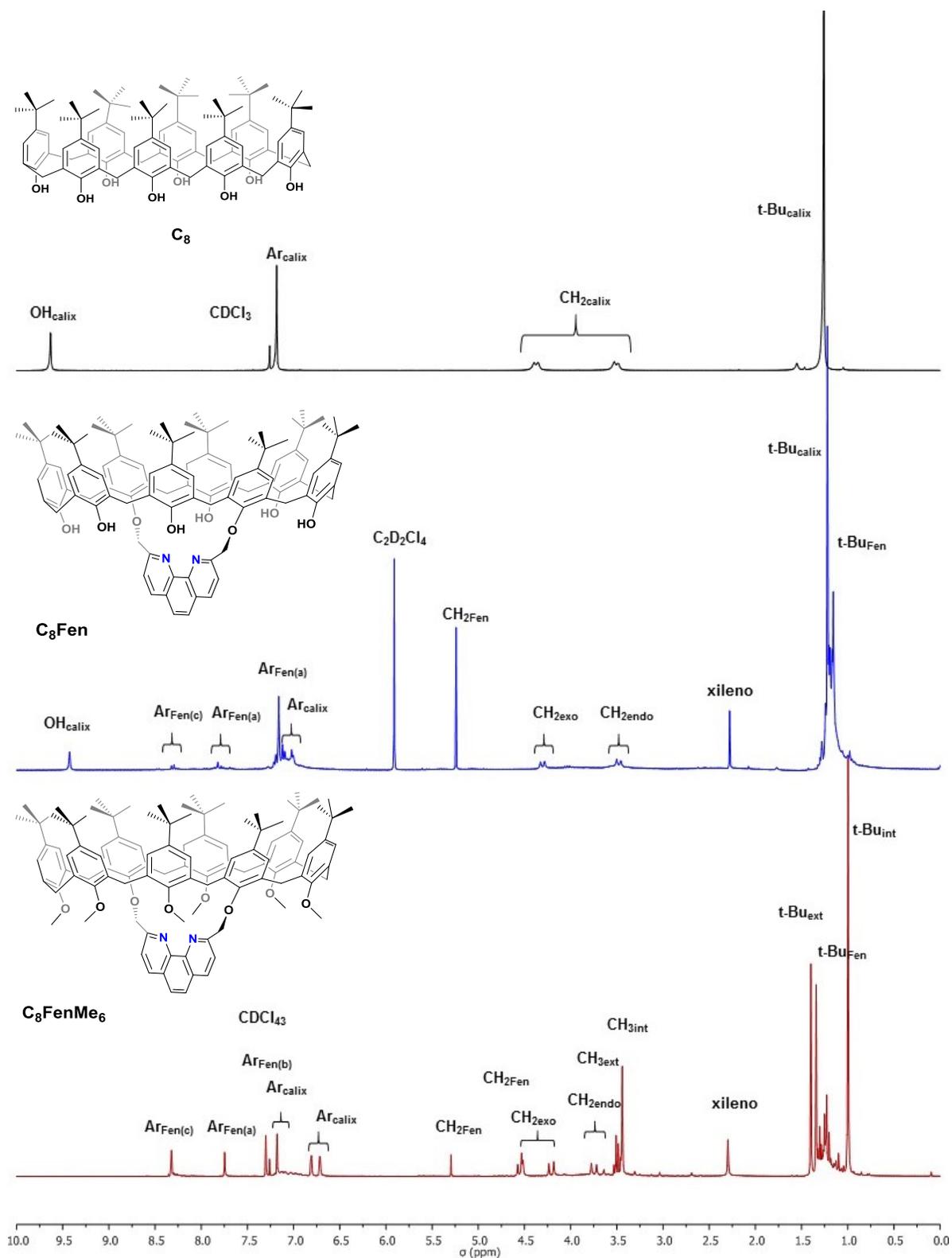


Figura 3.5. Comparación de los espectros de RMN ^1H de macrociclo C_8 disuelto en CDCl_3 (negro), el macrociclo C_8Fen disuelto en $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ (azul) y el sistema supramolecular C_8FenMe_6 disuelto en CDCl_3 (rojo) a temperatura ambiente.

Finalmente se corroboró la identidad del cavitando **C₈FenMe₆** a través de su espectro de masas FAB⁺ que se muestra en la fig. 3.6, en dicho espectro se observa la presencia de un pico en $m/z = 1586$ correspondiente a la especie **[C₈FenMe₆H]⁺**, este pico nos confirma la presencia del compuesto **C₈FenMe₆**. De esta forma se ha establecido una nueva ruta de síntesis para obtener un nuevo sistema supramolecular metilado **C₈FenMe₆** que al no presentar en su estructura grupos hidroxilo no participará de forma tan activa en procesos ácido-base, esta metilación completa de los grupos hidroxilo del macrociclo probablemente le brindará una mayor estabilidad en condiciones variables de pH. Además, el nuevo cavitando **C₈FenMe₆** posee en su estructura el fragmento orgánico derivado de la fenantrolina, por lo que también presenta átomos donadores de densidad electrónica que le permiten coordinar un centro metálico.

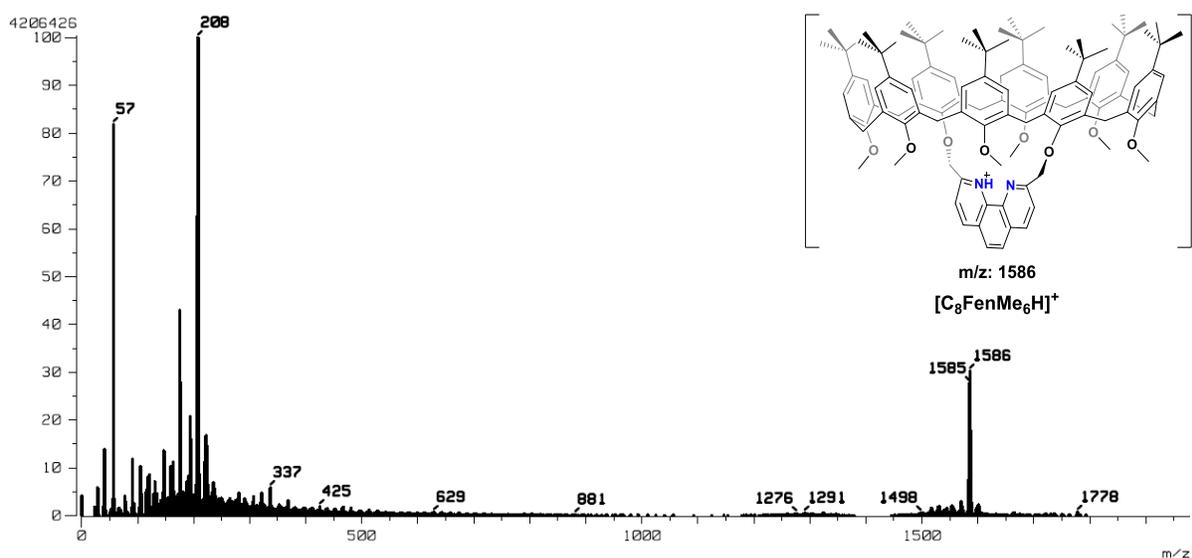
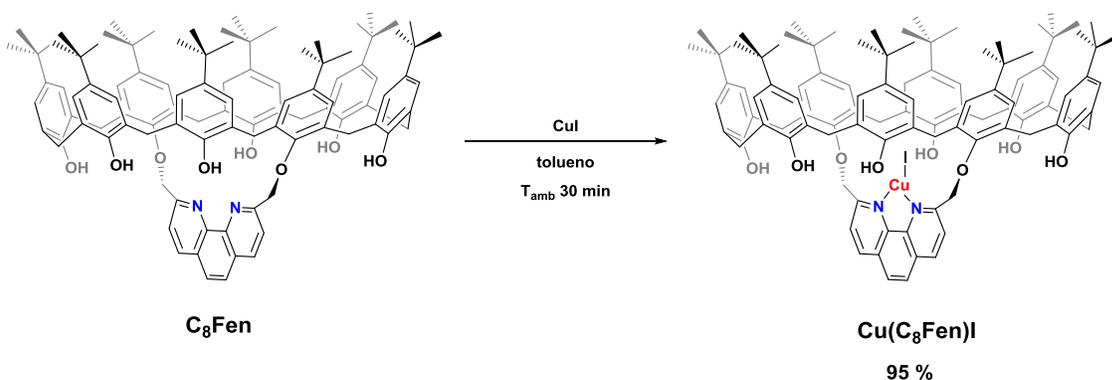


Figura 3.6. Espectro de masas FAB⁺ de **C₈FenMe₆**.

3.4. Síntesis del complejo yoduro de 1,5-(2,9-dimetil-1,10-fenantroil)-*p*-ter-butilcalix[8]areno de cobre(I) **[Cu(C₈Fen)I]**

Con la finalidad de explorar la reactividad del sistema supramolecular **C₈Fen** frente acoplamiento C-N se realizó la síntesis del complejo yoduro de 1,5-(2,9-dimetil-1,10-fenantroil)-*p*-ter-butilcalix[8]areno de cobre(I) **[Cu(C₈Fen)I]**. Para ello se disolvió el macrociclo **C₈Fen** de tipo N-N bidentando en tolueno en presencia de yoduro de cobre(I), como se observa en el esquema 3.5. Se decidió utilizar CuI como fuente de Cu(I) debido a que el anión yoduro es un buen grupo saliente. Se propone que el fragmento orgánico derivado de la fenantrolina se coordina al Cu(I) formando un ciclo 5 miembros, lo cual le brinda estabilidad al centro metálico debido a que los ángulos de enlace son de 108°. ⁸



Esquema 3.5. Síntesis de yoduro de 1,5-(2,9-dimetil-1,10-fenantroil)-*p*-ter-butilcalix[8]areno de cobre(I) [Cu(C₈Fen)I].

El producto obtenido es soluble en el medio de reacción, para la obtención del sólido color rojo se evaporó el disolvente y se lavó el sólido con hexano. Este tipo de síntesis, en las cuales un ácido de Lewis reacciona con una base de Lewis, son usualmente rápidas, particularmente con iones metálicos lábiles como el Cu(I).³⁹ Por ello, durante las evaluaciones catalíticas se realizó la formación *in-situ* del complejo [Cu(C₈Fen)I], resultando en un manejo más sencillo de los reactivos, evitando así la oxidación del centro metálico por una posible exposición al aire durante su almacenamiento. La formación del complejo [Cu(C₈Fen)I] está limitada por el ingreso del Cu(I) a la cavidad, por ello se llevó a cabo la síntesis del complejo [Cu(C₈Fen)I] a diferentes tiempos de reacción (fig. 3. 7), para determinar el tiempo necesario para la formación del complejo.

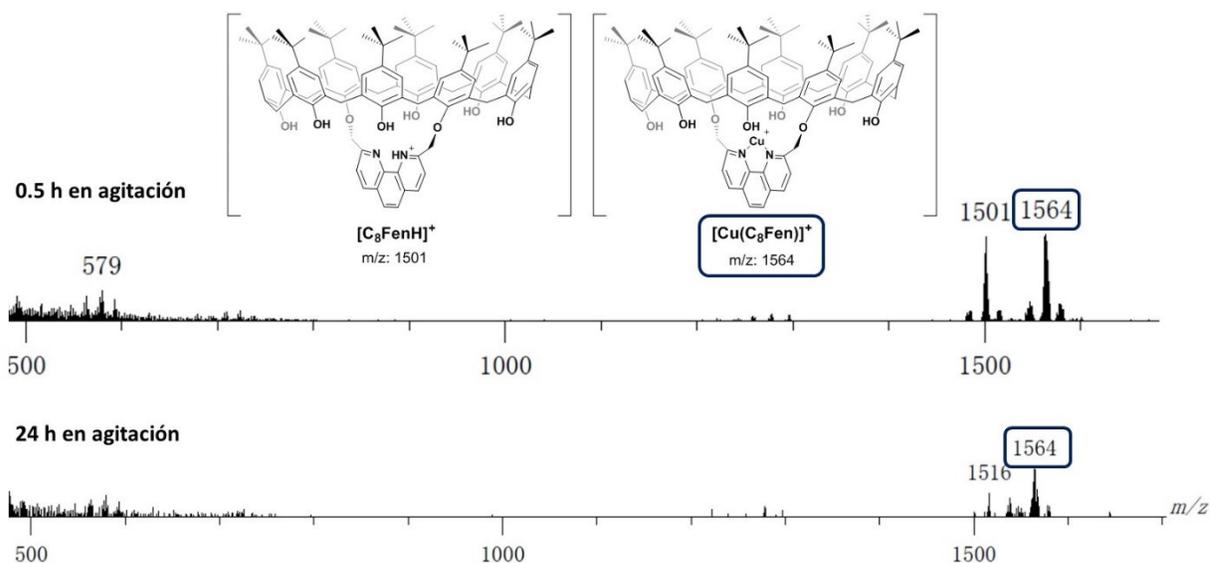


Figura. 3.7. Espectro de masas FAB⁺ de [Cu(C₈Fen)]⁺ a diferentes tiempos de reacción.

En la fig. 3.7 se muestra la comparación de dos diferentes tiempos de formación del complejo **[Cu(C₈Fen)I]** a un periodo de 0.5 h (arriba) y a un periodo de 24 h (abajo) caracterizando el producto a través de espectrometría de masas FAB⁺. En ambos casos se observa la presencia del **[Cu(C₈Fen)I]** con un pico a $m/z = 1564$ que corresponde al complejo **[Cu(C₈Fen)]⁺**, de esta forma se establece que es necesario 0.5 h en agitación para obtener el producto deseado. En la fig. 3.7 también se observa un pico a $m/z = 1501$ que corresponde al ligante libre **[C₈FenH]⁺**, es posible que el Cu(I) se descoordine en la cámara de ionización debido a que se encuentra una matriz acida generando un intercambio catiónico.

Posteriormente el complejo **[Cu(C₈Fen)I]** también fue caracterizado por medio de RMN ¹H, en la fig. 3.8 se muestra la comparación de los espectros del macrociclo libre **C₈Fen** (azul) y del complejo obtenido **[Cu(C₈Fen)I]** (negro). El espectro del complejo muestra señales más anchas que el espectro del macrociclo libre debido a la oxidación parcial del centro metálico de Cu(I) a Cu(II), además de posibles fenómenos dinámicos. Esto es debido a que el Cu(II) es paramagnético y su presencia genera el ensanchamiento de las señales; la oxidación parcial del centro metálico podría ser debida a que macrociclo **C₈Fen** posee en su estructura grupos hidroxilo, siendo el mismo macrociclo un posible donador de oxígeno, promoviendo así la oxidación parcial del centro metálico. Por otra parte, la oxidación del centro metálico también podría deberse a que los disolventes clorados tienden a oxidar a las especies de Cu(I) a través de la abstracción de átomos de cloro, a través de radicales generados por su fotodegradación.⁵⁰

La oxidación parcial del complejo **[Cu(C₈Fen)I]** se confirmó al observar el espectro de EPR (fig. A.20), donde aparece una señal débil asociada a la presencia de Cu(II). A pesar de lo anterior, se logra observar en el espectro del complejo **[Cu(C₈Fen)I]** de la fig. 3.8 las señales asociadas al ligante **C₈Fen**, lo cual sugiere que se mantiene la estructura del macrociclo de partida. Adicionalmente, el análisis de masas FAB⁺ confirma la obtención del complejo **[Cu(C₈Fen)I]**. De esta forma se confirma la posibilidad de la generación *in-situ* del complejo de Cu(I) con el ligante **C₈Fen**, dicho complejo será evaluado como sistema supramolecular catalítico frente a la formación de enlaces C-N.

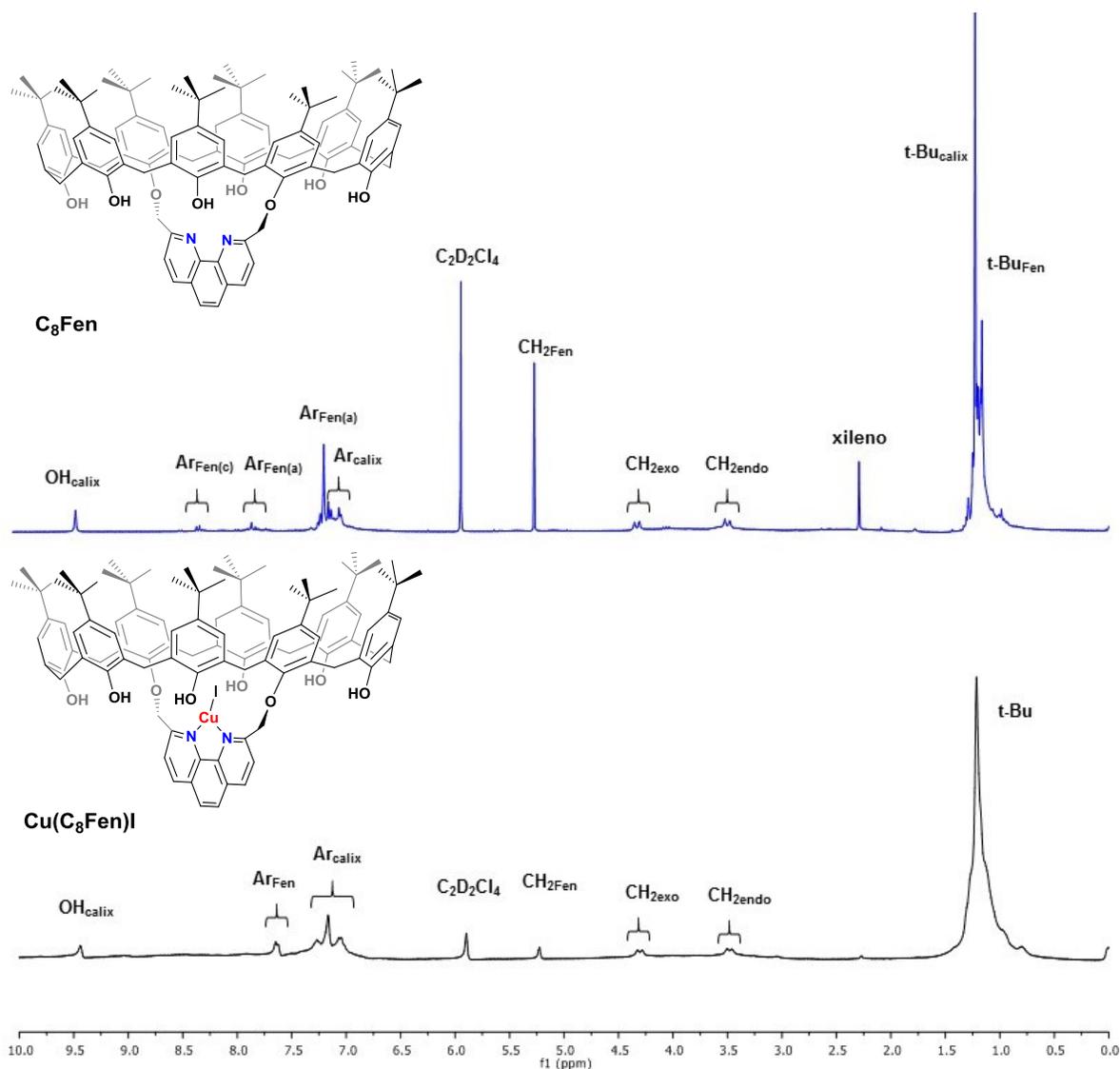
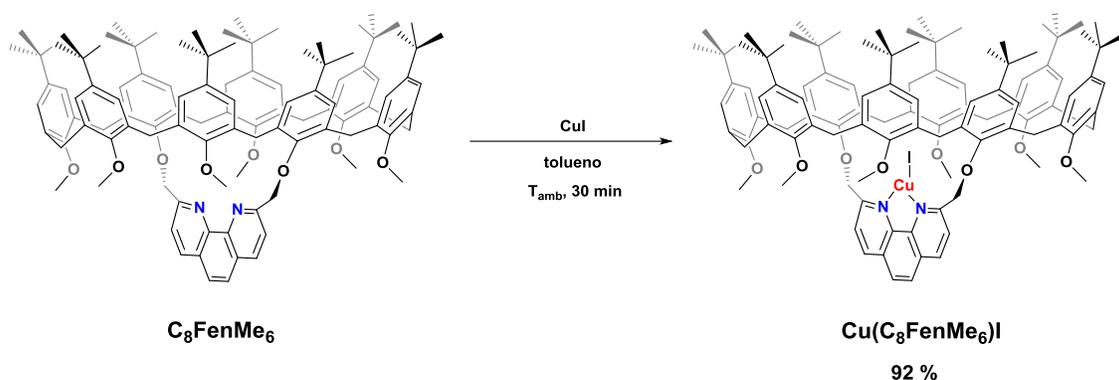


Figura 3.8. Comparación de los espectros de RMN ^1H del cavitando C_8Fen (azul) y del complejo $[\text{Cu}(\text{C}_8\text{Fen})\text{I}]$ disueltos en $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ a temperatura ambiente.

3.5. Síntesis del complejo yoduro de 1,5-(2,9-dimetil-1,10-fenantroil)-2,3,4,6,7,8-hexametil-p-ter-butilcalix[8]areno de cobre(I) $[\text{Cu}(\text{C}_8\text{FenMe}_6)\text{I}]$

Para comparar la posible reactividad del sistema supramolecular C_8FenMe_6 en acoplamientos C-N frente a su análogo sin metilar, se realizó la síntesis del complejo con Cu(I) utilizando el cavitando metilado, $[\text{Cu}(\text{C}_8\text{FenMe}_6)\text{I}]$, siguiendo condiciones de reacción similares a las establecidas para generar el complejo $[\text{Cu}(\text{C}_8\text{Fen})\text{I}]$, como se observa en la fig. 3.15.



Esquema 3.6. Síntesis del complejo yoduro de 1,5-(2,9-dimetil-1,10-fenantroil)-2,3,4,6,7,8-hexametil-*p*-ter-butilcalix[8]areno de cobre(I) [Cu(C₈FenMe₆)].

Se obtuvo un sólido rojo oscuro como producto, el cual fue caracterizado a través de espectrometría de masas FAB⁺, en la fig. 3.9 se muestra el espectro obtenido en este experimento. Se observa la presencia de un pico en $m/z = 1649$ que corresponde al ion del complejo [Cu(C₈FenMe₆)]⁺. Además, en este espectro se observa un pico en $m/z = 1587$ que se puede asociar a la fragmentación del complejo liberando el centro metálico obteniendo el cavitando [C₈FenMe₆H]⁺, posiblemente generado por la matriz ácida.

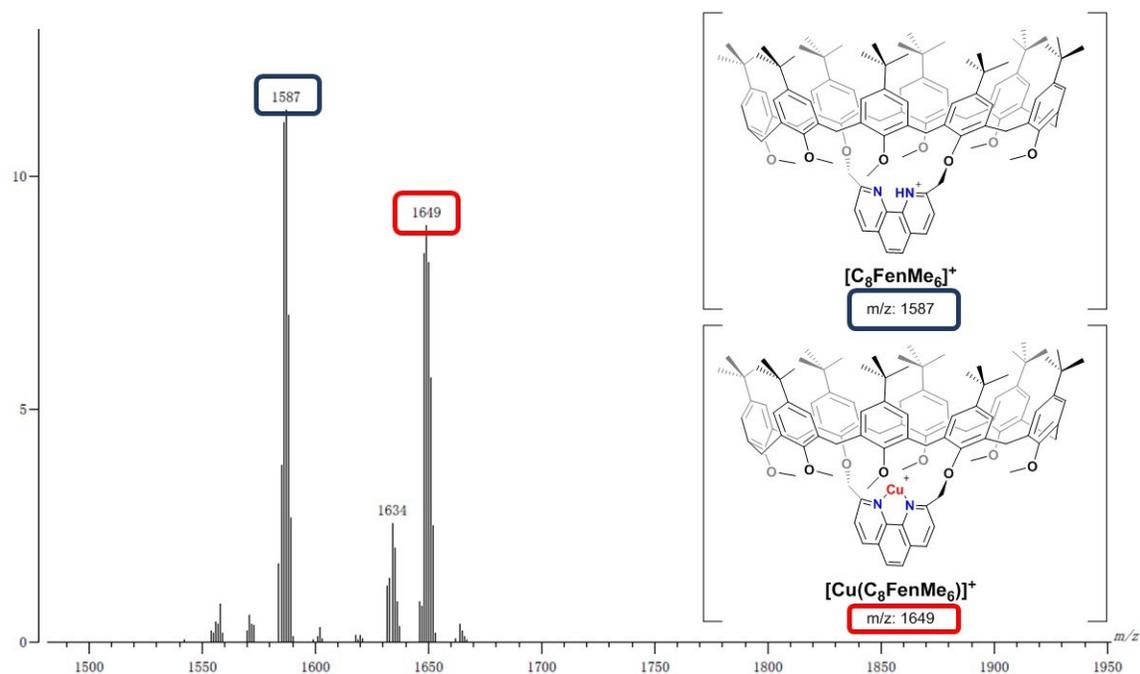


Figura 3.9 Espectro de masas FAB⁺ del complejo [Cu(C₈FenMe₆)].

La identidad del complejo $[\text{Cu}(\text{C}_8\text{FenMe}_6)]$ fue corroborada por medio de RMN ^1H , en la fig. 3.10, donde se muestra la comparación de los espectros del macrociclo libre C_8FenMe_6 (rojo) y del complejo obtenido $[\text{Cu}(\text{C}_8\text{FenMe}_6)]$ (negro). El espectro del complejo muestra señales similares a las presentes en el espectro del macrociclo libre, no obstante, las señales en el espectro del complejo aparecen a campo más bajo, principalmente las señales asociadas al fragmento orgánico derivado de la fenantrolina, en específico la señal asociada a $\text{CH}_{2\text{Fen}}$ es más ancha en el espectro del complejo que en el espectro del macrociclo, debido a la desprotección cercanía por el centro metálico. Se observan señales de xileno y tolueno en ambos espectros debido que se utilizaron como medios de reacción y su evaporación es difícil debido a que se mantienen ocluidos en el sistema aromático.

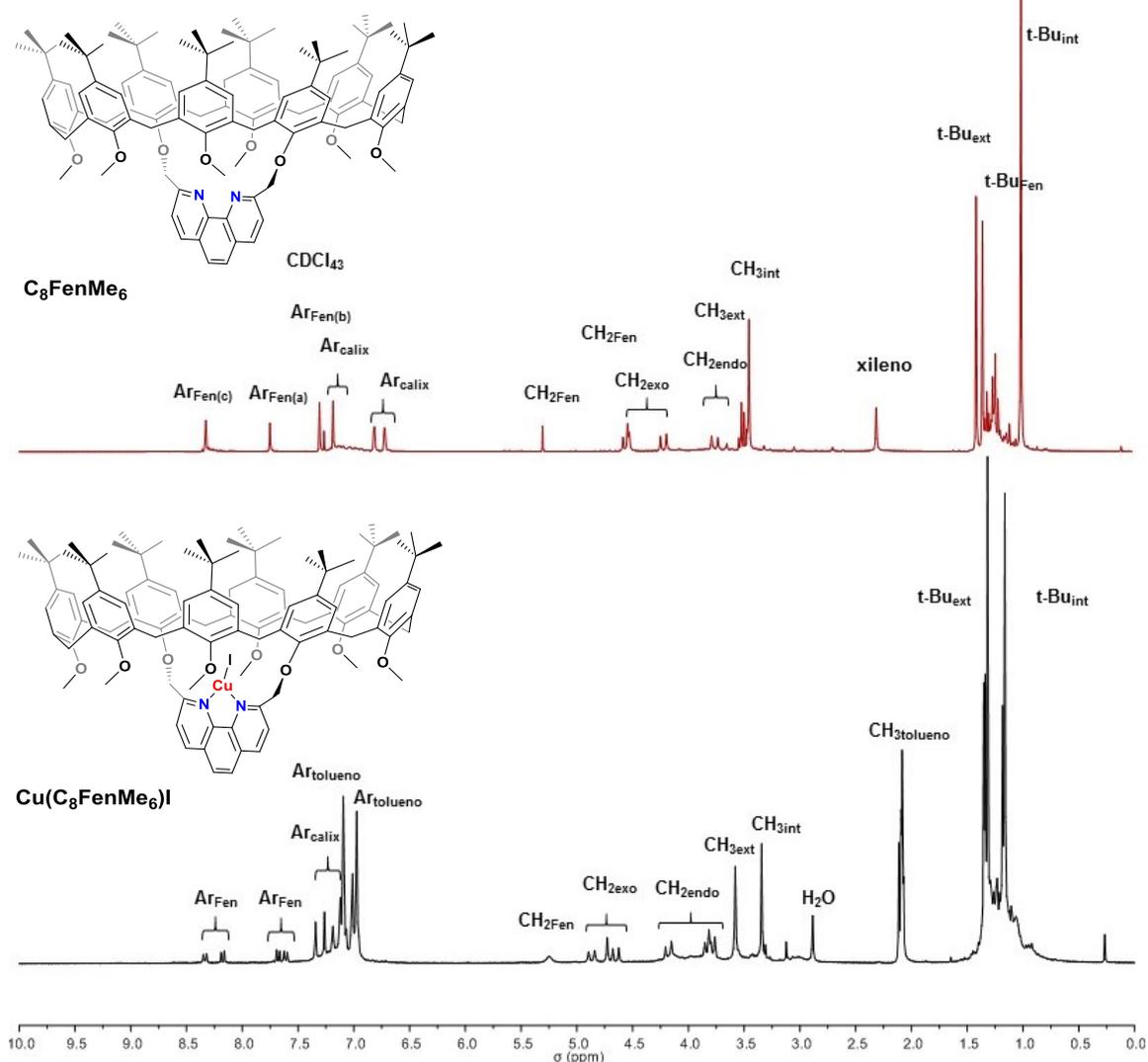
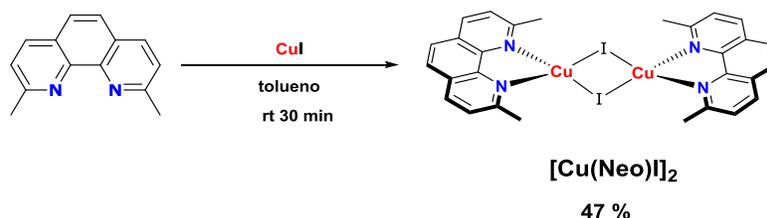


Figura 3.10. Comparación de los espectros de RMN ^1H del macrociclo C_8FenMe_6 (rojo) disuelto en $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ y del complejo $[\text{Cu}(\text{C}_8\text{FenMe}_6)]\text{I}$ en disuelto en tolueno- d_8 a temperatura ambiente.

Se observa además que las señales en el espectro del complejo $[\text{Cu}(\text{C}_8\text{FenMe}_6)]$ no muestran un ensanchamiento general como en el caso del complejo $[\text{Cu}(\text{C}_8\text{Fen})]$, esto sugiere que el centro metálico $\text{Cu}(\text{I})$ tiende a oxidarse en menor medida cuando se forma el complejo $[\text{Cu}(\text{C}_8\text{FenMe}_6)]$ que cuando se genera el complejo $[\text{Cu}(\text{C}_8\text{Fen})]$, lo cual se confirma a través del espectro de EPR (fig. A.20), observando que el complejo $[\text{Cu}(\text{C}_8\text{FenMe}_6)]$ es silencioso. Lo anterior junto con el análisis de masas FAB^+ confirma la obtención del complejo $[\text{Cu}(\text{C}_8\text{FenMe}_6)]$, en el cual los equilibrios de oxidación de $\text{Cu}(\text{I})$ a $\text{Cu}(\text{II})$ no están favorecidos, sugiriendo que es un complejo más estable que el complejo $[\text{Cu}(\text{C}_8\text{FenMe}_6)]$. Además, se establece que es posible la generación *in-situ* de este complejo al realizar las evaluaciones catalíticas.

3.6. Síntesis del complejo yoduro de (2,9-dimetil-1,10-fenantrolina) de cobre (I) $[\text{Cu}(\text{Neo})\text{I}]_2$

Con el objetivo de tener un fragmento estructural análogo que sirva de comparación de los macrociclos en las evaluaciones catalíticas se realizó la síntesis del complejo entre la neocuproina y el yoduro de cobre(I), obteniendo como producto el complejo yoduro de (2,9-dimetil-1,10-fenantrolina) de cobre (I) $[\text{Cu}(\text{Neo})\text{I}]_2$, las condiciones de síntesis se observan en el esquema 3.6.



Esquema 3.7. Síntesis del complejo yoduro de (2,9-dimetil-1,10-fenantrolina) de cobre (I) $[\text{Cu}(\text{Neo})\text{I}]_2$.

El producto obtenido es un sólido color rojo oscuro, fue caracterizado a través de RMN ^1H , en la fig. 3.11 se muestra la comparación de los espectros de la neocuproina libre (negro) y del complejo obtenido $[\text{Cu}(\text{Neo})\text{I}]_2$ (violeta). En el espectro del complejo se observan señales similares al del ligante libre, pero son más anchas, esto no es debido a la oxidación del centro metálico puesto que el compuesto es silencioso en EPR (fig. A.20), lo anterior se atribuye a la formación de un dímero el cual presenta diferentes conformaciones donde las unidades de neocuproina interaccionan entre sí generando la ampliación de las señales, puesto que las unidades no son equivalentes, además la

formación de este complejo le brinda la estabilidad necesaria para evitar la oxidación del centro metálico. A través del estudio de espectrometría de masas DART que se muestra en la fig. 3.12, se observa un pico correspondiente al fragmento $[\text{Cu}(\text{Neo})_2]^+$ en $m/z = 479$, adicionalmente se observa la especie $[\text{CuNeo}]^+$ en $m/z = 271$, correspondiente a la pérdida de un fragmento de neocuproina, de esta forma se confirma la presencia del dímero $[\text{Cu}(\text{Neo})]_2$.

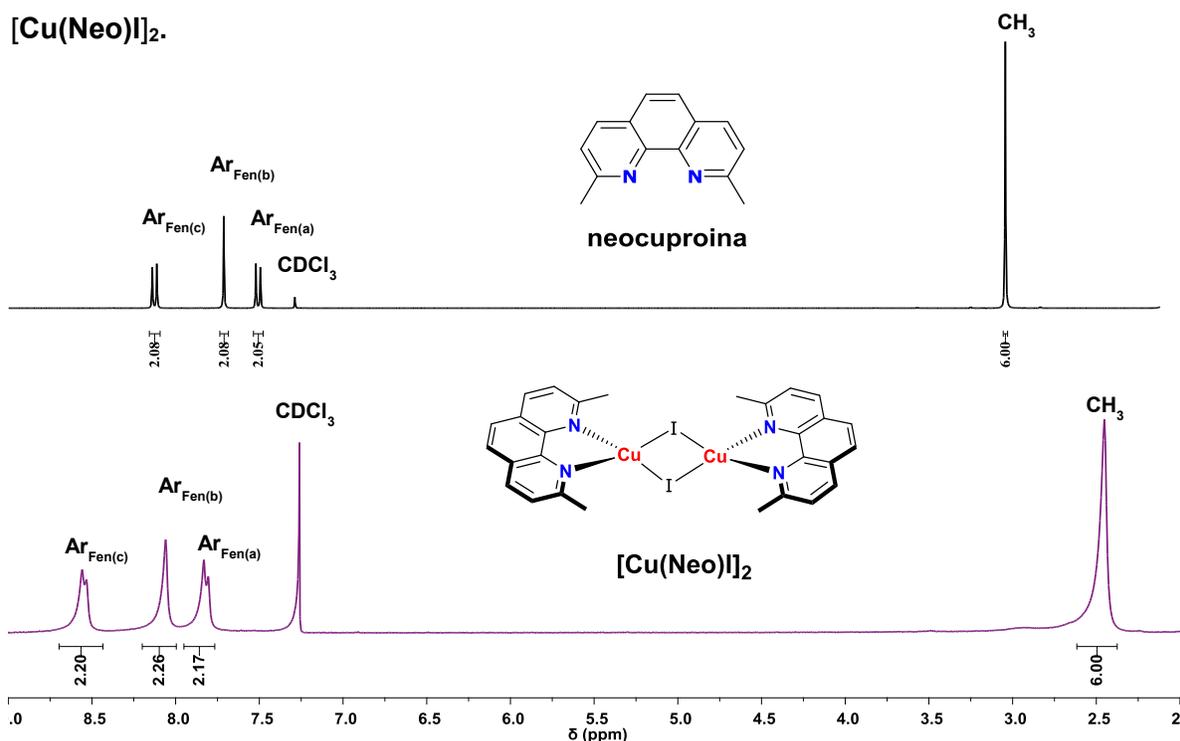


Figura 3.11. Comparación de los espectros de RMN ^1H de neocuproina (negro) y $[\text{Cu}(\text{Neo})\text{I}]_2$ disueltos en CDCl_3 a temperatura ambiente.

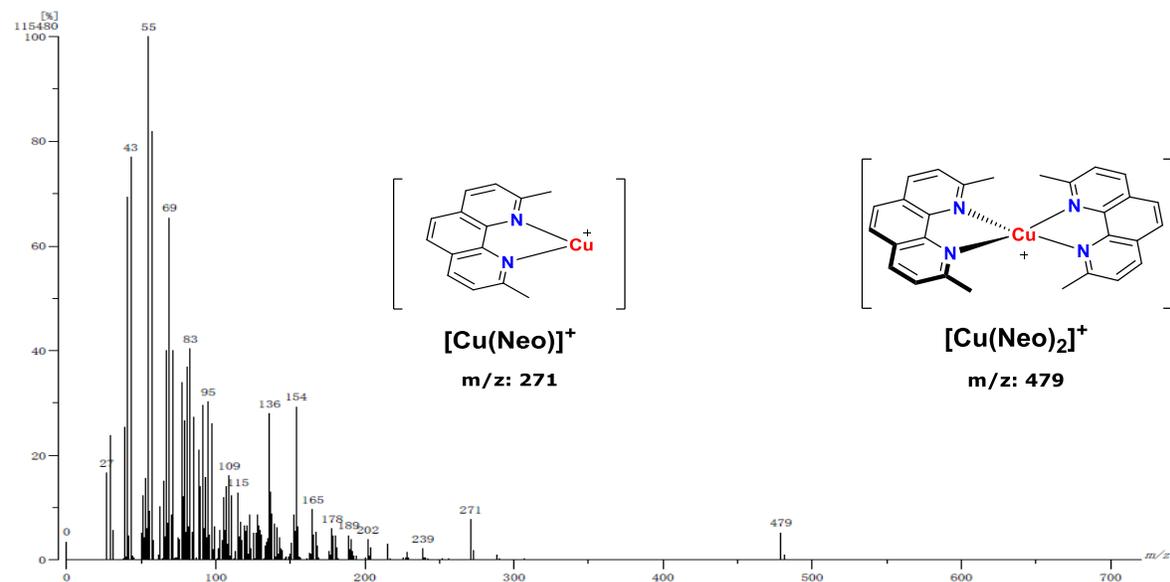
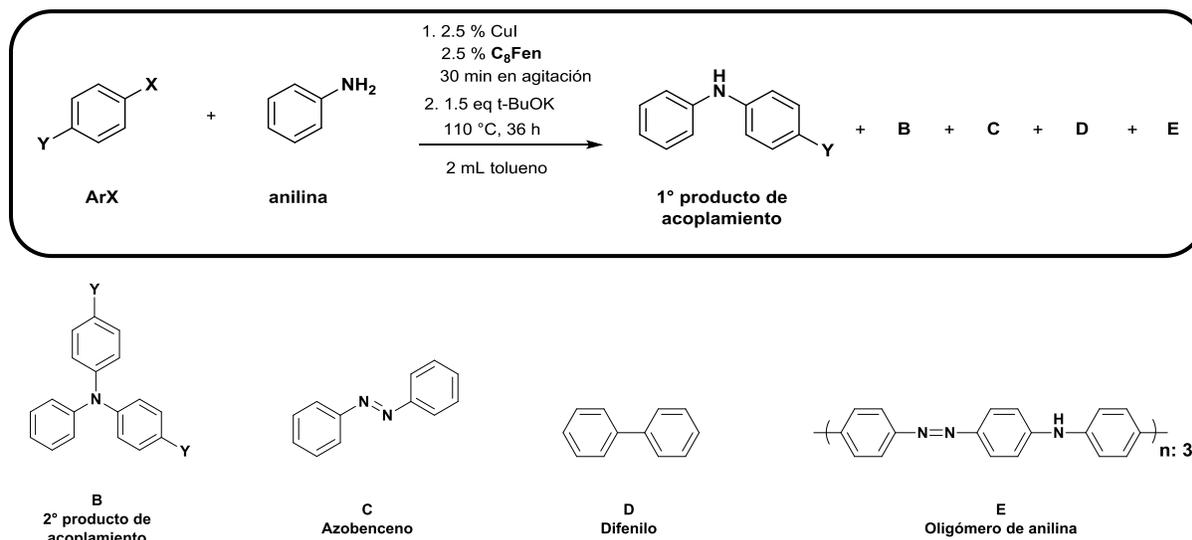


Figura 3.12. Espectro de masas DART del complejo $[\text{Cu}(\text{Neo})\text{I}]_2$.

Posteriormente se realizó la evaluación utilizando el complejo $[\text{Cu}(\text{Neo})\text{I}]_2$ al 10 % mol, es decir, utilizando neocuproina como ligante análogo, solo que en este caso no hay una cavidad hidrofóbica que favorezca la interacción entre los sustratos, se obtuvo un rendimiento menor al 20 % del producto de acoplamiento, este bajo rendimiento es atribuido a que el complejo $[\text{Cu}(\text{Neo})\text{I}]_2$ es muy estable, tal estabilidad no favorece que el centro metálico participe de forma activa en la reacción de acoplamiento al estar saturada su esfera de coordinación.

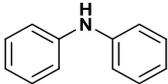
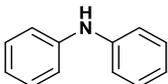
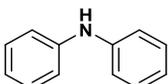
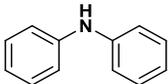
Ahora bien, al realizar la evaluación catalítica con 2.5 % mol de C_8Fen y 2.5 % mol de CuI, es decir usando como ligante al macrociclo C_8Fen , se obtiene un rendimiento del 50 % del producto de acoplamiento, lo cual refleja la actividad catalítica del sistema $[\text{Cu}(\text{C}_8\text{Fen})\text{I}]$ frente a la formación de enlaces C-N bajo estas condiciones, esto es debido a que al formar el complejo con Cu(I), el centro metálico está estabilizado por el fragmento orgánico derivado de la fenantrolina funcionando como ligante tipo N-N, pero debido a que se encuentra dentro de una cavidad hidrofóbica no forma dímeros estables, de esta forma puede interactuar con los sustratos que ingresan a la cavidad; debido a que el yoduro es un buen grupo saliente se genera una especie de 16 electrones que es activa frente a este tipo de acoplamientos. Además, la cavidad hidrofóbica establece un entorno químico definido que aumenta la concentración local de los sustratos, lo cual favorece colisiones más eficaces entre el centro metálico y los sustratos, promoviendo así el proceso catalítico.

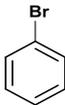
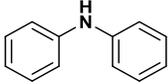
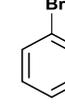
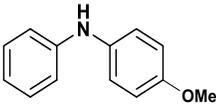
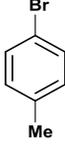
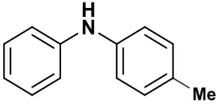
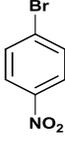
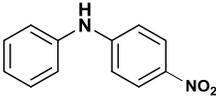
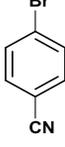
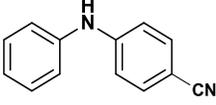


Esquema 3.9. Condiciones generales de la reacción modelo para la formación de enlaces C-N utilizando C_8Fen como sistema supramolecular.

Debido a los resultados positivos obtenidos al utilizar el sistema supramolecular **C₈Fen** se continuó con las evaluaciones catalíticas al formar el complejo de Cu(I) utilizando este cavitando frente a diferentes halogenuros de arilo y anilina como fuente de nitrógeno, como se observa en el esquema 3.9. Los resultados de estas evaluaciones se engloban en la tabla 3.1. La caracterización de los productos se muestra en el Anexo.

Tabla 3.1. Rendimiento (R %) de los productos obtenidos en la reacción modelo para la formación de enlaces C-N utilizando el macrociclo C₈Fen como sistema supramolecular.

Evaluación	ArX	1° producto de acoplamiento (R %)	B (R %)	C (R %)	D (R %)	E (R %)
1	 yodobenceno	 40 %	5 %	8 %	10 %	5 %
2	 bromobenceno	 50 %	15 %	7 %	12 %	7 %
3	 clorobenceno	 10 %	---	15 %	---	5 %
4	 bromobenceno ¹	 10 %	30 %	5 %	---	7 %

5			---	20 %	10 %	---
	bromobenceno ²	5 %				
6	2 	---	---	25 %	---	---
	bromobenceno ³					
7			---	12 %	---	7 %
	<i>p</i> -metoxibromobenceno	14 %				
8			---	10 %	---	5 %
	<i>p</i> -metilbromobenceno	26 %				
9			---	9 %	---	---
	<i>p</i> -nitrobromobenceno	15 %				
10			---	10 %	---	5 %
	<i>p</i> -cianobromobenceno	33 %				

¹Se utilizaron 3 equivalentes de bromobenceno.

²Se utilizó acetato de amonio como fuente de amoniaco, se generó 20 % de anilina.

³Solo se utilizó bromobenceno como sustrato, sin anilina y *t*-BuOK.

En las primeras tres filas de la tabla 3.1 se muestran los resultados utilizando tres diferentes halogenuros de arilo sin grupos sustituyentes en el anillo aromático. Es de resaltar que el mayor rendimiento del producto de acoplamiento se obtiene utilizando bromobenceno como sustrato, a pesar de que en la literatura usualmente se reportan mayores rendimientos empleando yodobencen;² lo cual debido a que el yoduro es mejor grupo saliente que el bromuro. El resultado obtenido probablemente se debe al uso del macrociclo **C₈Fen**, ya que el avance de la reacción está limitado por el espacio confinado del cavitando, de forma tal que los sustratos de menor tamaño logran ingresar con mayor facilidad a la cavidad hidrofóbica del sistema supramolecular, el yodo al ser de mayor tamaño que el bromo presenta un proceso de ingreso a la cavidad más limitado, lo cual se ve reflejado en el rendimiento. No obstante, al utilizar un sustrato de menor tamaño como el clorobenceno, se observa que la reacción no está favorecida, debido a la fortaleza del enlace C-Cl. De esta forma se determinó que el bromobenceno permite obtener mejores resultados del producto de acoplamiento, por lo que las evaluaciones posteriores se utilizaron derivados de este sustrato.

Además, al utilizar bromobenceno como sustrato, se ha observado la formación del segundo producto de acoplamiento (trifenilamina) con rendimientos menores al 15 %, ello se explica debido a que el primer producto de acoplamiento (difetilamina) puede también participar en el ciclo catalítico, puesto que es una amina aromática secundaria que se puede desprotonar. La manera de inducir la formación de trifenilamina es aumentando la cantidad de equivalentes de bromobenceno, como se observa en la evaluación 4, llegando a obtener un rendimiento máximo de 30 % del segundo producto de acoplamiento. Este tipo de acoplamientos dobles consecutivos en la formación de enlaces C-N han sido reportado utilizando catalizadores basados en CuI y empleando un exceso de haluro de arilo a elevadas temperaturas.⁵¹ Lo anterior confirma la actividad catalítica del sistema **[Cu(C₈Fen)I]** frente en la formación de enlaces C-N.

Debido a que el sistema supramolecular **[Cu(C₈Fen)I]** exhibe una elevada actividad catalítica al coordinar al centro metálico de Cu(I), se realizó la evaluación utilizando acetato de amonio como fuente de nitrógeno, como se observa en la evaluación 5, obteniendo como principal resultado la arilación del amoniaco generado *in-situ* con un rendimiento del 20 % de anilina y un bajo rendimiento del producto de acoplamiento cercano al 5 %, con esta evaluación se confirma la elevada actividad catalítica que presenta el sistema **[Cu(C₈Fen)I]** frente a procesos de formación de enlaces C-N.⁵²

Durante las evaluaciones utilizando bromobenceno y con anilina se han identificado reacciones alternas que promueve el sistema **C₈Fen**, como el homoacoplamiento de la anilina generando enlaces N-N, obteniendo como producto azobenceno con rendimientos menores al 10 %, existen reportes que indican que el Cu(I) promueve el homoacoplamiento de aminas aromáticas utilizando ligantes nitrogenados y un agente oxidante,⁵³ en este caso podrían los grupos hidroxilo del sistema **C₈Fen** presentar equilibrios oxido-reducción que permiten la obtención de compuestos azo.

También al realizar estas evaluaciones se ha detectado la formación enlaces C-C, es decir acoplamientos tipo Ullmann, la cual es una reacción alterna característica de sistemas basados en Cu(I).⁵⁴ La selectividad hacia este tipo de homoacoplamientos se puede inducir agregando solo uno de los sustratos, en este caso solo bromobenceno como se observa en la evaluación 6, obteniendo rendimientos cercanos al 25 % del producto de homoacoplamiento.

También se ha identificado como subproducto de estas evaluaciones la formación del oligómero de la anilina en rendimientos desde el 5 al 7%, como se observa en las evaluaciones utilizando anilina; este subproducto también se ha sido obtenido bajo condiciones de reacción de tipo Buchwald-Hartwig también anteriormente, siendo esta una reacción competitiva para sistemas basado en Pd y ligantes tipo P-N.⁵⁵

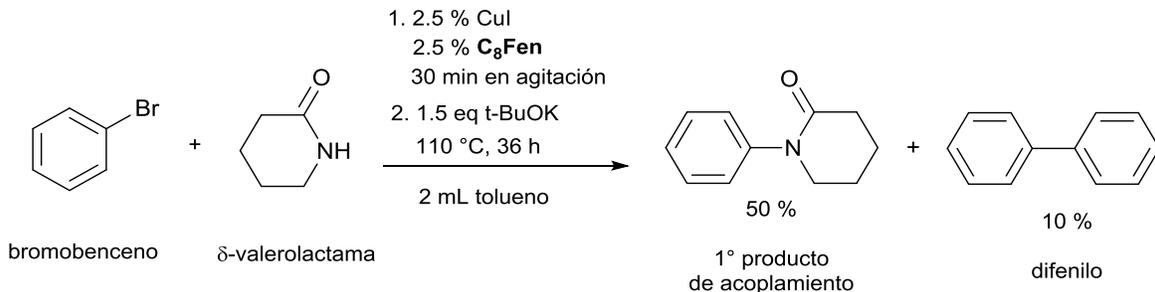
Lo anterior demuestra que el sistema supramolecular **C₈Fen** no es selectivo para la formación de enlaces C-N, si existen condiciones para que ocurran otro tipo de acoplamientos cruzados también se llevarán a cabo en detrimento del producto deseado.

Ahora bien, cuando el bromobenceno presenta como sustituyente un grupo electrodonador, el cual en principio aumenta la fortaleza del enlace C-Br y por lo tanto se añade una limitante a la reacción de acoplamiento, debido a que la adición oxidativa del sustrato está menos favorecida, se espera como resultado la disminución en el rendimiento del producto de acoplamiento, tal como se muestra en las evaluaciones 7 y 8 de la tabla 3.1. Esto se confirma cuando el sustituyente es un grupo metoxilo e incluso cuando el sustituyente es menos electrodonador como el grupo metilo, el rendimiento también disminuye, se observa que en ambos casos hay una disminución importante en el rendimiento del producto de acoplamiento, esto debido a que las reacciones alternas que presenta el sistema supramolecular son mayormente favorecidas: la anilina tiende a homoacoplarse cuando el bromobenceno presenta un grupo electrodonador.

Por otra parte, cuando el sustituyente en el bromobenceno es un grupo electroattractor, el cual generalmente disminuye la fortaleza del enlace C-Br, a causa de que el sustituyente retira densidad electrónica del anillo aromático, se esperaría un aumento en la velocidad de la adición oxidativa del haluro de arilo. No obstante, se observa que esto no ocurre en los resultados mostrados en las evaluaciones 9 y 10 de la tabla 3.1, incluso el rendimiento disminuye, aun cuando se utiliza un grupo que es mayormente electroattractor como el nitro. Esto se puede asociar a que los macrociclos derivados de calix[n]arenos con grupos nitrogenados han presentado una selectividad elevada hacia enlaces dobles N=O y N=C, funcionando como receptores hacia este tipo de sustituyentes, formando puentes de hidrógeno con sustratos que presenten este tipo de sustituyentes,³² lo cual impide que la anilina ingrese a la cavidad, puesto que está saturada de los sustratos halogenados, evitando así que se lleve a cabo el proceso catalítico.

En visto de que al utilizar bromobenceno (sin grupos sustituyentes) y anilina como sustratos se obtienen los mejores resultados del producto de acoplamiento, se realizó la prueba de la gota de mercurio utilizando a esos reactivos bajo las condiciones estándar de evaluación. Se observa que la reacción procede obteniendo un rendimiento de 44 % del producto de acoplamiento, es decir, el rendimiento disminuye en un 6 %, por lo que es posible establecer que el mecanismo de formación de enlaces C-N es a través de catálisis homogénea, debido a que si existiera la generación de nanopartículas en el medio de reacción, el mercurio añadido formaría una amalgama con dichas entidades y la reacción disminuiría en un aproximado al 20 % y bien no procedería.⁵⁶

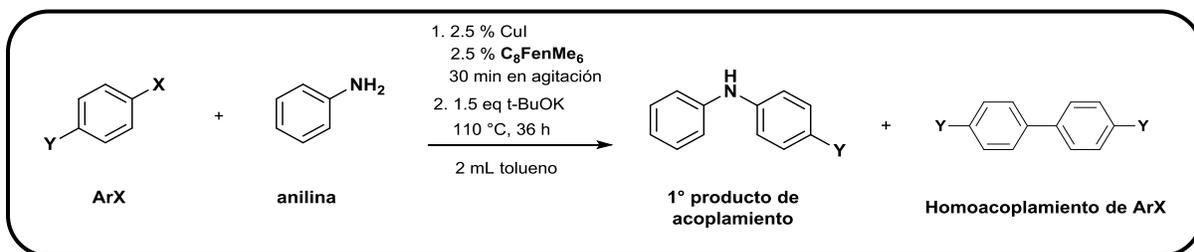
Para evitar el homoacoplamiento de los sustratos se realizó la evaluación del supramolecular **C₈Fen** utilizando una fuente de nitrógeno más reactiva como la δ -valerolactama, que presenta un grupo carbonilo adyacente al nitrógeno, llevando a cabo la reacción bajo las condiciones experimentales que se observan en el esquema 3.10. El resultado es el producto de acoplamiento con un rendimiento del 50 %, en esta evaluación no se observó el homoacoplamiento de la δ -valerolactama ni la formación de oligómeros derivados de la amina: no obstante se aprecia el homoacoplamiento del bromobenceno con un rendimiento menor al 10 %.



Esquema 3.10 Formación de enlaces C-N utilizando δ -valerolactama como fuente de nitrógeno.

Se establece entonces que el sistema **[Cu(C₈Fen)I]** es activo frente a la formación de enlaces C-N utilizando δ -valerolactama como fuente de nitrógeno, siendo esta reacción catalítica más limpia que al utilizar anilina, debido a que presenta menores subproductos de reacción, representando así una alternativa para continuar con las evaluaciones de formación de enlaces C-N utilizando el sistema macrociclo **C₈Fen**.

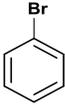
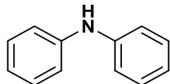
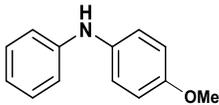
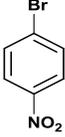
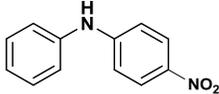
Por otra parte, se realizó la evaluación catalítica del sistema supramolecular metilado **[Cu(C₈FenMe₆)I]** frente a la formación de enlaces C-N, siguiendo las condiciones experimentales de la reacción modelo mostradas en el esquema 3.11 ya que así se obtuvieron los mejores resultados del producto de acoplamiento con el macrociclo **C₈Fen** y el objetivo es comparar la actividad catalítica con la ausencia de los grupos hidroxilo. En la tabla 3.2 se muestran los resultados de tales evaluaciones. Como resultado representativo de la reacción modelo se ha obtenido un rendimiento del 73 % del producto de acoplamiento, obteniendo además un rendimiento del 12 % del subproducto de homoacoplamiento del halogenuro de arilo, durante esta evaluación no se ha observado la formación del oligómero de la anilina ni el homoacoplamiento de la misma.



Esquema 3.11. Condiciones generales de la reacción modelo para la formación de enlaces C-N utilizando **C₈FenMe₆** como sistema supramolecular.

De esta forma se comprueba la influencia de los grupos hidroxilo en la formación de los subproductos azobenceno y oligómero de la amina, debido a que cuando se sustituye estos grupos que pueden participar en procesos de ácido-base o procesos de óxido-reducción no se observa la formación de tales compuestos.

Tabla 3.2. Rendimiento (R %) de los productos obtenidos en la reacción modelo para la formación de enlaces C-N utilizando el macrociclo C_8FenMe_6 como sistema supramolecular.

Evaluación	ArX	1° producto de acoplamiento (R %)	B 1° producto de acoplamiento (R %)
1		 73 %	12 %
	bromobenceno		
2		 56 %	10 %
	<i>p</i> -metoxibromobenceno		
3		 83 %	---
	<i>p</i> -nitrobromobenceno		

Ahora bien, cuando el bromobenceno presenta como sustituyente un grupo electrodonador como un grupo metoxilo, se obtiene como resultado una disminución en el rendimiento del producto de acoplamiento, tal como se muestra en la evaluación 2, debido a que como se mencionó anteriormente la adición oxidativa no está favorecida. Por otra parte, cuando el sustituyente en el bromobenceno es un grupo electroattractor, como un grupo nitro como se observa en la evaluación 3, el rendimiento aumenta puesto que en este caso la adición oxidativa si está favorecida. En ambos casos no se observa el

homoacoplamiento de la anilina ni la formación de su oligómero como reacciones secundarias.

A través de estos resultados y bajo estas condiciones experimentales se establece que el macrociclo supramolecular metilado **C₈FenMe₆** es más reactivo y más selectivo a la formación de enlaces C-N que el macrociclo con grupos hidroxilo **C₈Fen**. Esto se asocia principalmente a la ausencia de grupos hidroxilo en el sistema **C₈FenMe₆**, debido a que el macrociclo no participa en equilibrios ácido-base ni procesos de oxidación-reducción, como sí lo hace el sistema **C₈Fen**, resaltando que se utiliza t-BuOK en la reacción. Se puede establecer que el macrociclo **C₈FenMe₆** posee una cavidad hidrofóbica con características químicas mejor definidas, ya que no entrará en reacciones ácido-base con t-BuOK. Esto debe resultar en un complejo metálico de Cu(I) más estable, lo cual se refleja en el espectro de EPR del complejo que forma con Cu(I) (A.20). En dicho espectro el complejo **[Cu(C₈FenMe₆)I]** es silencioso, mientras que el complejo del macrociclo con grupos hidroxilo **[Cu(C₈FenMe₆)I]** si presenta una ligera señal de Cu(II); de ello se infiere que el macrociclo **C₈FenMe₆** forma un compuesto más estable con el Cu(I) debido a que evita su oxidación. La mayor presencia de la especie de Cu(I) al utilizar el macrociclo metilado **C₈FenMe₆** es lo que promueve el proceso catalítico y por tanto un aumento en el rendimiento del producto de acoplamiento. No obstante, es necesario una evaluación catalítica más amplia frente a diferentes derivados de bromobenceno para confirmar lo anterior.

Capítulo 4. Desarrollo experimental

Capítulo 4. Desarrollo experimental

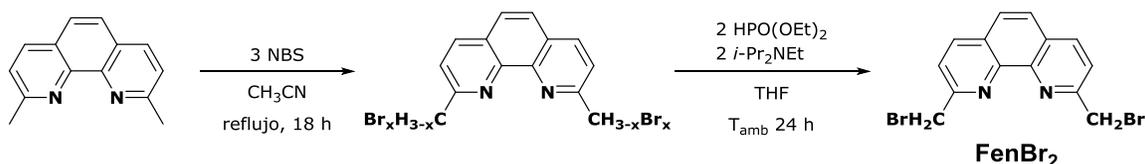
4.1. Materiales y equipos

Los reactivos utilizados fueron adquiridos de diferentes fuentes comerciales y se utilizaron sin un tratamiento previo, a excepción de la anilina que fue destilada a presión reducida. Los reactivos sensibles al oxígeno y agua fueron manipulados bajo la línea doble de vacío/nitrógeno (pureza > 99.998 %, Praxair,) y en una caja de guantes en condiciones controladas (< 1 ppm de O₂ y de H₂O). Los disolventes utilizados fueron adquiridos grado reactivo, fueron secados y desoxigenados utilizando métodos convencionales descritos en la literatura.⁵⁷

Los experimentos de RMN se realizaron a temperatura ambiente en un espectrómetro de 300 MHz JEOL Eclipse 300, los desplazamientos químicos fueron referenciados a las señales residuales del disolvente deuterado empleado. La espectroscopía de infrarrojo se llevó a cabo con un espectrofotómetro Bruker Tensor 27 entre 4000 y 400 cm⁻¹ como pastillas de KBr. Los puntos de fusión fueron determinados mediante un aparato Electrothermal Mel-Temp, sin realizar correcciones. Los análisis de espectrometría de masas se obtuvieron en un espectrómetro de masas JEOL JMS-SX-102A con una matriz de alcohol nitrobenzílico para los espectros de masas FAB. Para los espectros de masas DART se utilizó un espectrómetro JEOL Te AccuTOF JMS-T100LC. Los análisis de cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas se realizaron en un equipo Agilent 5975C, equipado con una columna capilar de 30 m DB-5MS (diámetro interno 0.32 mm), usando helio como gas acarreador, se utilizó un método de calentamiento inicial de la columna de 40 °C durante 8 min, posteriormente se elevó la temperatura con una rapidez de 20 °C/min hasta llegar a 240 °C en 20 min, finalmente la temperatura se mantuvo en 240 °C durante 12 min. Los estudios de análisis elemental por combustión se realizaron en un analizador elemental, marca Vario Micro, modelo Cube, en el Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable (CCIQS).

Las evaluaciones catalíticas fueron realizadas en matraces Schlenk, monitoreadas a través de cromatografía de capa fina empleando gel de sílice GF-254 Merck y fueron reveladas bajo luz UV-Vis de onda corta (254 nm), a continuación, el crudo de reacción se expuesto al aire y los productos fueron separados por cromatografía en columna utilizando alúmina básica 90 marca Macherey-Nagel como fase estacionaria y como fase móvil hexano-diclorometano a diferentes relaciones.

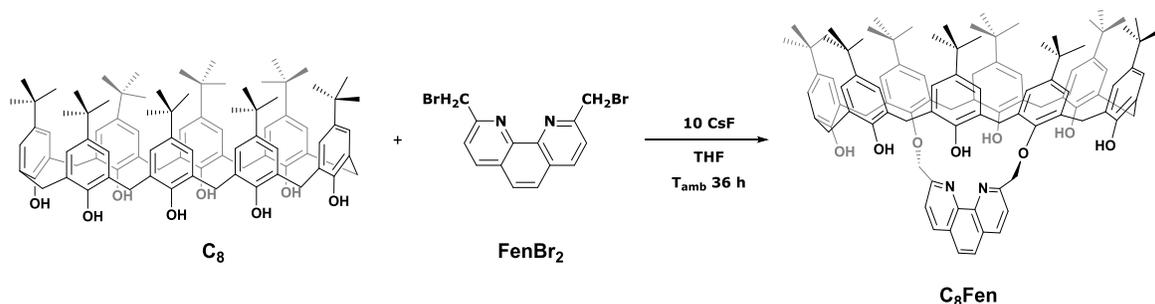
4.2. Síntesis de 2,9-bis(bromometil)-1,10-fenantrolina (**FenBr₂**)



Esquema 4.1. Síntesis de 2,9-bis(bromometil)-1,10-fenantrolina (FenBr₂**).**

La síntesis del compuesto 2,9-bis(bromometil)-1,10-fenantrolina (**FenBr₂**) se realizó optimizando el procedimiento descrito en la literatura.⁴⁵ Se pesaron 0.88 g (4.17 mmol) de 2,9-dimetil-1,10-fenantrolina (99 %) y se disolvieron en 30 mL de acetonitrilo. Se agregaron bajo agitación 2.23 g (12.52 mmol) de *N*-bromosuccinimida (NBS) recristalizada⁵⁸; a continuación, se elevó la temperatura del sistema a reflujo y mantuvo constante durante 18 h. Posteriormente, se evaporó el disolvente a presión reducida, la mezcla sólida resultante se disolvió en éter etílico seguido de una filtración al vacío, realizando lavados al sólido con 50 mL de una disolución acuosa de bicarbonato de sodio saturada. El producto sólido se disolvió en 40 mL de THF y se mantuvo a 0 °C, en seguida se añadieron 1.1 mL (8.34 mmol) de dietilfosfito (98 %) y 1.5 mL (8.34 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina (99 %). A continuación, se mantuvo el sistema en agitación y a temperatura ambiente durante 24 h. Posteriormente se evaporó el disolvente bajo presión reducida obteniendo una mezcla sólida café oscuro. Se realizó la purificación del producto a través de cromatografía en columna utilizando diclorometano como eluyente y gel de sílice como fase estacionaria, finalmente el sólido fue lavado con hexano. El producto obtenido fue un sólido color naranja con una masa de 0.49 g (1.34 mmol, 32 %), p.f. descompone a T > 110 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.26 (d, J = 8.34 Hz, 2 H, Ar_{Fen(c)}), 7.92 (d, J = 8.33 Hz, 2 H, Ar_{Fen(a)}), 7.82 (d, J = 7.80, 2H, Ar_{Fen(b)}), 7.26 (s, 3 H, CDCl₃), 4.97 (s, 4 H, CH₂Fen). DART-MS (*m/z*) = 367 [**FenBr₂H**]⁺.

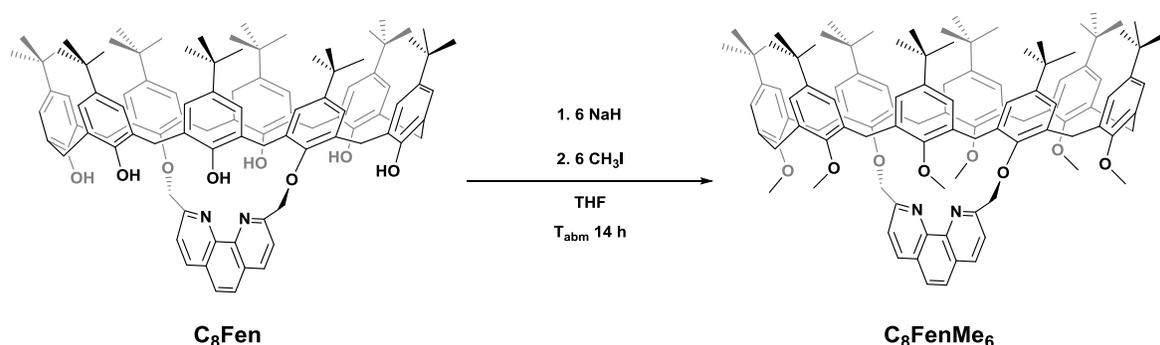
4.3. Síntesis de 1,5-(2,9-dimetil-1,10-fenantroil)-*p*-ter-butilcalix[8]areno (C_8Fen)



Esquema 4.2. Síntesis de 1,5-(2,9-dimetil-1,10-fenantroil)-*p*-ter-butilcalix[8]areno (C_8Fen).

Se realizó la síntesis del compuesto 1,5-(2,9-dimetil-1,10-fenantroil)-*p*-ter-butilcalix[8]areno (C_8Fen) siguiendo el procedimiento descrito en la literatura.⁴⁵ Se pesaron 0.80 g (0.62 mmol) de C_8 (99 %) y 0.94 g (6.20 mmol) de fluoruro de cesio (99 %) en un matraz bola, se elevó la temperatura del sistema a 120 °C durante 2 h. Se enfrió el sistema a temperatura ambiente y se añadieron 15 mL de THF obteniendo una suspensión color blanca, a continuación, se elevó la temperatura del sistema a 50 °C durante 12 h. La suspensión se tornó amarillo claro, se agregaron bajo agitación 0.28 g (0.73 mmol) de $FenBr_2$ sintetizado previamente, manteniendo la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 36 h. Posteriormente, se evaporó el disolvente a presión reducida, el sólido se disolvió en 10 mL de una mezcla cloroformo/tolueno (10:1) seguido de una filtración rápida, dejando evaporar el disolvente de forma lenta. El sólido obtenido se lavó con 15 mL de ácido clorhídrico 0.1 N y con 15 mL de diclorometano. Finalmente se neutralizó el exceso de ácido con 50 mL de una disolución saturada de bicarbonato de sodio, lavando el producto final con 20 mL de diclorometano. Se obtuvo un sólido color naranja con una masa de 0.78 g (0.52 mmol, 86 %), p.f. > 245 °C. RMN 1H (300 MHz, $C_2D_2Cl_4$) δ (ppm) = 9.48 (s, 8 H, OH_{calix}), 8.39 (d, $J = 8.27$ Hz, 2 H, $Ar_{Fen(c)}$), 7.78 (m, 2 H, $Ar_{Fen(a)}$), 7.24 (s, 2 H, $Ar_{Fen(b)}$), 7.18 (m, 16 H, Ar_{Calix}), 5.26 (s, 4 H, CH_{2Fen}), 4.28 (d, $J = 12.9$, 8 H, CH_{2exo}), 3.50 (d, $J = 12.9$, 8 H, CH_{2endo}), 1.25 (m, 48 H, $t-Bu_{calix}$), 1.17 (m, 24 H, $t-Bu_{Fen}$). IR (KBr): $\nu = 3315$ (OH), 3047 (C=C), 2958 (CH_3 y CH_2), 2868 (CH_3 y CH_2) y 1482 (Ar). FAB-MS (m/z) = 1502 [C_8FenH] $^+$.

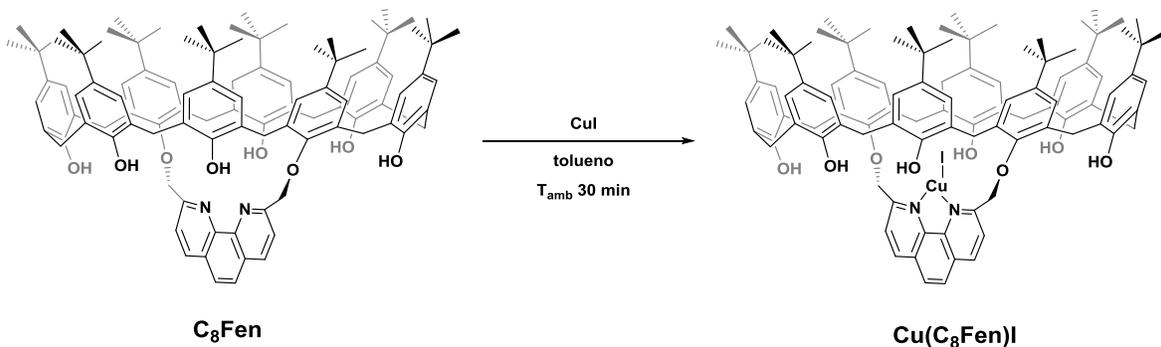
4.4. Síntesis de 1,5-(2,9-dimetil-1,10-fenantroil)-2,3,4,6,7,8-hexametil-*p*-ter-butilcalix[8]areno (C_8FenMe_6)



Esquema 4.3. Síntesis de 1,5-(2,9-dimetil-1,10-fenantroil)-2,3,4,6,7,8-hexametil-*p*-ter-butilcalix[8]areno (C_8FenMe_6).

Se realizó la síntesis del compuesto 1,5-(2,9-dimetil-1,10-fenantroil)-2,3,4,6,7,8-hexametil-*p*-ter-butilcalix[8]areno (C_8FenMe_6) utilizando 500 mg (0.33 mmol) de C_8Fen y 52 mg (2.17 mmol) de hidruro de sodio (60 %) en un matraz bola de 50 mL utilizando 10 mL de THF a 0 °C bajo agitación constante durante 1 h, observando un cambio de coloración en la mezcla de reacción de naranja a amarillo. Se añadieron 312 mg (2.17 mmol) de yoduro de metilo (99 %) y se mantuvo el sistema en agitación a temperatura ambiente durante 12 h, se observó la formación de un precipitado blanco en la disolución amarilla. Se evaporó el disolvente y se realizó la extracción del producto con una mezcla diclorometano/agua, se secó la fase orgánica con carbonato de calcio, se realizó una filtración rápida, se evaporó el disolvente y se obtuvo un sólido color amarillo. Se realizó la purificación del producto a través de cromatografía en columna utilizando diclorometano como eluyente y gel de sílice como fase estacionaria, el sólido obtenido fue lavado con hexano. Se obtuvo un sólido cristalino de color amarillo con una masa de 240 mg (0.15 mmol, 45 %), p.f. > 210 °C. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 8.32 (m, 3 H, $Ar_{Fen(c)}$), 7.75 (m, 2 H, $Ar_{Fen(a)}$), 7.30 (m, 4 H, $H_{Fen(b)}$ y Ar_{calix}), 7.18 (m, 5 H, Ar_{calix}), 6.81 (m, 4 H, Ar_{calix}), 6.72 (m, 4 H, Ar_{calix}), 5.30 (s, 1 H, CH_{2Fen}), 4.57 (s, 2 H, CH_{2Fen}), 4.52 (m, 5 H, CH_{2exo} y CH_{2Fen}), 4.21 (d, $J = 16$ Hz, 4 H, CH_{2exo}), 3.75 (m, 4H, CH_{2exo}), 3.53 (m, 2 H, CH_{2endo}), 3.50 (m, 6 H, CH_{3ext}), 3.46 (m, 2 H, CH_{2endo}), 3.44 (s, 12 H, CH_{3int}), 1.40 (s, 18 H, $t-Bu_{ext}$), 1.34 (s, 18 H, $t-Bu_{Fen}$), 1.00 (s, 36 H, $t-Bu_{int}$). IR (KBr): $\nu = 2955$ (CH_3 y CH_2), 2866 (CH_3 y CH_2) y 1479 (Ar). FAB-MS (m/z) = 1587 [C_8FenMe_6H] $^+$. Análisis elemental para $C_{108}H_{134}N_2O_8 \cdot H_2O \cdot CHCl_3$ calculado: C, 75.87; H, 8.00; N, 1.62, experimental: C, 75.88, H, 7.86, N, 1.43.

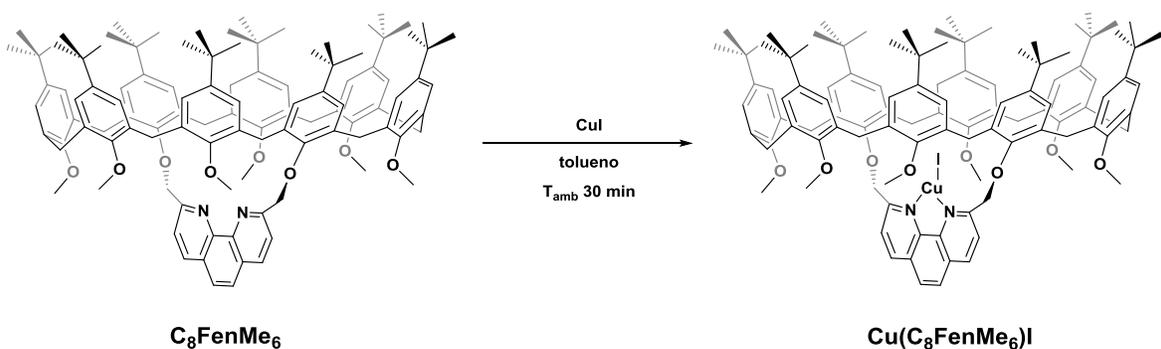
4.5. Síntesis del complejo yoduro de 1,5-(2,9-dimetil-1,10-fenantroil)-*p*-ter-butilcalix[8]areno de cobre(I) (CuC_8Fen).



Esquema 4.4. Síntesis de yoduro de 1,5-(2,9-dimetil-1,10-fenantroil)-*p*-ter-butilcalix[8]areno de cobre(I) [$\text{Cu}(\text{C}_8\text{Fen})\text{I}$].

Se realizó la síntesis del complejo del complejo 1,5-(2,9-dimetil-1,10-fenantroil)-*p*-ter-butilcalix[8]areno de cobre(I) [$\text{Cu}(\text{C}_8\text{Fen})\text{I}$]. En un matraz Schlenk se colocaron 30 mg (0.02 mmol) del ligante C_8Fen y se agregaron 4 mg (0.02 mmol) de yoduro de cobre(I), se disolvieron en 2 mL de tolueno y se mantuvo la mezcla en agitación durante 30 min a temperatura ambiente, la mezcla de reacción cambió de color de naranja a rojo, se evaporó el disolvente y se obtiene un sólido rojo con un masa 32 mg (0.019 mmol, 95 %), p. f. = > 250 °C. RMN ^1H (300 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$) δ (ppm) = 9.44 (s, 8 H, OH_{calix}), 7.61 (m, 6 H, Ar_{Fen}), 7.14 (m, 16 H, Ar_{Calix}), 5.19 (s, 4 H, CH_2^{Fen}), 4.30 (m, 8 H, CH_2^{exo}), 3.48 (m, 8 H, $\text{CH}_2^{\text{endo}}$), 1.01 (m, 74 H, *t*- Bu_{calix}), FAB-MS (m/z) = 1564 [$\text{Cu}(\text{C}_8\text{Fen})$] $^+$.

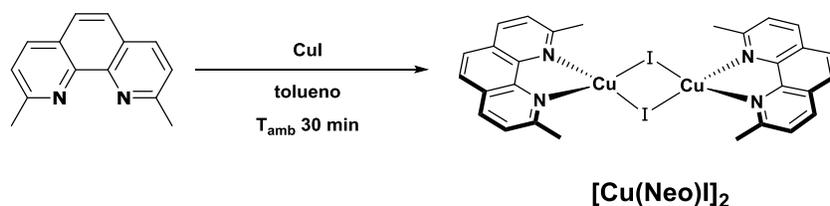
4.6. Síntesis del complejo yoduro de 1,5-(2,9-dimetil-1,10-fenantroil)-2,3,4,6,7,8-hexametil-*p*-ter-butilcalix[8]areno de cobre(I) [$\text{Cu}(\text{C}_8\text{FenMe}_6)\text{I}$]



Esquema 4.5. Síntesis del complejo yoduro de 1,5-(2,9-dimetil-1,10-fenantroil)-2,3,4,6,7,8-hexametil-*p*-ter-butilcalix[8]areno de cobre(I) [$\text{Cu}(\text{C}_8\text{FenMe}_6)\text{I}$].

Se realizó la síntesis del complejo del complejo 1,5-(2,9-dimetil-1,10-fenantroil)-2,3,4,6,7,8-hexametil-p-ter-butilcalix[8]areno de cobre(I) [**Cu(C₈FenMe₆)I**]. En un matraz Schlenk se colocaron 30.0 mg (0.018 mmol) del ligante **C₈FenMe₆** y se agregaron 3.5 mg (0.018 mmol) de yoduro de cobre(I), se disolvieron en 2 mL de tolueno y se mantuvo la mezcla en agitación durante 30 min a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente y se obtiene un sólido rojo oscuro con un masa 30 mg (0.016 mmol, 92 %), p. f. = > 230 °C. ¹H RMN (300 MHz, tolueno-d₈): δ (ppm) = 8.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, Ar_{Fen}), 8.18 (d, 1 H, Ar_{Fen}), 7.68 (m, 1 H, Ar_{Fen}), 7.62 (m, 1 H, Ar_{Fen}), 7.16 (m, 8 H, Ar_{calix}), 7.09 (m, 3 H, Ar_{tolueno}), 7.00 (m, 8 H, Ar_{tolueno}), 6.98 (m, 2 H, Ar_{tolueno}), 5.25 (m, 2 H, CH₂Fen), 4.87 (d, *J* = 16 Hz, 2 H, CH₂exo), 4.73 (m, 2 H, CH₂exo) 4.52 (m, 5 H, CH₂exo y CH₂Fen), 4.21 (d, *J* = 16 Hz, 4 H, CH₂exo), 3.75 (m, 4H, CH₂exo), 4.18 (m, 4 H, CH₂endo), 3.81 (m, 4 H, CH₂endo), 3.59 (s, 9 H, CH₃int), 3.13 (s, 9 H, CH₃ext), 2.09 (s, 3 H, CH₃tolueno), 1.30 (s, 36 H, *t*-Bu_{Fen}), 1.18 (m, 36 H, *t*-Bu_{int}). FAB-MS (*m/z*) = 1649 [**Cu(C₈FenMe₆)**]⁺.

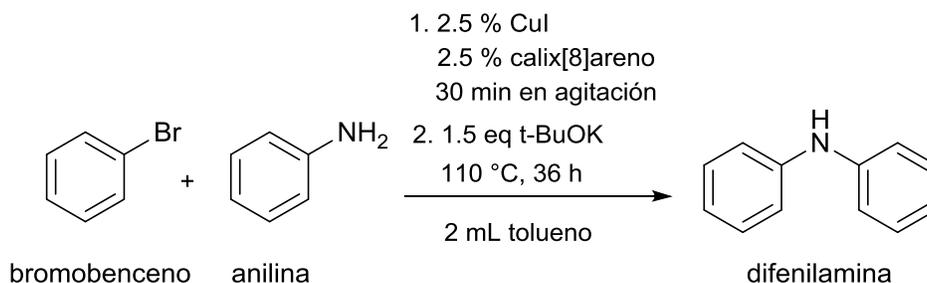
4.7. Síntesis del complejo yoduro de (2,9-dimetil-1,10-fenantrolina) de cobre (I) [**Cu(Neo)I**]₂



Esquema 4.6. Síntesis del complejo yoduro (2,9-dimetil-1,10-fenantrolina) de cobre (I) [**Cu(Neo)I**]₂.

Se realizó la síntesis del complejo yoduro de (2,9-dimetil-1,10-fenantrolina) de cobre (I) [**Cu(Neo)I**]₂. Se pesaron 32 mg (0.15 mmol) de 2,9-dimetil-1,10-fenantrolina (99 %) y 29 mg (0.15 mmol) de yoduro de cobre(I), se añadieron 2 mL de tolueno y se mantuvo la mezcla de reacción a temperatura ambiente en agitación durante 30 min. A continuación, se evaporó el disolvente a presión reducida y el sólido fue lavado con hexano. El producto obtenido es un sólido color rojo oscuro con una masa de 57 mg (0.07 mmol, 47 %), p.f. > 210 °C descompone. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.55 (d, *J* = 7.80 Hz, 2 H, Ar_{Fen(c)}), 8.06 (s, 2 H, Ar_{Fen(a)}), 7.82 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H, Ar_{Fen(b)}), 7.26 (s, 3 H, CDCl₃), 2.45 (s, 6 H, CH₃Fen). DART-MS (*m/z*) = 479 [**Cu(Neo)**]₂⁺.

4.8. Procedimiento general de las evaluaciones catalíticas en la formación de enlaces C-N.



Esquema 4.7. Reacción modelo de la formación de enlaces C-N (calix[8]areno: C_8Fen y C_8FenMe_6).

En un matraz Schlenk de 50 mL se colocaron 1.53 mmol de halogenuro de arilo, 1.53 mmol de amina y una carga de 2.5 % mol del ligante derivado del *p*-terbutilcalix[8]areno (C_8Fen y C_8FenMe_6) y 2.5 % mol de CuI, se suspenden en 2 mL de tolueno, bajo agitación y utilizando un baño de aceite como sistema de calentamiento, se elevó la temperatura a reflujo (110 °C) hasta la conversión total de los reactivos. El sistema de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, la reacción fue detenida agregando al sistema 1 mL de MeOH, se evaporó el disolvente a presión reducida y se realizó la separación de los productos. De la misma manera fueron realizadas las pruebas de caracterización de la reacción (blanco del catalizador $[Cu(Neo)I]_2$ y gota de mercurio).

Capítulo 5. Conclusiones

Capítulo 5. Conclusiones

Se realizó la síntesis y evaluación de los sistemas supramoleculares basados en cavitandos de tipo *p*-ter-butilcalix[8]arenos (**C₈Fen** y **C₈FenMe₆**), empleando Cu(I) como centro metálico exhibiendo en ambos casos actividad catalítica frente a la formación de enlaces C-N. Estos sistemas catalíticos supramoleculares (**C₈Fen** y **C₈FenMe₆**) se sintetizaron a partir del *p*-ter-butilcalix[8]areno (**C₈**), siendo funcionalizado este macrociclo en las posiciones 1 y 5 con el derivado bromado 2,9-bis(bromometil)-1,10-fenantrolina (**FenBr₂**), este fragmento orgánico posee átomos donadores de densidad electrónica que permiten a los cavitandos formados coordinar un centro metálico.

Se establece que el sistema supramolecular [**Cu(C₈Fen)I**] presenta actividad catalítica frente a la formación de enlaces C-N a través de catálisis homogénea, donde el avance de la reacción está limitado por el espacio confinado del macrociclo: el proceso de ingreso a la cavidad es favorecido con sustratos de menor tamaño lo cual genera un mejor rendimiento en el producto de acoplamiento. El macrociclo **C₈Fen** como ligante en procesos catalíticos presenta un rango de sustratos limitado, debido a que el calix[n]areno participa en equilibrios de reconocimiento frente a grupos funcionales, además de equilibrios ácido-base debido a los grupos hidroxilo presentes en el macrociclo; por otra parte, el sistema no es selectivo a la formación de enlaces C-N, puesto que también promueve el homoacoplamiento de los reactivos.

Se realizó la evaluación del desempeño catalítico del complejo [**Cu(C₈Fen)I**] presentando como reacción modelo el acoplamiento entre la anilina y el bromobenceno, obteniendo un rendimiento elevado del producto de acoplamiento, cuando el halogenuro de arilo presenta un grupo electroatractor/electrodonador, aumentando o disminuyendo el rendimiento del producto de acoplamiento, debido a que la adición oxidativa es el paso determinante de la reacción el cual se ve favorecido/desfavorecido al modificar los sustituyentes en el anillo, en este caso no se observan equilibrios de reconocimiento o de ácido-base debido que los grupos hidroxilo fueron metilados. Con lo anterior se demostró la prueba del concepto al utilizar este sistema como catalizador en la formación de enlaces C-N. Estos resultados hacen referencia a la elevada actividad catalítica del sistema [**Cu(C₈FenMe₆)I**], misma que tendrá que ser explorada de forma más amplia en un trabajo sucesivo.

Anexo

Anexo

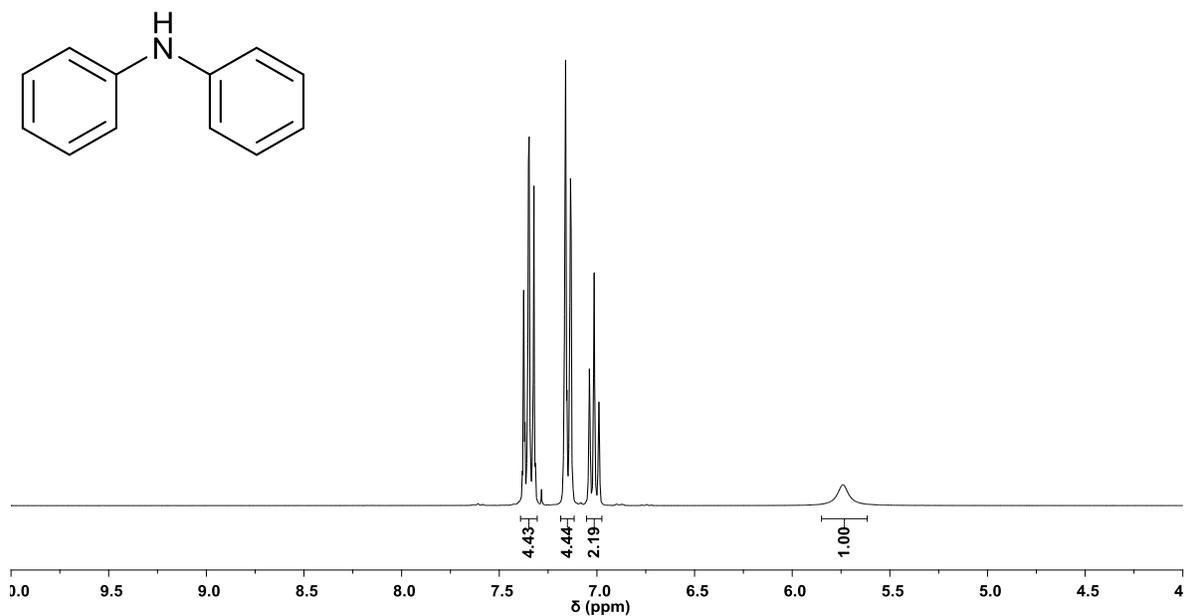


Figura. A.1. Espectro de RMN de ¹H de la difenilamina.

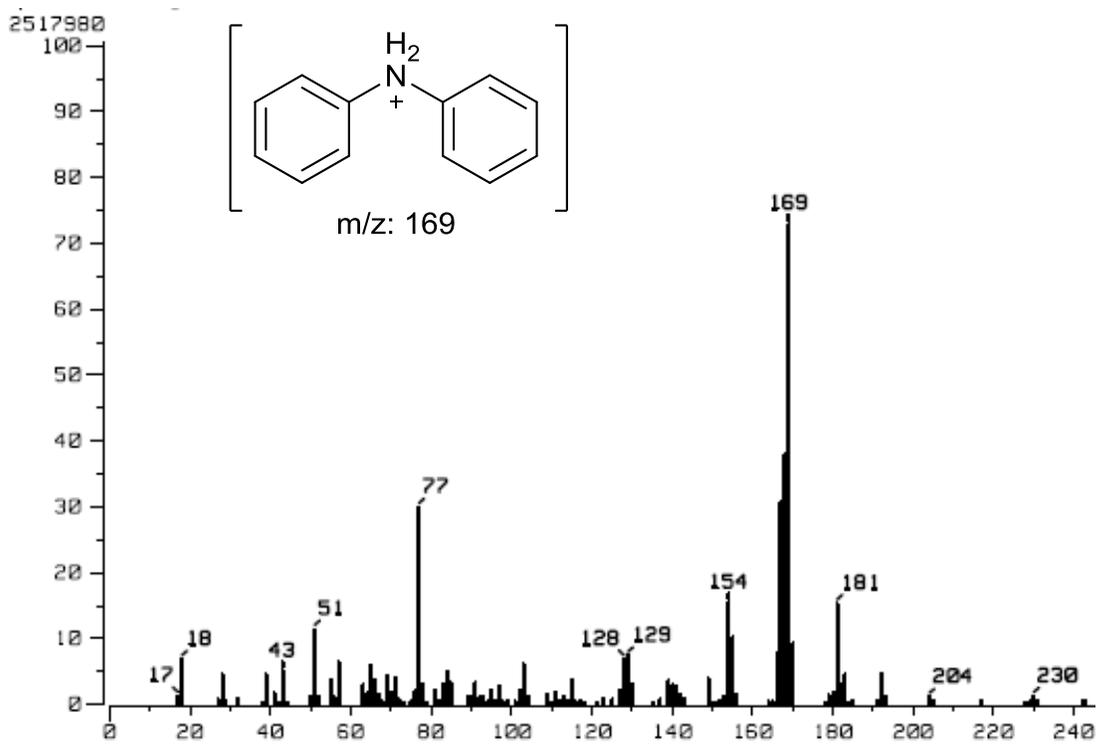


Figura. A.2. Espectro de masas DART de la difenilamina.

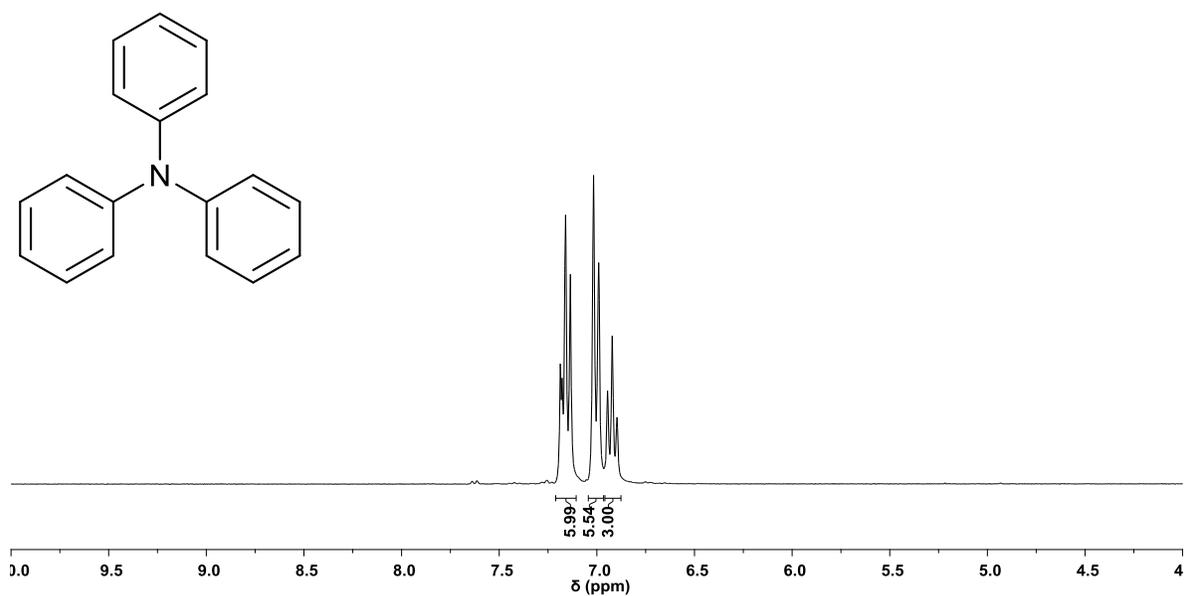


Figura. A.3. Espectro de RMN de ^1H de la difenilamina.

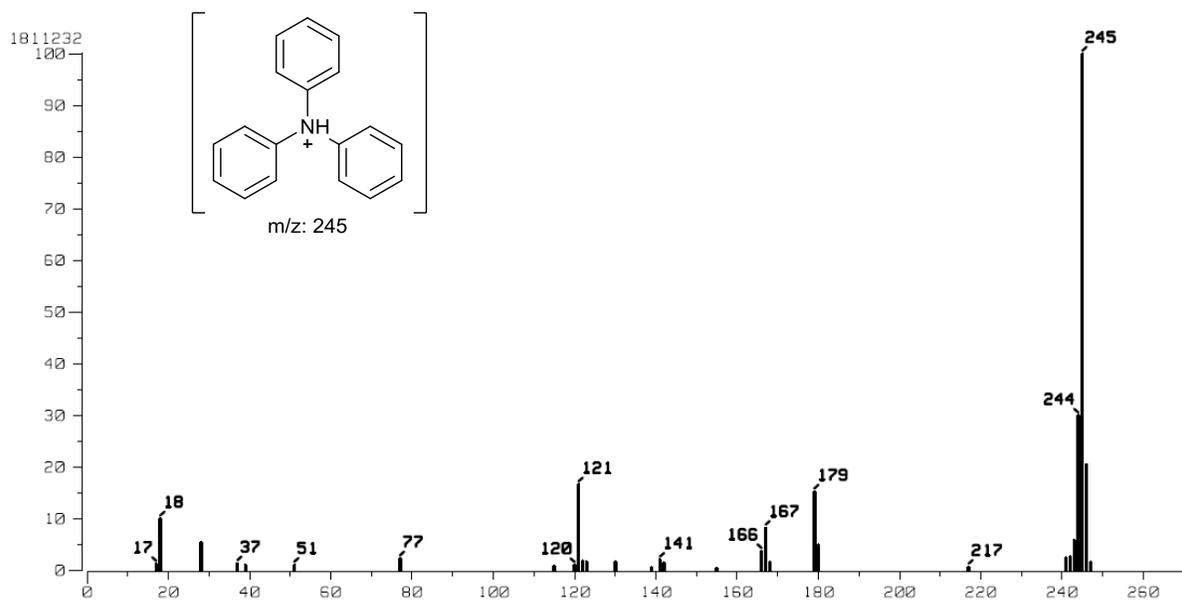


Figura. A.4. Espectro de masas DART de la trifenilamina.

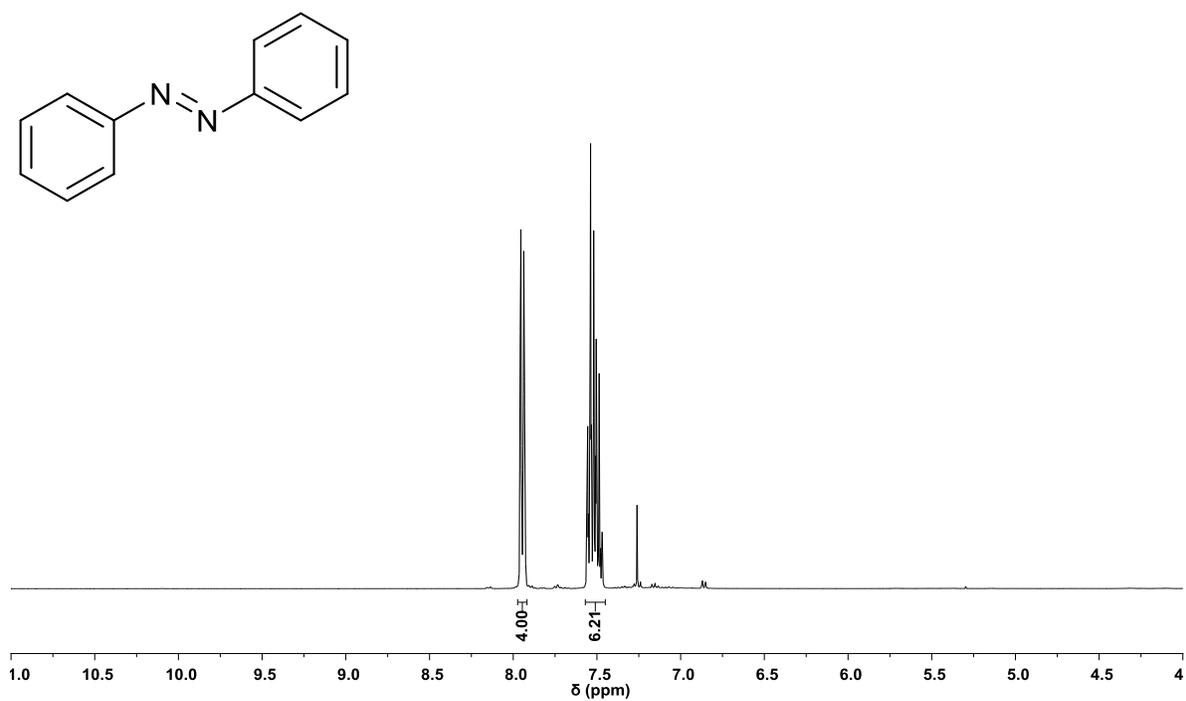


Figura. A.5. Espectro de RMN de ^1H de azobenceno.

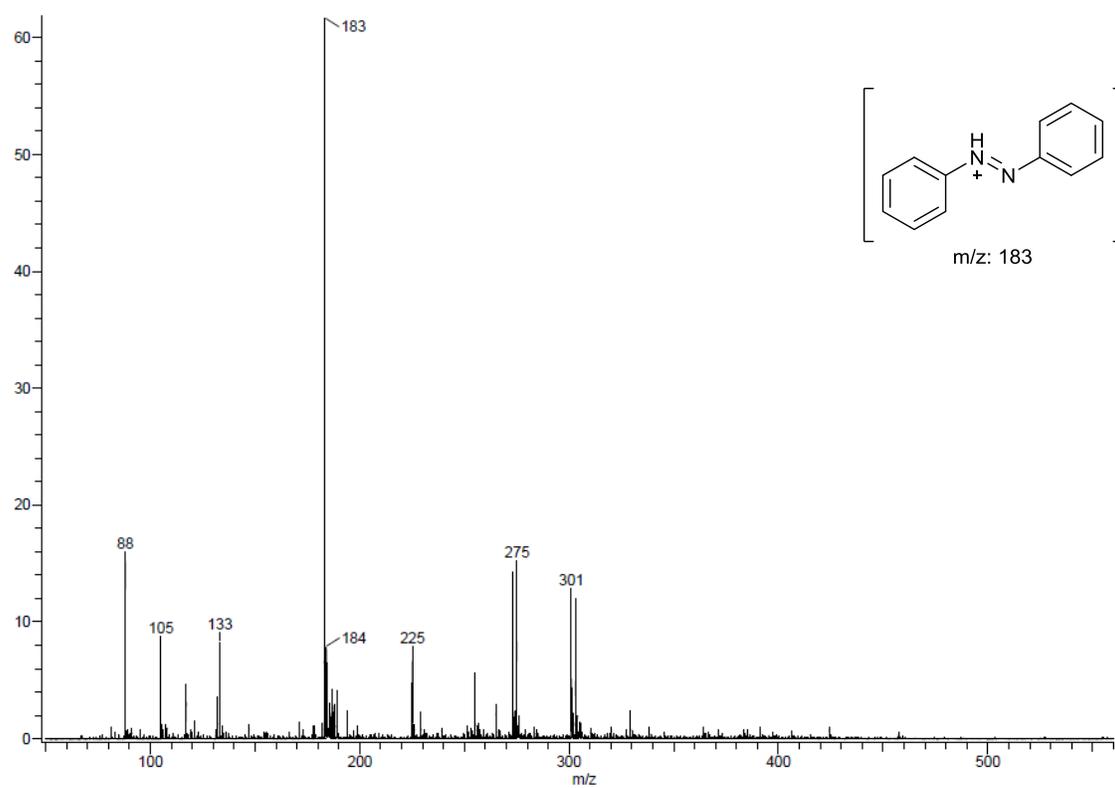


Figura. A.6. Espectro de masas DART de azobenceno.

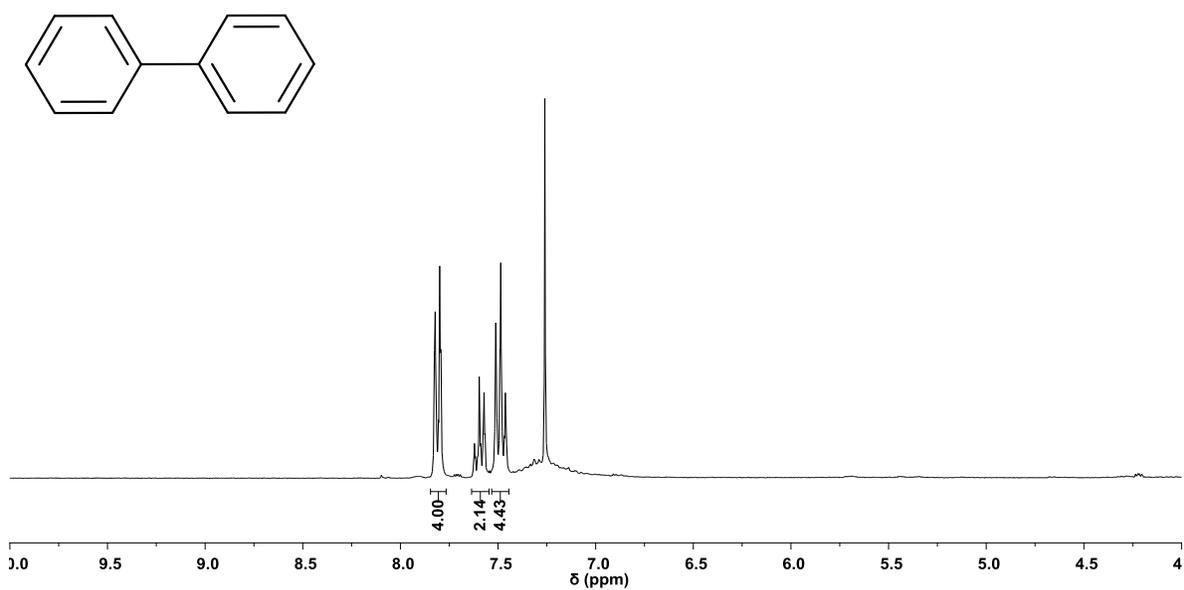


Figura. A.7. Espectro de RMN de ¹H de difenilo.

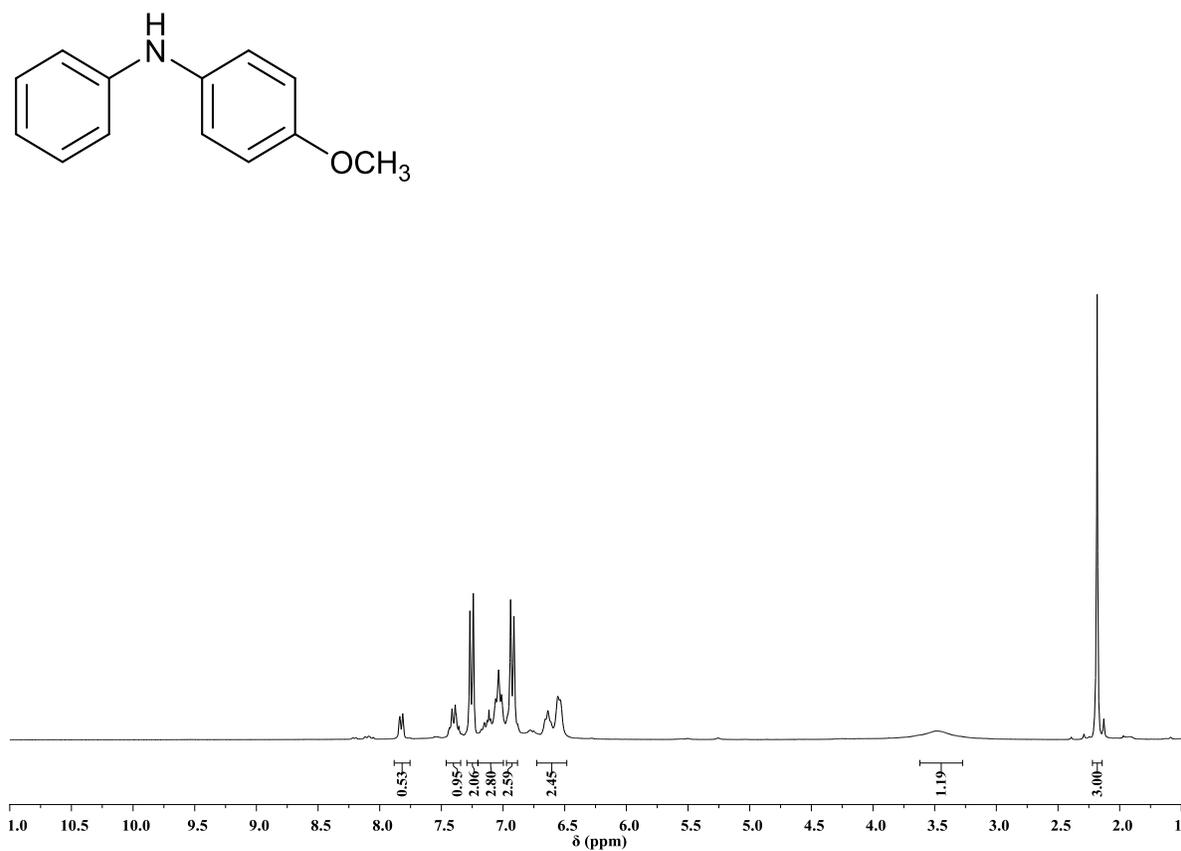


Fig. A.8. Espectro de masas de ¹H de 4-metoxidifenilamina.

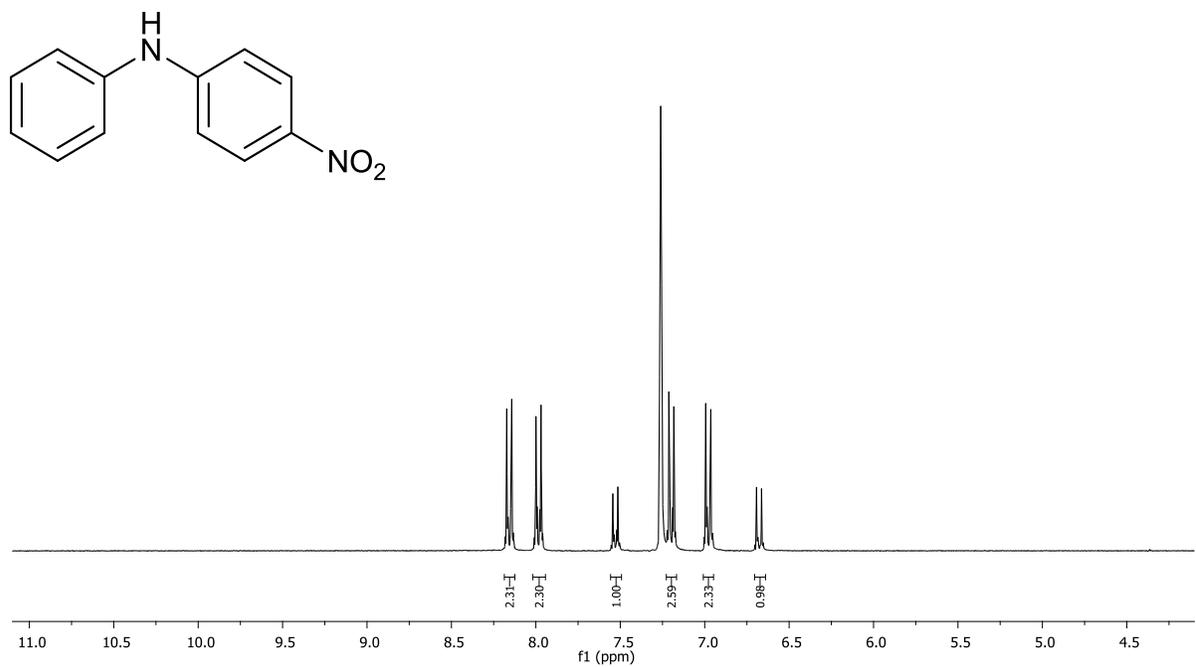


Figura. A.9. Espectro de RMN de ^1H de 4-nitro-difenilamina.

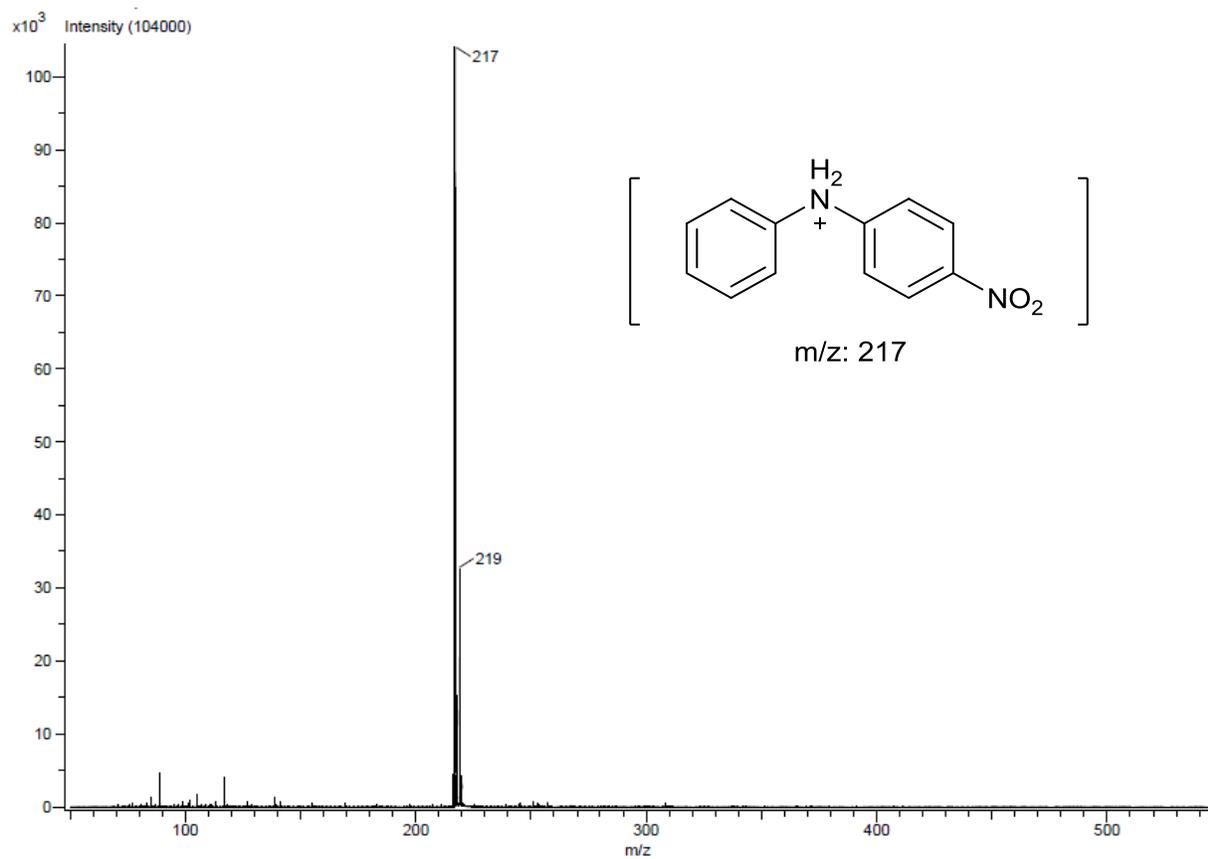


Figura. A.10. Espectro de masas DART de 4-nitro-difenilamina.

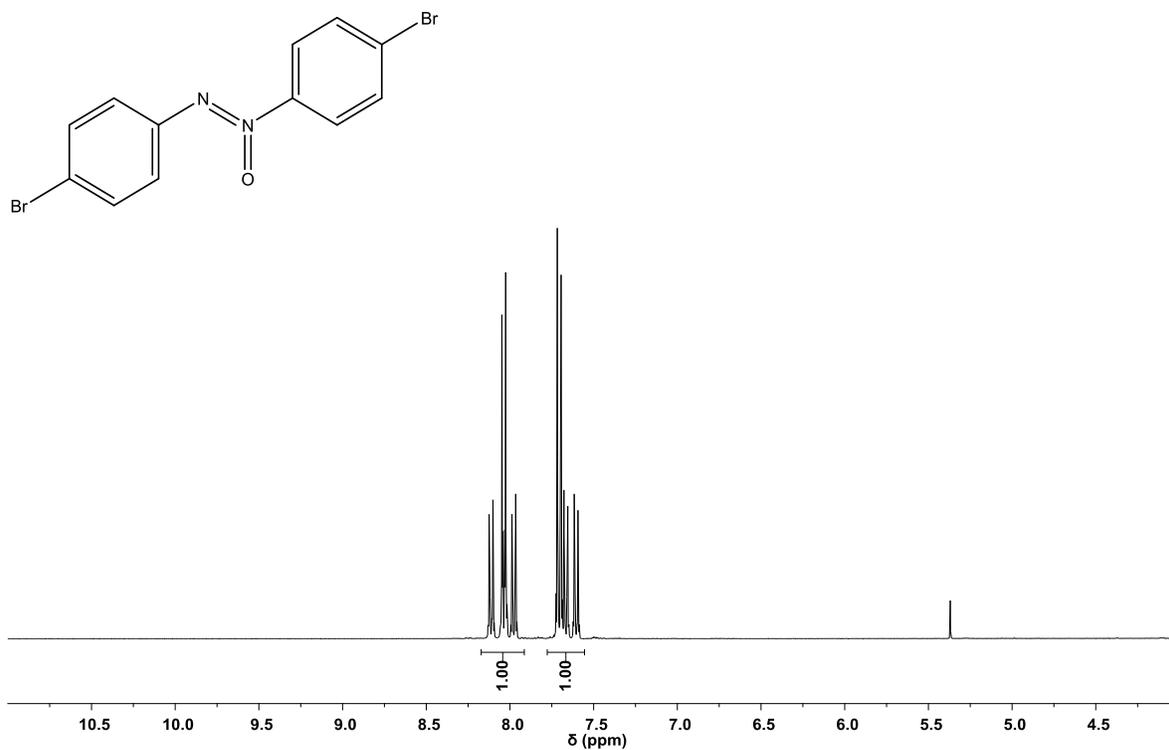


Figura. A.11. Espectro de RMN de ^1H de 4,4'-dibromo(N-oxo)azobenceno.

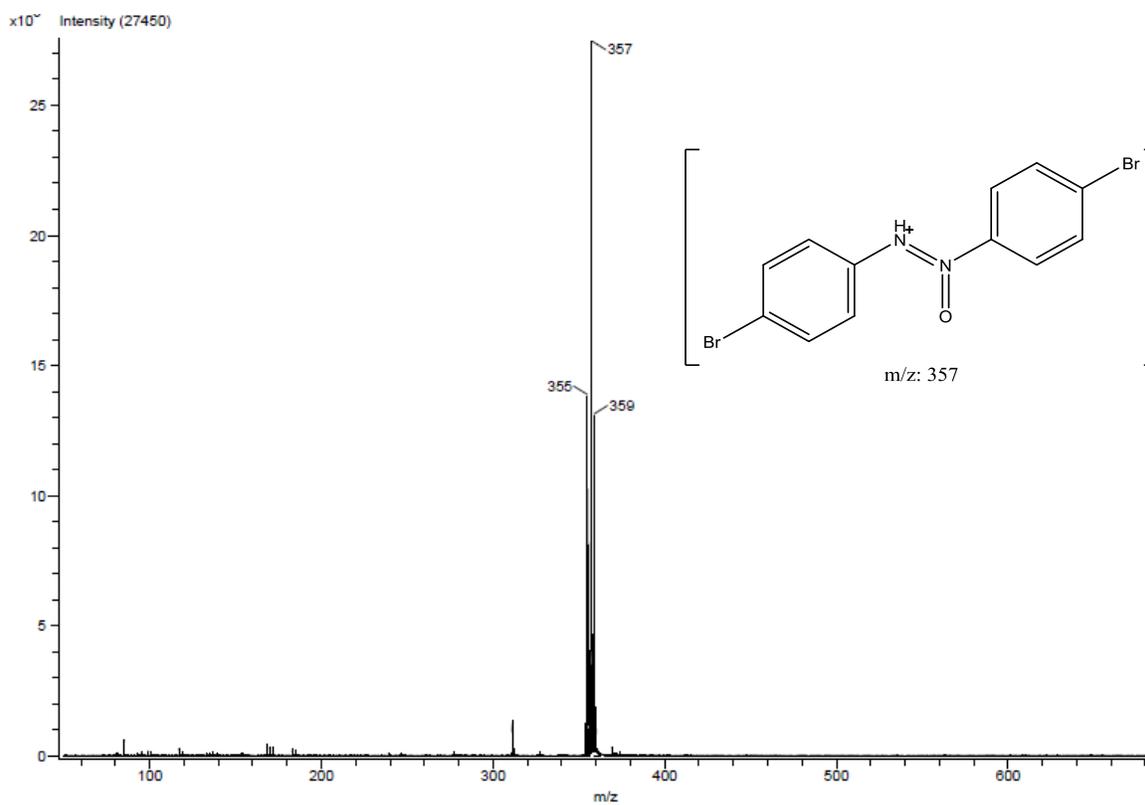


Figura. A.12. Espectro de masas DART de 4,4'-dibromo(N-oxo)azobenceno.

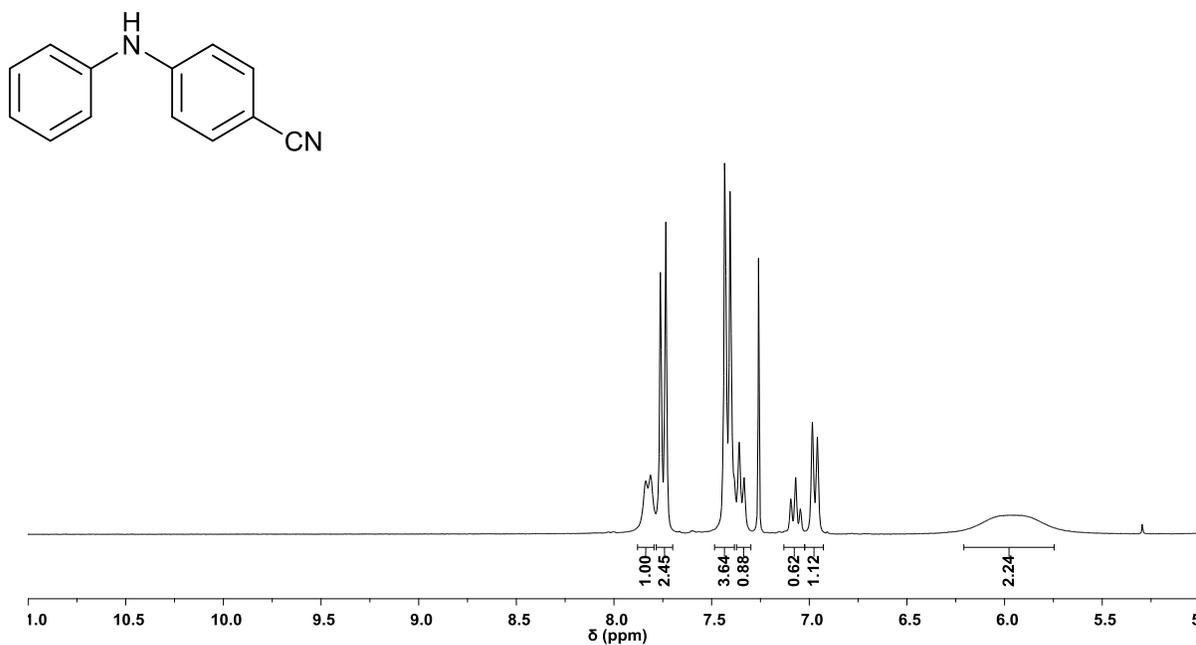


Figura. A.13. Espectro de RMN de ^1H de 4-cianodifenilamina.

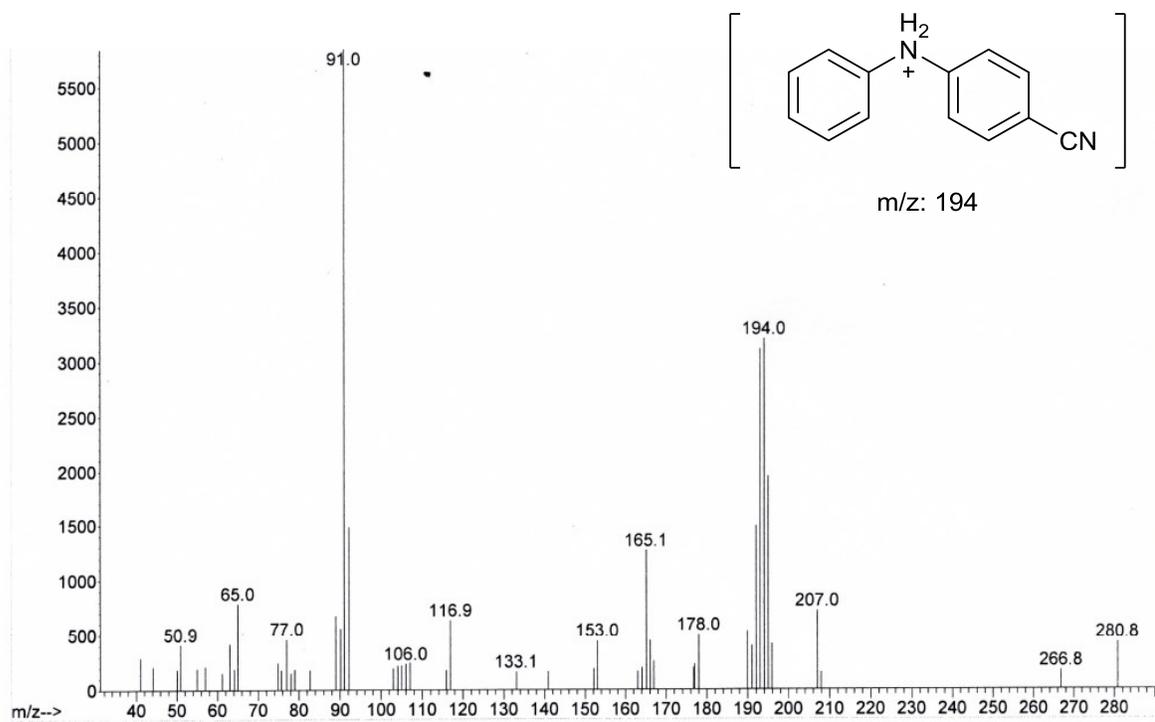


Figura. A.14. Espectro de masas de ^1H de 4-cianodifenilamina.

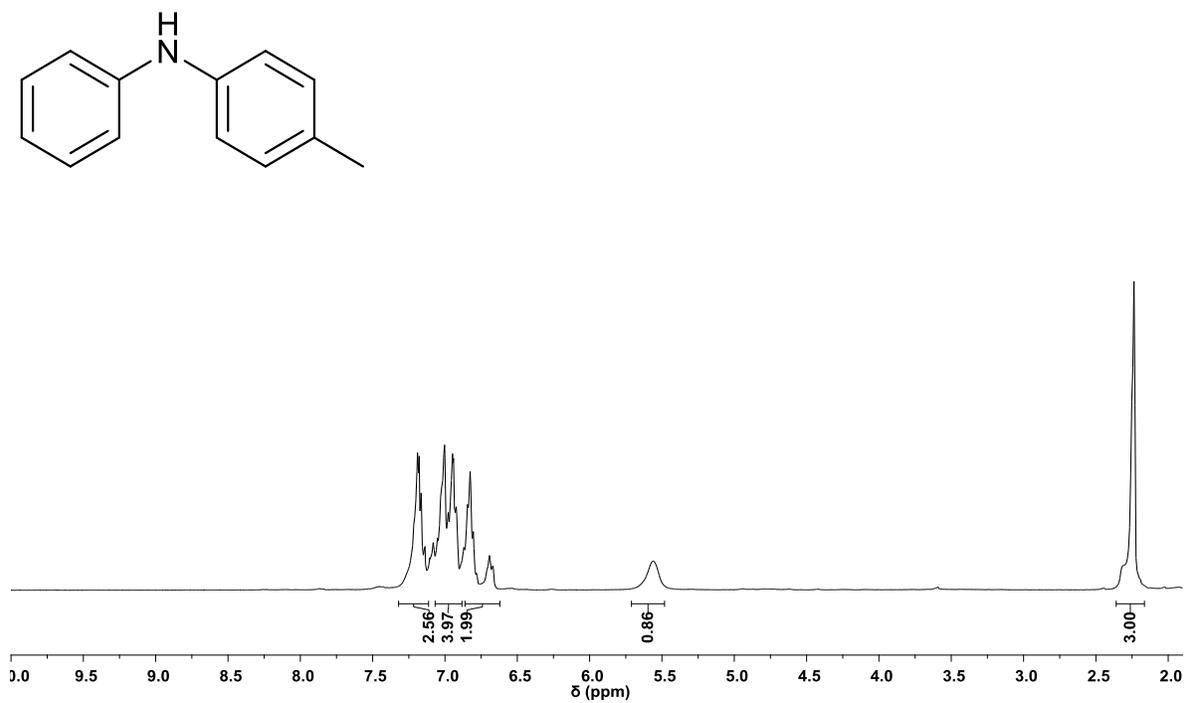


Figura. A.15. Espectro de RMN de ¹H de 4-metildifenilamina.

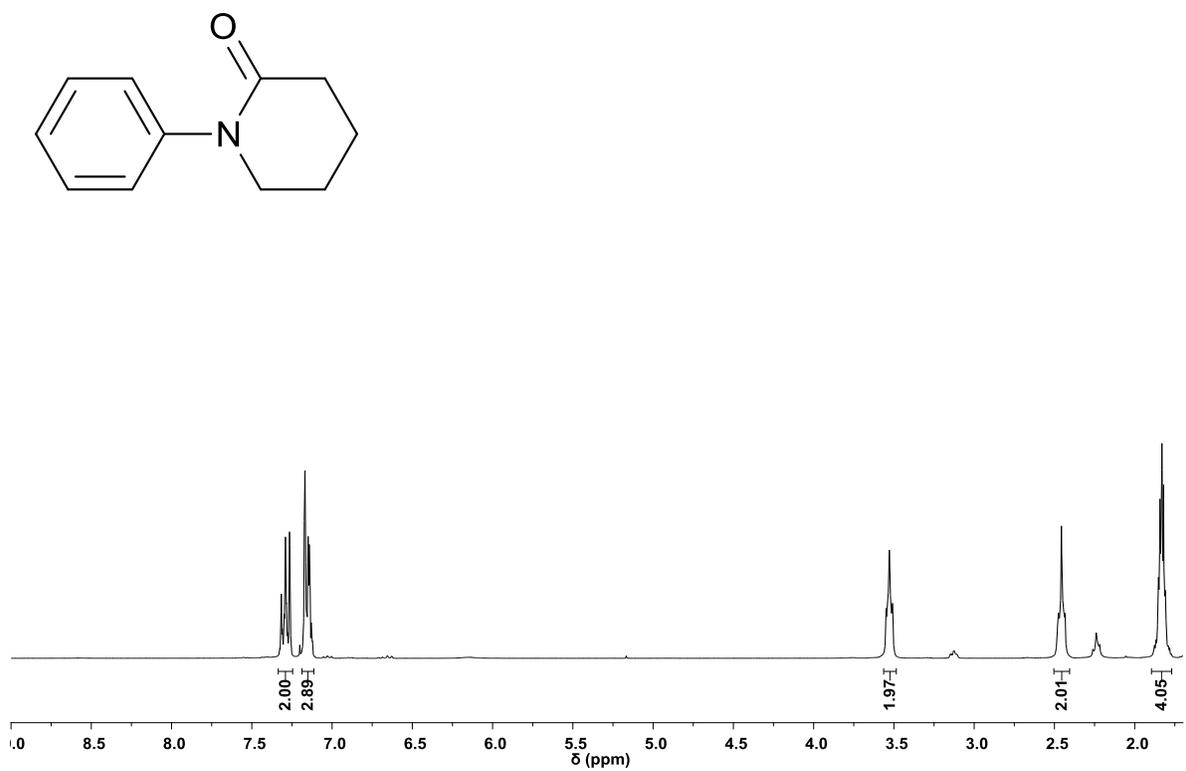


Figura. A.16. Espectro de RMN de ¹H de 1-fenilpiperidin-2-ona.

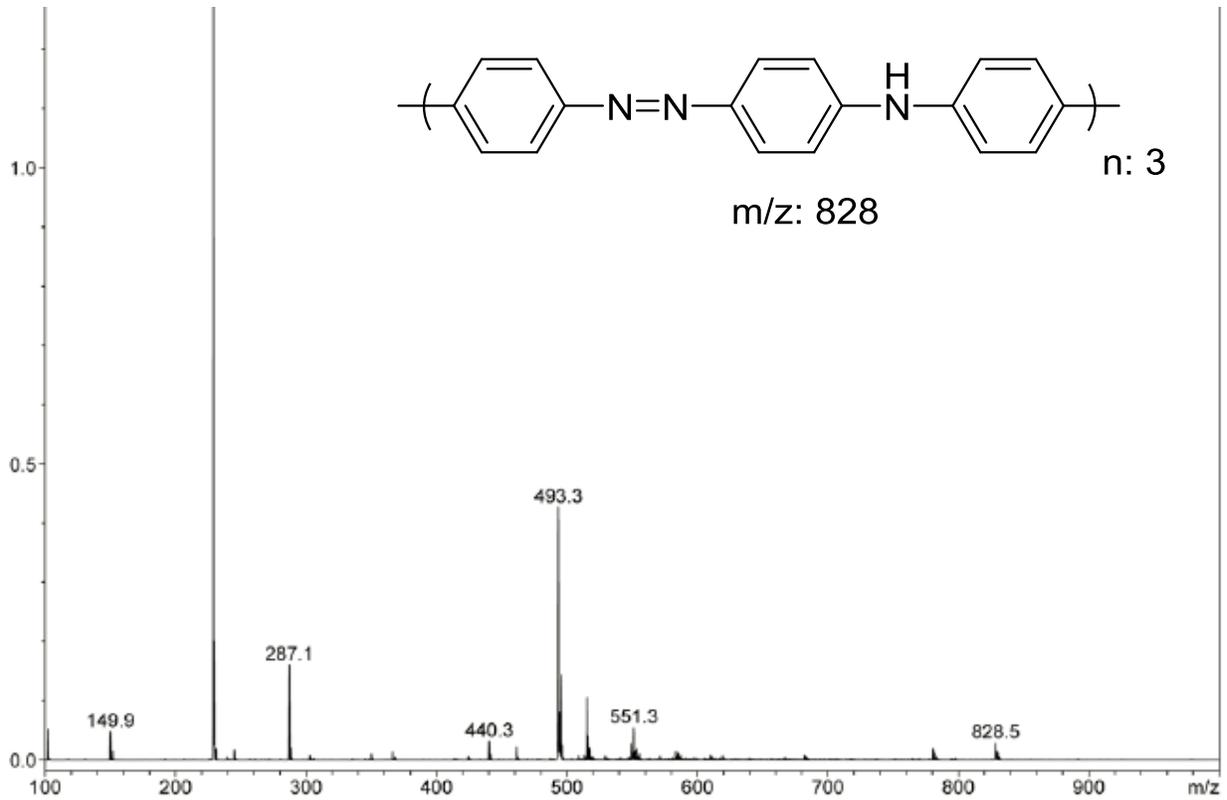


Figura. A.17. Espectro de masas DART del oligómero de la anilina.

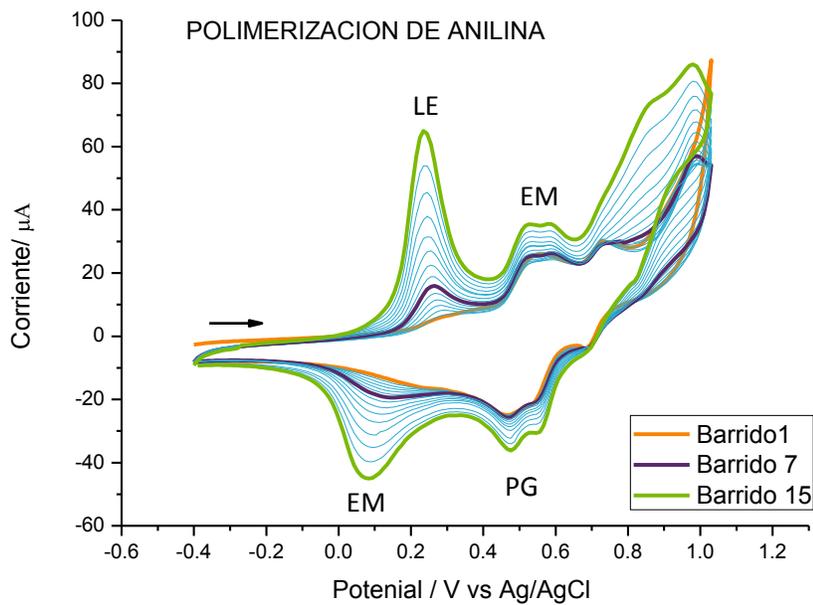


Fig. A.17. Voltamperogramas cíclicos generados durante la polimerización electroquímica de la anilina 55 mM en medio ácido H_2SO_4 1.0 M, utilizando C vítreo como electrodo de trabajo.

Empleando una disolución 55 mM de anilina se realizó la electropolimerización controlada mediante barridos consecutivos de potencial en dirección anódica a 25 mV/s. El potencial de inversión, E_{λ} , corresponde al 80% del valor de corriente máxima del pico de oxidación para la formación del radical catión de anilina, la película se obtuvo mediante 15 barridos. En la Figura A.17 se muestran los voltamperogramas cíclicos registrados, estos presentan el comportamiento característico de la formación de películas conductoras sobre la superficie del electrodo, donde existe aumento de intensidad de corriente con el paso de los ciclos. Se pueden observar dos sistemas redox característicos a los diferentes estados de oxidación del oligómero de la anilina, leucoemeraldina/emeraldina [(LE)/(EM)] y emeraldina/pemigranilina [(EM)/(PG)], donde LE corresponde a la forma totalmente reducida del polímero (físicamente es incolora), EM es un estado semi-oxidado (físicamente es de color verde) y PG es el estado completamente oxidado (es color violeta) de acuerdo con lo reportado en la literatura,⁵⁹ estos sistemas redox permiten establecer la identidad de la especie formada en el electrodo de trabajo: oligómero de la anilina.

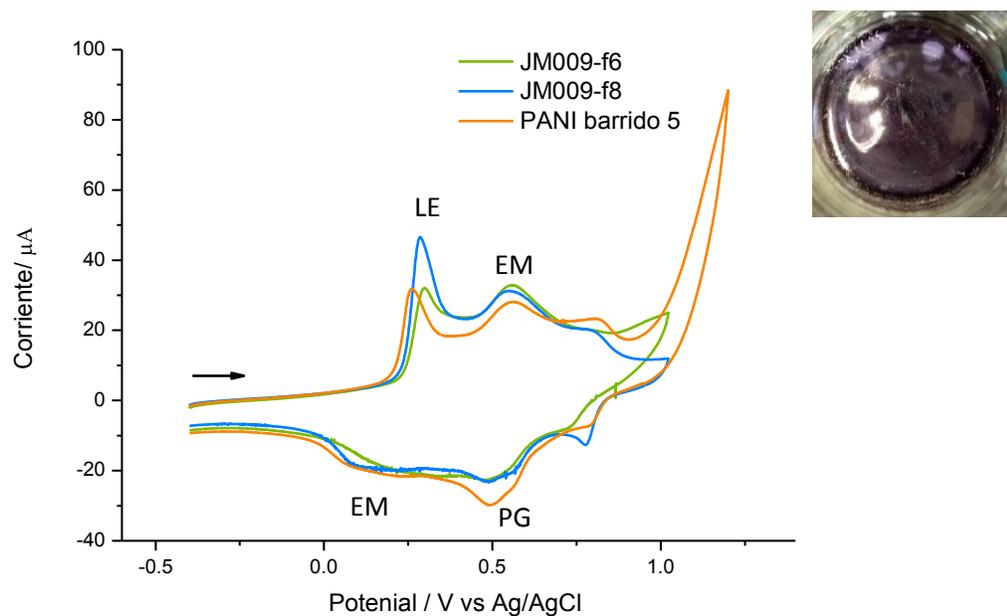


Fig. A.18. Comparación de los voltamperogramas cíclicos generados en polimerización electroquímica de la anilina (PANI) y del producto obtenido (JM009-F6/F8) durante las evaluaciones catalíticas, depositado en el electrodo de trabajo por recubrimiento por inmersión (imagen), en medio ácido H_2SO_4 1.0 M, utilizando C vítreo como electrodo de trabajo.

Por otra parte, al pasar por columna cromatográfica el crudo de la reacción se obtuvieron las fracciones JM009-F6 y JM009-F8 como subproductos, los cuales fueron caracterizados mediante voltamperometría cíclica. En la figura A.18 se muestra la comparación de los voltamperogramas cíclicos generados en polimerización electroquímica de la anilina (barrido 5) y del producto obtenido (JM009-F6/F8) durante las evaluaciones catalíticas, depositado en el electrodo de trabajo por recubrimiento por inmersión (imagen), observando un comportamiento similar, lo cual indica que el subproducto obtenido es un oligómero de la anilina.

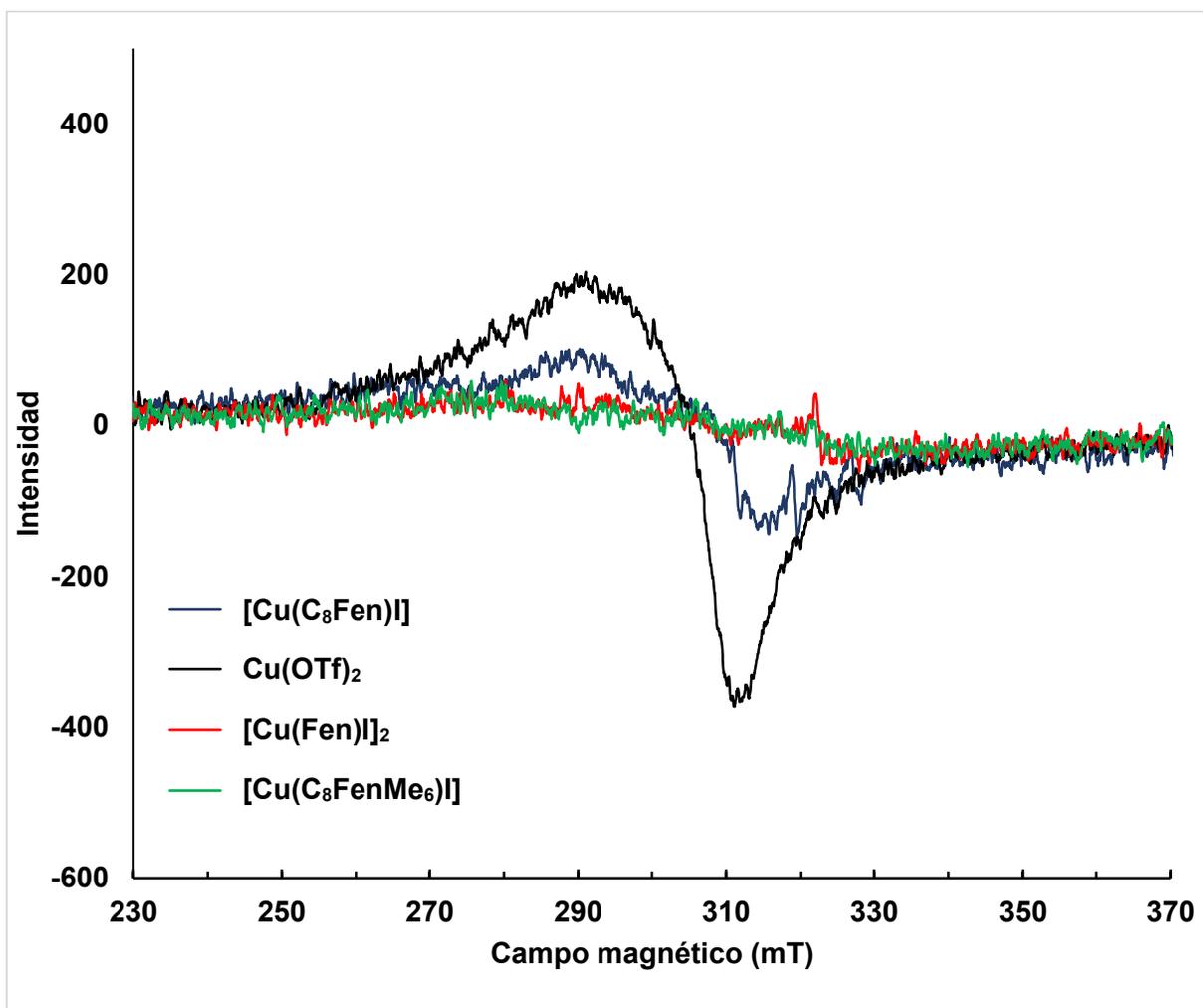


Figura. A.20. Comparación de los espectros de EPR de los complejos $[Cu(C_8Fen)I]$ (línea azul), $[Cu(C_8FenMe_6)I]$ (línea verde), $[Cu(Fen)I]_2$ (línea roja), $Cu(OTf)_2$ (línea negra) disueltos en tolueno a temperatura ambiente.

Referencias bibliográficas

Referencias bibliográficas

- (1) Evano, G.; Blanchard, N.; Toumi, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3054.
- (2) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Chem. Sci.* **2010**, *1* (1), 13.
- (3) Neel, A. J.; Hilton, M. J.; Sigman, M. S.; Toste, F. D. *Nature* **2017**, *543* (7647), 637.
- (4) Mc Naught, D.; Wilkinson, A. *Compendium of Chemical Terminology-Gold Book*; 2012.
- (5) Haber, J. *Top. Catal.* **2009**, *52* (8), 970.
- (6) Ross, J. *Heterogeneous Catalysis*; Elsevier Science Publishers; 2012.
- (7) Chorkendorff, I.; Niemantsverdriet, J. W. *Concepts of modern catalysis and kinetics*; Wiley, 2003.
- (8) Crabtree, R. H. *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*; 2014.
- (9) Rothenberg, G. *Catalysis: concepts and green applications*; Wiley, 2008.
- (10) Sauthier, M.; Zinck, P.; Mortreux, A. *Comptes Rendus Chim.* **2010**, *13* (3), 304.
- (11) Steed, J.; Atwood, J. *Supramolecular chemistry*, Second Edi.; Wiley, 2009.
- (12) Steed, J.; Turner, D.; Wallace, K. *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry*; 2008.
- (13) Steed, J. W.; Artwood, J. L. *Supramolecular Chemistry*; 2009.
- (14) Cragg, P. J. *Supramolecular Chemistry*; 2010.
- (15) Brown, C. J.; Toste, F. D.; Bergman, R. G.; Raymond, K. N. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (9), 3012.
- (16) Guzmán-Percástegui, E.; Hernández, D. J.; Castillo, I. *Chem. Commun.* **2016**, *52* (15), 3111.
- (17) Wang, Z. J.; Clary, K. N.; Bergman, R. G.; Raymond, K. N.; Toste, F. D. *Nat. Chem.* **2013**, *5* (2), 100.
- (18) Neitzel, B. J. J.; The, P. D.; State, E.; Nature, C. **2003**, 558.

- (19) Ballester, P.; Vidal-Ferran, A. *Supramol. Catal.* **2008**, 1.
- (20) Brenner, E.; Harrowfield, J.; Matt, D.; Seménil, D.; Brenner, E.; Harrowfield, J.; Matt, D.; The, D. S. *Supramolecular Chemistry*. Taylor & Francis; 2014.
- (21) Steed, J. W.; Atwood, J. L.; Gale, P. A. *Definition and Emergence of Supramolecular Chemistry Adapted in part from Supramolecular Chemistry*, J. W. Steed and J. L. Atwood, Wiley: Chichester, 2nd Ed., 2009.; 2012.
- (22) Rovira, L.; Fernández-Pérez, H.; Vidal-Ferran, A. *Organometallics* **2016**, 35 (4), 528.
- (23) Agrawal, Y. K.; Bhatt, H. *Calixarenes and Their Biomimetic Applications*; 2011.
- (24) Neri, P.; Wang, J. L. S. M. *Calixarenes and Beyond*; Springer, 2016.
- (25) Gutsche, C. D. *Calixarenes - an introduction*, 2nd Edition.; RSC Publishing, 2008; Vol. 34.
- (26) Gutsche, C. D.; Iqbal, M. *Org. Synth.* **1990**, 68, 234.
- (27) Gutsche, C. D.; Dhawan, B.; Leonis, M.; Stewart, D. *Org. Synth.* **1990**, 68, 238.
- (28) Munch, J. H.; Gutsche, C. D. *Org. Synth.* **1990**, 68, 243.
- (29) Elaieb, F.; Hedhli, A.; Sémeril, D.; Matt, D. *European J. Org. Chem.* **2016**, (10), 1867.
- (30) Zhu, W.; Gou, P.; Shen, Z. *Macromol. Symp.* **2008**, 261 (1), 74.
- (31) Leenders, S. H. A. M.; Gramage-Doria, R.; de Bruin, B.; Reek, J. N. H. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44 (2), 433.
- (32) Sarkar, P.; Maiti, S.; Ghosh, K.; Sengupta, S.; Butcher, R. J.; Mukhopadhyay, C. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55 (5), 996.
- (33) Hernandez, D. J.; Castillo, I. *Curr. trends X-Ray Crystallogr.* **2011**, 6, 111.
- (34) Sun, C. L.; Li, H.; Yu, D. G.; Yu, M.; Zhou, X.; Lu, X. Y.; Huang, K.; Zheng, S. F.; Li, B. J.; Shi, Z. J. *Nat. Chem.* **2010**, 2 (12), 1044.
- (35) Altman, R. A.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2006**, 8 (13), 2779.
- (36) Johansson Seechurn, C. C. C.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2012**, 51 (21), 5062.
- (37) Bariwal, J.; Van Der Eycken, E. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42 (24), 9283.

- (38) Kunz, K.; Scholz, U.; Ganzer, D. *Synlett*. **2003**, No. 15, 2428.
- (39) Evano, G.; Blanchard, N. *Copper-Mediated Cross-Coupling Reactions*; Wiley, 2013.
- (40) Singh, N.; Pandey, J. *Int. J. Sci. Eng. Res.* **2017**, 8 (7), 1479.
- (41) Wang, Z. *Compr. Org. Name React. Reagents* **2010**, 575.
- (42) Tirsoaga, A.; Cojocaru, B.; Teodorescu, C.; Vasiliu, F.; Grecu, M. N.; Ghica, D.; Parvulescu, V. I.; Garcia, H. *J. Catal.* **2016**, 341, 205.
- (43) Sunesson, Y.; Lime, E.; Lill, S. O. N.; Meadows, R. E.; Norrby, P.-O. *J. Org. Chem.* **2014**.
- (44) Sperotto, E.; Van Klink, G. P. M.; Van Koten, G.; De Vries, J. G. *Dalt. Trans.* **2010**, 39 (43), 10338.
- (45) Hernández, D. J.; Vázquez-lima, H.; Guadarrama, P.; Martínez-otero, D.; Castillo, I. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 4930.
- (46) Liu, P.; Chen, Y.; Deng, J.; Tu, Y. *Synthesis*. **2001**, No. 14, 2078.
- (47) Saikia, I.; Borah, A. J.; Phukan, P. *Chem. Rev.* **2016**, 116 (12), 6837.
- (48) Sugimura, N.; Furuya, A.; Yatsu, T.; Igarashi, Y.; Aoyama, R.; Izutani, C.; Yamamoto, Y.; Shibue, T. *Eur. J. Mass Spectrom.* **2017**, 23 (1), 4.
- (49) Zeng, X.; Batsanov, A. S.; Bryce, M. R. *J. Org. Chem.* **2006**, 71 (26), 9589.
- (50) Chan, A. M.; Peña, L. A.; Segura, R. E.; Auroprem, R.; Harvey, B. M.; Brooke, C. M.; Hoggard, P. E. *Photochem. Photobiol.* **2013**, 89 (2), 274.
- (51) Modha, S. G.; Popescu, M. V.; Greaney, M. F. *J. Org. Chem.* **2017**, 82 (22), 11933.
- (52) Schranck, J.; Tlili, A. *ACS Catal.* **2018**, 8 (1), 405.
- (53) Reddy, C. B. R.; Reddy, S. R.; Naidu, S. *Catal. Commun.* **2014**, 56, 50.
- (54) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248 (21–24), 2337.
- (55) Tardiff, B. J.; McDonald, R.; Ferguson, M. J.; Stradiotto, M. *J. Org. Chem.* **2012**, 77 (2), 1056.
- (56) Widegren, J. A.; Finke, R. G. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2003**, 198 (1–2), 317.

- (57) Williams, D. B. G.; Lawton, M. J. *Org. Chem.* **2010**, 75 (24), 8351.
- (58) Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. *Purification of Organic Chemicals*; 2009.
- (59) Juarez, P.; Ruvalcaba, N. *Síntesis y estudio comparativo del comportamiento electroquímico de películas de polianilina y polianilina-nanotubos de carbono*, Universidad Nacional Autónoma de México, 2012.