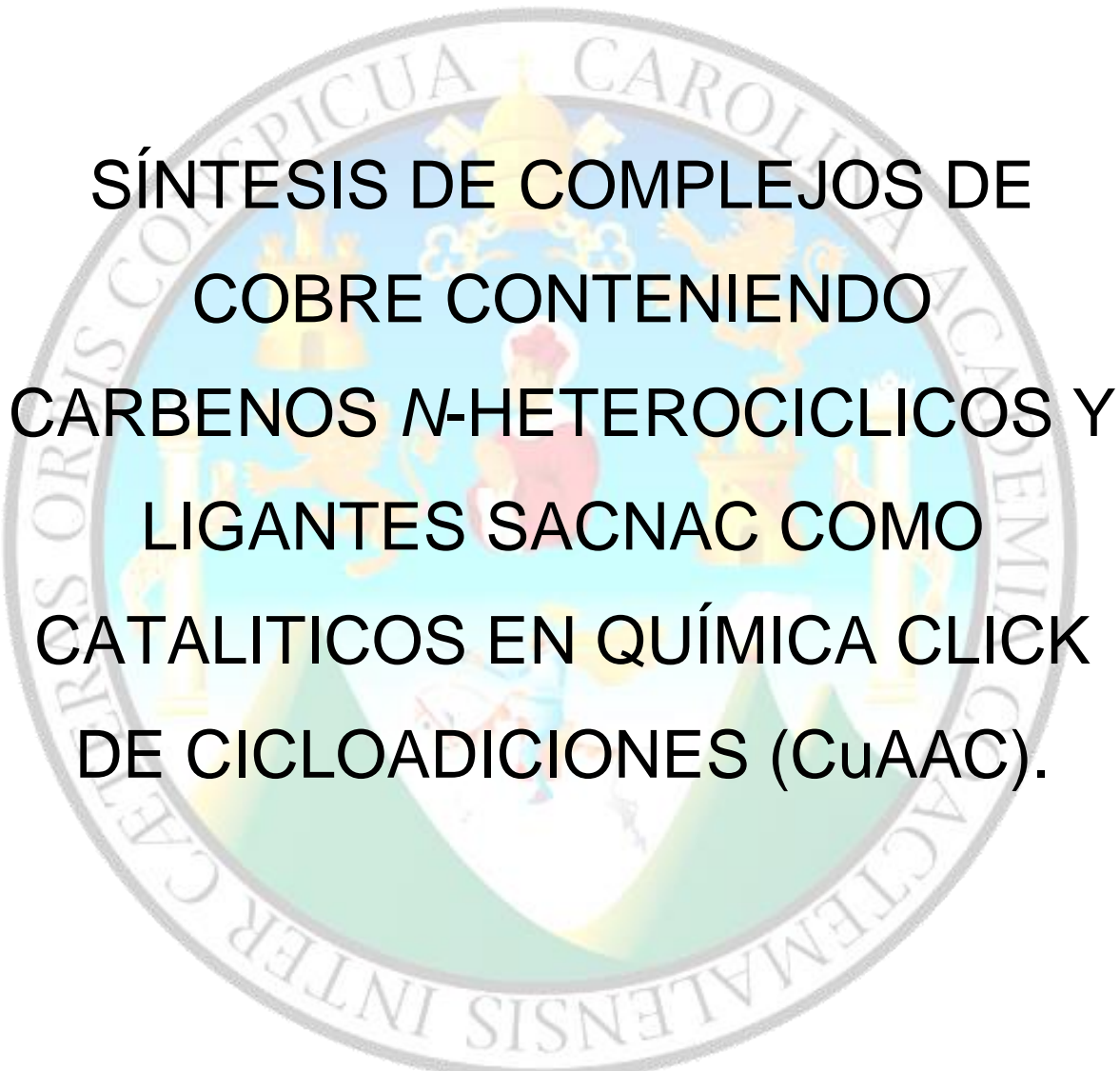


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA



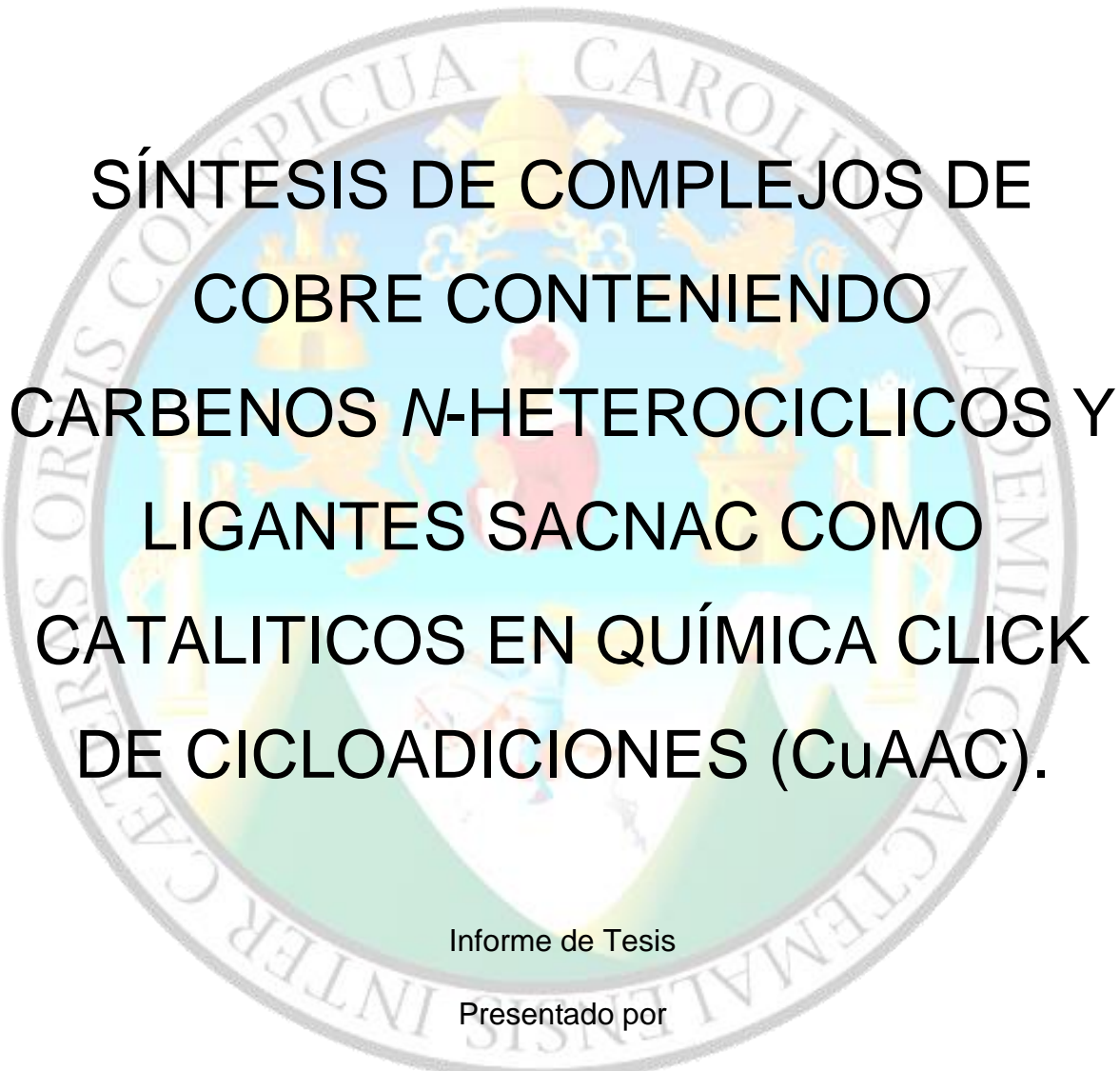
SÍNTESIS DE COMPLEJOS DE  
COBRE CONTENIENDO  
CARBENOS N-HETEROCICLICOS Y  
LIGANTES SACNAC COMO  
CATALITICOS EN QUÍMICA CLICK  
DE CICLOADICIONES (CuAAC).

Jorge Alejandro Solís Portillo

Químico

Guatemala, noviembre de 2019

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA



SÍNTESIS DE COMPLEJOS DE  
COBRE CONTENIENDO  
CARBENOS N-HETEROCICLICOS Y  
LIGANTES SACNAC COMO  
CATALITICOS EN QUÍMICA CLICK  
DE CICLOADICIONES (CuAAC).

Informe de Tesis

Presentado por

Jorge Alejandro Solís Portillo

Para optar al título de

Químico

Guatemala, noviembre de 2019

## JUNTA DIRECTIVA

---

M.A. Pablo Ernesto Oliva Soto	Decano
Licda. Miriam Roxana Marroquín Leiva	Secretaria
Dr. Juan Francisco Pérez Sabino	Vocal I
Dr. Roberto Enrique Flores Arzú	Vocal II
Lic. Carlos Manuel Maldonado Aguilera	Vocal III
Br. Giovanni Rafael Funes Tovar	Vocal IV
Br. Carol Merarí Caceros Castañeda	Vocal V

## DEDICATORIA

---

### ***A mi madre***

*Por tu invariable apoyo y cariño. Tus palabras logran aliviar las más complejas de las situaciones.*

### ***A mi padre***

*El Químico Farmacéutico más genial que me indujo en esta locura y la pasión por la química.*

*(...) Habíamos demostrado acabadamente que ningún beneficio resulta de poseer todo el oro del mundo, aun si lo tuviéramos sin fatiga y sin excavar la tierra; y si hasta supiésemos transformar las piedras en oro, tampoco de nada serviría semejante conocimiento. Pues si no sabemos hacer uso del oro, quedó claro que ninguna utilidad podremos obtener de él. (...)*

*EUTIDEMO. Platón. (427 a 347 a.C.)*

*“Oh, alma mía, no aspire a la vida inmortal, pero agota el campo de lo posible”*

*Píndaro (518 a 438 a.C.)*

# AGRADECIMIENTOS

---

Este trabajo de tesis ha sido posible gracias al aporte de un gran número de personas que, durante los distintos años del desarrollo han empleado su valioso tiempo en discutir resultados, sugerir experimentos y brindando consejos muy acertados; me brindaron su apoyo durante todo el proceso. Quiero agradecerle en especial a:

A mi madre; Isabel Portillo, por tu amor, fortaleza y cariño en cada etapa.

A mi padre; Jorge Alfredo Solís, por ser un gran ejemplo y fuente de sabiduría.

A mi familia, a mis hermanos Walther y Ricardo; a mis tíos – tías y primos – primas por su constante apoyo y motivación. Aprecio y admiración que hicieron posible materializar este trabajo.

Al pueblo de Guatemala, por contribuir en mi formación y retribuirles con mi servicio.

A la Universidad de San Carlos de Guatemala; por ser mi Alma mater y casa de estudios que me brindó la oportunidad de crecer y desarrollarme.

A la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia; por formarme con excelencia y brindarme el apoyo necesario en esta gran aventura.

A la Escuela de Química; por su constante apoyo y su personal docente de gran calidad humana. A los profesores del departamento de Química orgánica, en especial a mi asesora, M.A. Diana Pinagel. A mis profesores Msc. Bessie Oliva, Licda. Nora Guzmán, Dr. Oscar Cobar, Dr. Francisco Pérez, Dra. Silvia Echeverría, Lic. Omar Velázquez, Lic. Mario Manuel Rodas y Lic. Oswaldo Martínez.

La oportunidad de cultivar grandes amistades y compañeros como Isabel Amorín, Oscar Abac, Rodrigo Wolford, Álvaro Castillo, Alejandra Díaz, Cesar Fuentes, Lourdes Nuñez, Elisa Laparra, Elisa Reyna, Carlos Gaitán, Cristian Estrada, Geordy González, Silvia Gómez, Crista Ponce, Diego Salguero y más...

A la Ciudad de Guanajuato; por ser mi segundo hogar y su facilidad de recibirme con sus calles empedradas, sus cerros y sus callejones encantadores. Lo que construí en esa ciudad me cambio para siempre. Cultivo una filosofía y aprecio por el arte que trascienden mi ser. Por permitirme hacer química con colores bonitos y contrastar mi regreso a casa con casitas de colores. Por llenar mi estadía y cultivar mi alma con buena comida, tertulias interminables, música, arte y festivales.

A la Universidad de Guanajuato; por recibirme calurosamente y darme la oportunidad de realizar dos veranos de investigación de la ciencia en diferentes materias las me acercaron a realizar este trabajo.

A los profesores de la División de Ciencias Naturales y Exactas; Dr. Jorge Albino López Jiménez, por recibirme en el verano de investigación y ser un pilar fundamental en la dirección, supervisión y realización de este trabajo. Al maestro, Crispín Cristóbal Gasga por sus consejos y apoyo en la programación y resolución de estructuras de Resonancia Magnética Nuclear. Al maestro, Carlos Alvarado Monzón por sus múltiples consejos y apoyo durante este trabajo. Al maestro, Gerardo González García por las resoluciones de las estructuras de rayos X de monocristal. A Daniel Ruiz, Christopher Emmanuel Rivas y Marisol Gutiérrez Arellano por su compañía y apoyo en el trabajo de laboratorio. Al resto de los miembros del grupo de investigación por sus múltiples aportes.

A Enrique Loyola y familia. Gracias por todo el apoyo, la hospitalidad y la oportunidad de animarme a ir a México.

A mis amigos, Iván Oliva, Fernanda Prado, Indra Oliva, Alexis Gómez y Sandra Coronado por sus constantes ánimos y alegrías compartidas.

# ÍNDICE

---

I.	Resumen .....	1
II.	Introducción .....	3
III.	Antecedentes.....	5
III.1	Cobre .....	5
III.2	Química organometálica .....	6
III.3	Compuestos de cobre en estados bajos de oxidación .....	7
III.4	Carbenos <i>N</i> -Heterocíclicos .....	11
III.4.1	Síntesis de NHC y complejos metálicos .....	13
III.4.2	Reactividad y modo de coordinación de carbenos <i>N</i> -heterocíclicos..	14
III.5	Ligantes Acetilacetatos y sus derivados (AcAc, AcNac SacNac y NacNac).....	15
III.5.1	Ligantes AcAc, AcNac y NacNac.....	16
III.5.2	Ligantes SacNac.....	18
III.5.3	Reactividad y modos de coordinación .....	19
III.5.3.1	$\beta$ -dicetonas neutras.....	20
III.5.3.2	$\beta$ -dicetonas monoaniónicas .....	20
III.5.3.3	$\beta$ -dicetonas dianiónicas.....	21
III.6	Química Click.....	22
III.6.1	Reacción Huisgen azida-alquino cicloadición 1,3-dipolar .....	24
III.6.2	Reacción Click CuAAC – Cicloadición azida-alquino catalizada con cobre	24
III.6.2.1	Ciclo catalizador y mecanismo de las reacciones Click CuAAC .	25
III.6.2.2	Catalizadores utilizados para reacciones Click CuAAC .....	27
IV.	Justificación .....	31

V. Objetivos.....	32
V.1 General .....	32
V.2 Específico .....	32
VI. Hipótesis.....	33
VII. Materiales y métodos.....	34
VII.1 Universo y muestra .....	34
VII.1.1 Reactivos.....	34
VII.1.2 Cristalería .....	36
VII.1.3 Equipo de laboratorio.....	36
VII.1.4 Material de laboratorio .....	37
VII.2 Métodos .....	38
VII.2.1 Diseño de la investigación .....	38
VII.2.1.1 Diseño.....	38
VII.2.1.2 Análisis de los resultados.....	38
VII.2.2 Síntesis de ligantes.....	40
VII.2.2.1 Síntesis de 4-(2,6-diisopropilfenil) amin-3-penten-2-ona (L <sub>1</sub> H) ...	40
VII.2.2.2 Síntesis de 4-(2,4,6-trimetilfenil) amin-3-penten-2-ona (L <sub>2</sub> H) .....	40
VII.2.2.3 Síntesis de 4-(2,6-diisopropilfenil) amin-3-penten-2-tiona (L <sub>3</sub> H)..	41
VII.2.2.4 Síntesis de 4-(2,4,6-trimetilfenil) amin-3-penten-2-tiona (L <sub>4</sub> H) ....	41
VII.2.2.5 Síntesis de 3-(2,6-diisopropilfenil) amin-1-fenilbutan-1-ona (L <sub>5</sub> H)	42
VII.2.2.6 Síntesis de 3-(2,4,6-trimetilfenil) amin -1-fenilbutan-1-ona (L <sub>6</sub> H)	42
VII.2.2.7 Síntesis de 3-(2,6-diisopropilfenil) amin-1-fenilbutan-1-tiona (L <sub>7</sub> H)	43
VII.2.2.8 Síntesis de 3-(2,4,6-trimetilfenil) amin -1-fenilbutan-1-tiona (L <sub>8</sub> H)	43
VII.2.2.9 Síntesis de 4-(fenilimino)pentan-2-ona (L <sub>9</sub> H) .....	44



VII.2.2.10 Síntesis de 4-(fenilimino)pentan-2-tiona (L <sub>10</sub> H).....	44
VII.2.2.11 Síntesis de N-(2-(mesitilimino)etiliden)-2,4,6-trimetilbencenamina α-DIM	45
VII.2.2.12 Síntesis de cloruro de 1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil) imidazolio, Imes•HCl	45
VII.2.3 Síntesis de complejos de cobre .....	46
VII.2.3.1 Síntesis de complejos triméricos de cobre [Cu <sub>3</sub> (SacNac) <sub>3</sub> ].....	46
VII.2.3.2 Síntesis de complejos de cobre con fosfinas y ligantes SacNac.	47
VII.2.3.3 Síntesis de bromuro 1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)-imidazolio cobre (I) 48	48
VII.2.4 Interacción y reactividad de complejos de cobre .....	48
VII.2.4.1 Interacción entre complejos de cobre de carbenos N-heterociclicos y ligantes SacNac.....	48
VII.2.4.2 Interacción entre complejos trinucleares de cobre y alquinos terminales.....	49
VII.2.4.2.1 Interacción [Cu <sub>3</sub> (SacNac) <sub>3</sub> ] y fenil acetileno.....	49
VII.2.4.2.2 Interacción [Cu <sub>3</sub> (SacNac) <sub>3</sub> ] y 3-bromopropino .....	50
VII.2.5 Evaluación de la actividad catalítica en Química Click de cicloadiciones del tipo (CuAAC).....	50
VII.2.5.1 Procedimiento general para la síntesis de azidas .....	50
VII.2.5.2 Procedimiento general para la obtención de triazoles por medio de catálisis de complejos de cobre.....	50
VII.2.5.3 Experimentos preliminares de cinética y seguimiento de reacción. 51	51
VIII. Resultados.....	52
VIII.1 Ligantes .....	52
VIII.1.1 Ligante L <sub>3</sub> H.....	52

VIII.1.2	Ligante L <sub>4</sub> H.....	53
VIII.1.3	Ligante L <sub>7</sub> H.....	54
VIII.1.4	Ligante L <sub>8</sub> H.....	55
VIII.1.5	Ligante L <sub>9</sub> H.....	56
VIII.1.6	Ligante L <sub>10</sub> H .....	57
VIII.1.7	Alfadiimina.....	58
VIII.1.8	Sal de imidazolío .....	59
VIII.2	Complejos trinucleares de cobre [Cu <sub>3</sub> (SacNac) <sub>3</sub> ].....	60
VIII.2.1	Complejo [Cu <sub>3</sub> (L <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ] .....	60
VIII.2.2	Complejo [Cu <sub>3</sub> (L <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> ] .....	61
VIII.2.3	Complejo [Cu <sub>3</sub> (L <sub>10</sub> ) <sub>3</sub> ].....	62
VIII.3	Complejos de cobre con SacNac y fosfinas.....	63
VIII.3.1	Complejo [Cu(L <sub>7</sub> )(PPh <sub>3</sub> )].....	63
VIII.3.2	Complejo [Cu(L <sub>8</sub> )(PPh <sub>3</sub> )].....	64
VIII.4	Complejos de cobre con NHC.....	65
VIII.4.1	Complejo [NHC-Cu-Br].....	65
VIII.5	Compuestos resultado de interacción de complejos [Cu <sub>3</sub> (SacNac) <sub>3</sub> ] y alquino terminal.....	66
VIII.5.1	Compuesto orgánico (SacNac-Alquino) .....	66
VIII.5.2	1,4-difenilbuta-1,3-diino .....	67
VIII.6	Actividad catalítica Click.....	68
VIII.6.1	(Azidometil)benceno.....	68
VIII.6.2	1-(azidometil)-4-nitrobenceno.....	69
VIII.6.3	1-bencil-4-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol .....	70
VIII.6.4	1-(4-nitrobencil)-4-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol.....	71

VIII.6.5	1-bencil-4,5-difenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol .....	72
VIII.6.6	Dimetil 1-bencil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4,5-dicarboxilato .....	73
VIII.6.7	Resultados catálisis .....	74
VIII.6.8	Resultados evaluación preliminar cinética actividad catalítica. ....	75
IX.	Discusión de Resultados .....	76
IX.1	Síntesis de ligantes .....	76
IX.1.1	Síntesis de los ligantes SacNac.....	76
IX.1.2	Síntesis de precursores de carbeno <i>N</i> -heterocíclico. ....	80
IX.2	Síntesis de los complejos de cobre organometálicos y de coordinación. 80	
IX.2.1	Complejos trinucleares de cobre [Cu <sub>3</sub> (SacNac) <sub>3</sub> ] .....	80
IX.2.2	Complejos de cobre con SacNac y fosfinas. ....	85
IX.2.3	Complejos de cobre con NHC .....	90
IX.3	Interacción y reactividad de complejos de cobre .....	92
IX.3.1	Interacción entre complejos de cobre de carbenos <i>N</i> -heterocíclicos y ligantes SacNac.....	92
IX.3.2	interacción de complejos [Cu <sub>3</sub> (SacNac) <sub>3</sub> ] y alquino terminal.....	98
IX.4	Evaluación de la actividad catalítica en Química Click de cicloadiciones del tipo CuAAC. ....	106
X.	Conclusiones .....	112
XI.	Recomendaciones .....	113
XII.	Referencias .....	114
XIII.	Anexos.....	123
XIII.1	Espectros RMN seleccionados .....	123
XIII.2	Espectros IR seleccionados.....	146
XIII.3	Distancias y ángulos de las estructuras de rayos X.....	149
XIII.3.1	Ligante L <sub>10</sub> H .....	149

XIII.3.2	Compuesto orgánico .....	152
XIII.4	Fotografías del desarrollo experimental .....	155

## ÍNDICE DE TABLAS

---

<i>Tabla 1: Resultados preliminares de catálisis</i> .....	74
<i>Tabla 2 : Espectroscopia IR de ligantes SacNac</i> .....	78
<i>Tabla 3: Cambios en desplazamiento en los espectros de RMN de <sup>1</sup>H por formación de complejos de cobre con ligantes SacNac</i> .....	82
<i>Tabla 4: Cambios en desplazamiento en los espectros de RMN de <sup>1</sup>H por formación de complejos de cobre con fosfina y ligantes SacNac</i> .....	86
<i>Tabla 5: Cambios en desplazamiento en los espectros de RMN de <sup>1</sup>H por formación de complejo cobre y NHC</i> .....	92
<i>Tabla 6: Desplazamientos en los espectros de RMN de <sup>1</sup>H por formación de compuesto orgánico (SacNac-Alquino)</i> .....	102
<i>Tabla 7 : Comparación espectroscopia IR en compuesto orgánico (SacNac-Alquino)</i> .....	102
<i>Tabla 8: Rango de TON y TOF para actividad catalítica en Química Click de cicloadiciones del tipo CuAAC</i> .....	109

## ÍNDICE DE FIGURAS, ILUSTRACIONES Y ESQUEMAS

---

<i>Figura 1: Compuestos organometálicos representativos</i> .....	6
<i>Figura 2: Complejos de Cobre (I) DAPTA hidrosolubles con potencial actividad Click de cicloadiciones alquinos y alquenos asistido por microondas</i> .....	8
<i>Figura 3: Síntesis de 1-fosfapiracenos utilizando cobre carbenos NHC y el intermediario aislado cobre-fosfido</i> .....	8
<i>Figura 4: Complejos trinucleares de cobre y azufre observados en tiofenolatos análogos a SacNac. (Knotter et al., 1991)</i> .....	9
<i>Figura 5: Ejemplos de complejos y reactividad con diferentes ligantes para cobre (I) y cobre (II) (Hsu et al., 2007)</i> .....	10
<i>Figura 6: Síntesis del carbeno de Arduengo. Primer carbeno N-heterocíclico estable</i> .....	11
<i>Figura 7: Algunas estructuras base para NHCs reportados en la literatura</i> .....	12
<i>Figura 8: Nomenclatura y grupos R comunes en NHC</i> .....	12

Figura 9: Síntesis simétrica “One-pot” (en un solo paso) de sales de imidazolio. ....	13
Figura 10: Formación de un complejo NHC por coordinación de un NHC libre a un fragmento metálico. ....	13
Figura 11: Representación del porcentaje de volumen cubierto. (Nolan, 2014).....	14
Figura 12: Relación entre los ligantes SacNac y NacNac y sus precursores AcAc y AcNac. ....	16
Figura 13: Equilibrio tautomérico Ceto – Enol.....	16
Figura 14: Ligantes ciclopentadienilo y trispirazolilborato.....	17
Figura 15: Tautómeros de ligantes AcNac y estructuras resonantes .....	18
Figura 16: Ejemplos de ligantes SacNac sintetizados por el grupo de investigación. ....	19
Figura 17: $\beta$ -dicetonas neutras .....	20
Figura 18: $\beta$ -dicetonas monoaniónicas .....	21
Figura 19: $\beta$ -dicetonas dianiónicas .....	22
Figura 20: Otras $\beta$ -dicetonas dianiónicas.....	22
Figura 21: Cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen entre alquinos y azidas. ....	24
Figura 22: Reacción Click CuAAC - Cicloadición 1,3-dipolar entre alquinos y azidas. ....	24
Figura 23: Similitudes topológicas entre amidas y 1,2,3-triazoles. ....	25
Figura 24: Mecanismo basado en estudio por DFT propuesto por (Bock et al., 2006). ....	26
Figura 25: Mecanismo propuesto por (Egbert et al., 2013) utilizando ligantes NHC para alquinos terminales e internos. ....	27
Figura 26: Síntesis de carbanucleósidos via cicloadición 1,3-dipolar entre alquinos y azidas.....	29
Figura 27: Síntesis de 5-yodo-1,2,3-triazoles reportado por (Lal et al., 2014) . ....	29
Figura 28: Ligantes orgánicos con nitrógeno y azufre utilizados en reacciones Click CuAAC para estabilizar cobre (I). ....	30
Ilustración 1: Avance de reacción Click respecto al tiempo. ....	75
Ilustración 2: Espectros de RMN de $^1\text{H}$ apilados para los ligantes $\text{L}_9\text{H}$ y $\text{L}_{10}\text{H}$ . ....	77
Ilustración 3: Diagrama ORTEP con elipsoides al 50% de probabilidad del ligante $\text{L}_{10}\text{H}$ . ....	79
Ilustración 4: Ángulo entre planos del anillo aromático y el plano de los átomos que forman la base del sistema SacNac del ligante $\text{L}_{10}\text{H}$ . ....	79
Ilustración 5: Espectros de RMN de $^1\text{H}$ apilados para los ligantes $\text{L}_{10}\text{H}$ y el complejo $[\text{Cu}_3(\text{L}_{10})_3]$ . ..	81
Ilustración 6 : Diferencia en desplazamiento de señales de isopropilo en espectro de RMN $^1\text{H}$ en complejo $[\text{Cu}(\text{L}_7)(\text{PPh}_3)]$ por inequivalencia de ambiente magnético. ....	88
Ilustración 7: Seguimiento de la reacción para la formación de complejos de cobre con ligantes NHC y SacNac. ....	95
Ilustración 8: Espectro RMN $^1\text{H}$ y experimento HSQC interacción NHC - SacNac. ....	97
Ilustración 9: Diagrama ORTEP con elipsoides al 50% de probabilidad del compuesto orgánico. ....	100

*Ilustración 10: Asignación de señales de triazol, azida y alquino en espectros de protón apilados para seguimiento de reacción por RMN <sup>1</sup>H.*..... 110

<i>Esquema 1: Síntesis de ligantes AcNac y SacNac</i> .....	76
<i>Esquema 2: Estrategias de síntesis de complejos trinucleares de cobre con ligantes SacNac (L<sub>3</sub>, L<sub>4</sub> y L<sub>10</sub>)</i> .....	84
<i>Esquema 3: Estrategias de síntesis de complejos trinucleares de cobre con ligantes SacNac (L<sub>7</sub> y L<sub>8</sub>)</i> .....	84
<i>Esquema 4: Síntesis de complejos de cobre con ligantes SacNac y fosfinas</i> .....	87
<i>Esquema 5: Metodologías para la síntesis del complejo [Imes-Cu-Br]</i> .....	90
<i>Esquema 6: Estrategia de síntesis para complejo cobre con ligantes tipo SacNac y NHC</i> .....	93
<i>Esquema 7: Esquema general para hidrólisis de imidazol-2-ilidenos</i> .....	96
<i>Esquema 8: Productos aislados en la interacción de complejos [Cu<sub>3</sub>(SacNac)<sub>3</sub>] y fenilacetileno en acetonitrilo</i> .....	98
<i>Esquema 9: Ciclo catalítico sugerido Cu(I)/Cu(II)/Cu(III)/Cu(I) para la reacción de acoplamiento Glaser-Hay de alquinos terminales</i> .....	99
<i>Esquema 10: Propuesta de Umpolung oxidativo con acetiluro de cobre que genera el compuesto orgánico (SacNac-Alquino)</i> .....	104
<i>Esquema 11: Representación de propuesta de posibles intermediarios que generen el compuesto orgánico (SacNac-Alquino)</i> .....	104
<i>Esquema 12: Proceso en la interacción de complejo [Cu<sub>3</sub>(SacNac)<sub>3</sub>] y 3-bromopropino en acetonitrilo</i> .....	105
<i>Esquema 13: Resumen de reacciones evaluadas con actividad catalítica en Química Click de cicloadiciones del tipo CuAAC</i> .....	106
<i>Esquema 14: Seguimiento por RMN <sup>1</sup>H de reacción de cicloadición de alquino y azida</i> .....	110

## ABREVIATURAS

---

AcAc	Acetilacetatos
AcNac	<i>N</i> -acetilacetatos
SacNac	<i>N</i> -acetilacetionatos
<i>Umpolung</i>	Inversión de la polaridad de un grupo funcional vía modificación química
IR	Espectroscopia infrarroja
$\nu$	Frecuencia de vibración en $\text{Cm}^{-1}$
$\text{CDCl}_3$	Cloroformo deuterado
<i>o</i> -	Posición orto en un grupo arilo
<i>p</i> -	Posición para en un grupo arilo
<i>m</i> -	Posición meta en un grupo arilo
$\text{C}_q$	Carbono cuaternario
Me	Metilo
Mes	Sustituyente mesitilo
Diip	Sustituyente 2,6-diisopropilfenil
Ph	Sustituyente fenil
Ar	Anillo aromático
CuAAC	<i>Copper(I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition</i> Cicloaddición catalizada de Cobre (I) de alquino - azida

---

## ABREVIATURAS PARA RMN

---

RMN	Resonancia magnética nuclear
$\delta$	Desplazamiento químico en ppm
s	Singulete
d	Doblete
t	Triplete
q	Quintuplete
sx	Sextuplete
sp	Septuplete
m	Multiplete
Hz	Hertzio
${}^nJ_{AB}$	Constantes de acoplamiento (en Hz) entre los núcleos A y B separados por n enlaces
RMN de ${}^1\text{H}$	Resonancia magnética nuclear de ${}^1\text{H}$
RMN de ${}^1\text{H}\{{}^{31}\text{P}\}$	Resonancia magnética nuclear de ${}^1\text{H}$ desacoplado de fósforo

---

RMN de $^{13}\text{C}$	Resonancia magnética nuclear de $^{13}\text{C}$
RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$	Resonancia magnética nuclear de $^{13}\text{C}$ desacoplado de protón
RMN de $^{31}\text{P}$	Resonancia magnética nuclear de $^{31}\text{P}$
RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$	Resonancia magnética nuclear de $^{31}\text{P}$ desacoplado de protón
COSY	( <i>Correlation Spectroscopy</i> ) Espectroscopia de correlación $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$
HSQC	( <i>Heteronuclear Single Quantum Correlation</i> ) Espectroscopia de correlación $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$
HMQC	( <i>Heteronuclear Multiple Quantum Correlation</i> ) Espectroscopia de correlación $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$
HMBC	( <i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i> ) Espectroscopia de correlación $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ a 2-4 enlaces
NOESY	( <i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i> ) Espectroscopia de autocorrelación espacial



## I. RESUMEN

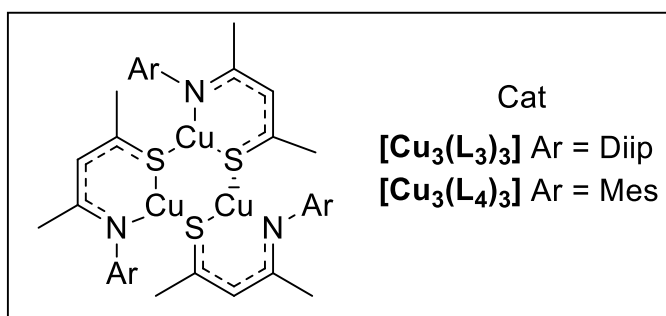
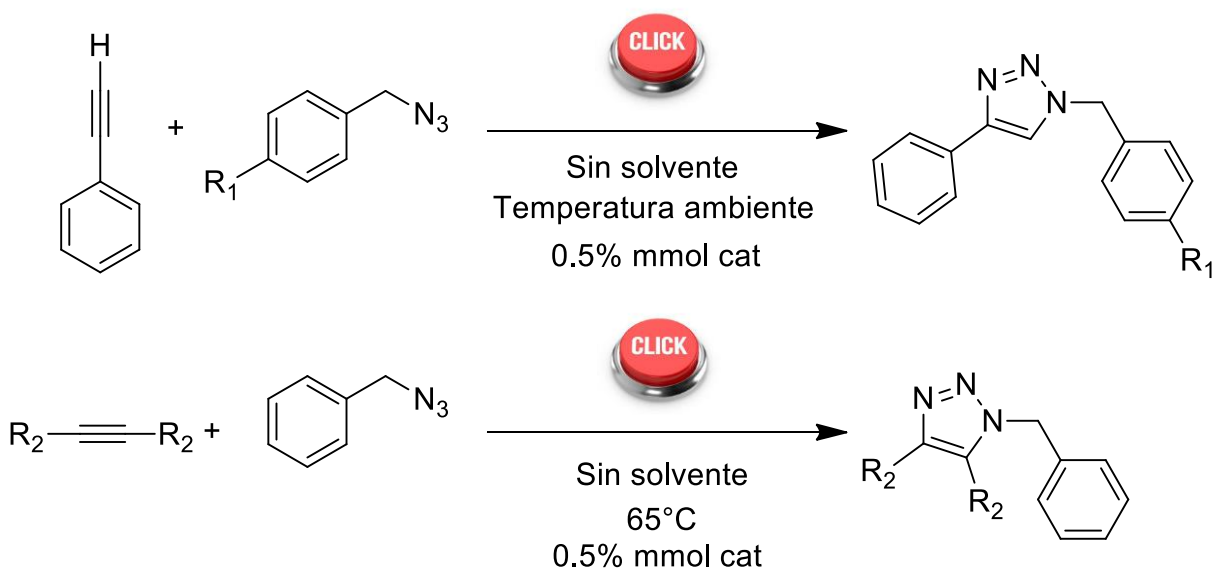
---

En el presente estudio se explora la síntesis de complejos de cobre soportados por ligantes N,S-donadores tipo SacNac (*N*-acetilacetionatos) y bases de Lewis (carbenos *N*-heterocíclicos y fosfinas sustituidas). Debido a sus propiedades electrónica y estéricas, estos compuestos fueron probados como potenciales catalizadores en la Química Click de cicloadiciones (CuAAC).

Así, inicialmente se llevó a cabo la síntesis de los ligantes SacNac y la de sus complejos con Cu(I), para lo cual se utilizó la técnica Schlenk. Los productos se aislaron y purificaron con las técnicas correspondientes y se analizaron mediante las técnicas de espectroscopia infrarroja, resonancia magnética nuclear, análisis elemental y en algunos casos, difracción de rayos X de monocristal. Finalmente se sintetizó una serie de complejos: [Cu<sub>3</sub>(L<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], [Cu<sub>3</sub>(L<sub>4</sub>)<sub>3</sub>], [Cu<sub>3</sub>(L<sub>10</sub>)<sub>3</sub>], [Cu(L<sub>7</sub>)(PPh<sub>3</sub>)], [Cu(L<sub>8</sub>)(PPh<sub>3</sub>)] y IMes-Cu-Br en donde L<sub>3-10</sub> son ligantes tipo SacNac.

Se encontró que los complejos trinucleares de cobre, de tipo [Cu<sub>3</sub>(SacNac)<sub>3</sub>] fueron capaces de realizar reacciones de acoplamiento de alquinos terminales (Glaser-Hay) y alquilación de nucleófilos. Así mismo, se aisló una nueva molécula orgánica SacNac funcionalizada con un grupo alquino.

En cuanto a su actividad catalítica, química Click, ésta se evaluó utilizando los complejos de tipo [Cu<sub>3</sub>(SacNac)<sub>3</sub>] como catalizadores en diversas reacciones con alquinos (internos y terminales) y azidas, y sin el uso de solventes. Así, se obtuvieron rendimientos prácticamente cuantitativos en varios de los casos evaluados. Por lo que estos compuestos son buenos candidatos para continuar realizando estudios sobre su alcance en cicloadiciones del tipo CuAAC.



R <sub>1</sub> = -H	80 - 100 %
-NO <sub>2</sub>	35 - 49 %
R <sub>2</sub> = -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	17 - 22 %
-COOCH <sub>3</sub>	98 - 100 %

## II. INTRODUCCIÓN

---

La química es conocida como la ciencia central. Dependemos de ella para la síntesis y formulación de muchos productos de la vida cotidiana. Pero para lograr este objetivo, es necesario encontrar procesos industriales que se lleven en condiciones suaves, eficaces y produzcan la menor cantidad de desechos. El uso de catalizadores es un factor de importancia para lograr estos objetivos. La catálisis es uno de los doce principios de la química verde propuestos por Anastas y Warner (1998). La química verde o química sostenible es una filosofía que trata de realizar y diseñar reacciones de manera más amigable con el medio ambiente. De esta manera, es primordial priorizar el diseño de catalizadores que posean alta actividad y selectividad frente a distintas reacciones químicas.

En este sentido, los carbenos *N*-heterocíclicos propuestos por Arduengo III, Dias, Harlow, & Kline (1992) presentan un gran potencial, y hoy en día hay una gran variedad de estos ligantes, los cuales se pueden coordinar a un centro metálico para formarlos. Esta nueva gama de compuestos ha presentado importantes aplicaciones en muchos procesos comerciales (Hopkinson, Richter, Schedler, & Glorius, 2014). Entre estas aplicaciones, destaca su uso como catalizadores en las reacciones de Química Click (Ison & Ison, 2012). En donde los carbenos *N*-heterocíclicos estabilizan cobre (I) para lograr esta actividad.

Otros ligantes de especial interés utilizados para generar complejos con centros metálicos son los ligantes SacNac. Los ligantes SacNac derivan de los acetilacetatos (AcAc) y *N*-acetilacetatos (AcNac). En la literatura se encuentran pocas referencias sobre su aplicación como ligante. Debido a que estos ligantes híbridos bidentados presentan un átomo donador “suave” y un átomo donador “fuerte”, que poseen un gran potencial para la estabilización de especies metálicas como cobre (I).

Las reacciones propuestas por la Química Click, se ajustan muy bien a los principios de la química verde. Siendo de principal interés la cicloadición 1,3-dipolar (CuAAC) de azidas y alquinos que es considerada “la crema y nata” de las

reacciones Click. (Moses & Moorhouse, 2007) Su actividad catalítica, es de gran importancia, ya que permite obtener productos en porcentajes de rendimiento altos (cuantitativos), en solventes amigables con el ambiente y en condiciones muy suaves. El producto, un 1,2,3-triazol, se puede aislar con extracciones líquido-líquido evitando así el uso de técnicas cromatográficas. Paralelamente, los 1,2,3-triazoles son sintones de importancia en el diseño de drogas, ya que mimetizan la distancia de los enlaces peptídicos (Horne, Yadav, Stout, & Ghadiri, 2004).

En el presente trabajo se aborda la síntesis y la caracterización de compuestos de cobre(I) con distintos ligantes de los cuales serán evaluados para su potencial actividad en Química Click de cicloadiciones del tipo (CuAAC).

### III. ANTECEDENTES

---

#### III.1 COBRE

En la tabla periódica el cobre se encuentra en el grupo 11, junto con la plata y el oro. El cobre presenta una capa 3d llena, a la vez que solo un electrón s. Sin embargo, presenta un gran rango de estados de oxidación I, II, III y IV, mientras que los compuestos estables de cobre (0) y cobre (IV) son poco comunes, se han encontrado en una gran cantidad de intermediarios que aparecen en ciertas reacciones. Especies de Cobre (0) solo han podido ser observadas utilizando técnicas de aislamiento de matriz (Krause, 2002, p. 4). Mientras que los compuestos de cobre (IV) solo existen en compuestos con ligantes extremadamente electronegativos.

En la química de coordinación, el cobre (II) es conocido como el estado más estable para este metal.

Los compuestos de cobre en estado de oxidación I, son diamagnéticos, y la solubilidad de estos depende fuertemente de la naturaleza de sus ligantes y su interacción con el solvente; es muy probable encontrarlos en soluciones acuosas poco concentradas y generalmente son altamente insolubles (Krause, 2002). En mucho de los casos, los compuestos de cobre I son incoloros y el color que presentan se debe a transferencia de carga. A pesar de que existen numerosos ejemplos de cobre I, su química es algo limitada pudiéndose oxidar a especies de cobre II.

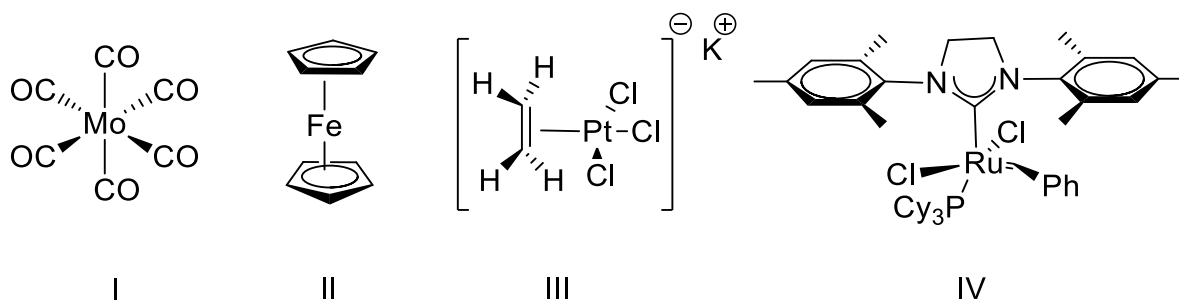
En consecuencia, de la configuración electrónica, una variedad de números de coordinación y geometrías se han observado para los compuestos de cobre (I). En la química organometálica del cobre, las geometrías lineales y trigonales son encontradas con frecuencia.

### III.2 QUÍMICA ORGANOMETÁLICA

La química organometálica es una disciplina de la química que estudia la síntesis, estructura y reactividad de compuestos que contienen al menos un enlace metal-carbono. Se encuentra en una interfase entre la química orgánica e inorgánica clásicas, y trata sobre la interacción entre especies metálicas inorgánicas y moléculas orgánicas. (Crabtree, 2005)

El campo de la organometálica ha provisto una gran serie de conceptos, estructuras interesantes y catalizadores útiles para procesos industriales y síntesis orgánica. Muchos catalizadores son capaces de generar grandes niveles de asimetría, al formar de manera preferente un enantiómero de un producto quiral. Un ejemplo de esto se encuentra en las bases de la bioquímica en donde las enzimas llevan acabo catálisis organometálica.

En el caso de los metales, la presencia de electrones d en sus orbitales de valencia hace que su reactividad química varíe entre los diferentes grupos de la tabla periódica. Los metales de transición se unen a ligantes (L) para generar un complejo de coordinación o complejos organometálicos  $ML_n$ . Las especies organometálicas en comparación con los complejos de coordinación tienden a ser en su mayoría más covalentes y respecto a su estado de oxidación, el metal es usualmente más reducido (Crabtree, 2005) . Entre los ligantes típicos que suelen unirse a los metales en estados de oxidación bajos se encuentran el CO, los alquenos, fosfinas, ciclopentadienilos y arenos (Straub, 2010).



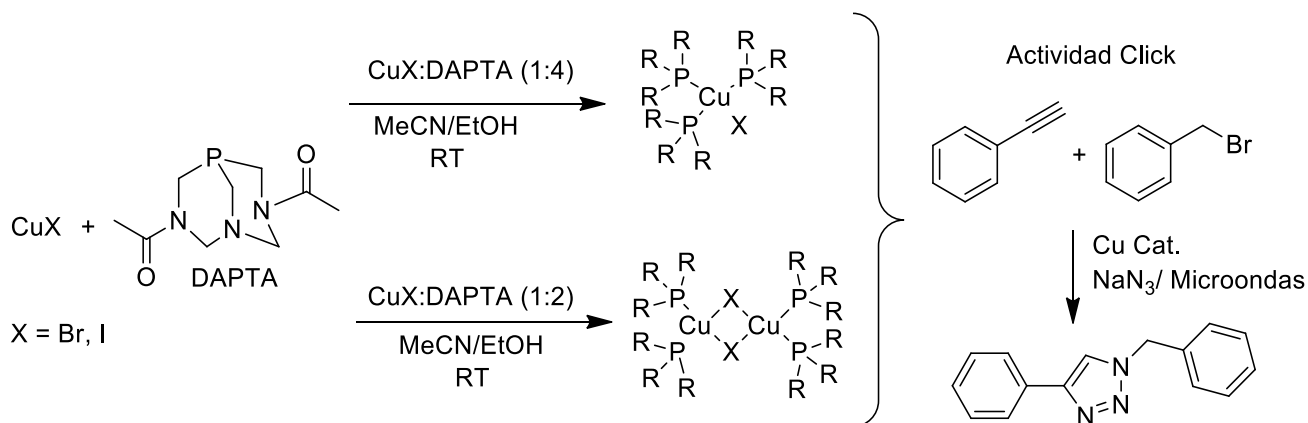
**Figura 1:** Compuestos organometálicos representativos.

(I) hexacarbonilo de molibdeno [0], (II) Ferroceno [II], (III) Sal de Zeise, (IV) catalizador de Grubbs de segunda generación

### III.3 COMPUESTOS DE COBRE EN ESTADOS BAJOS DE OXIDACIÓN

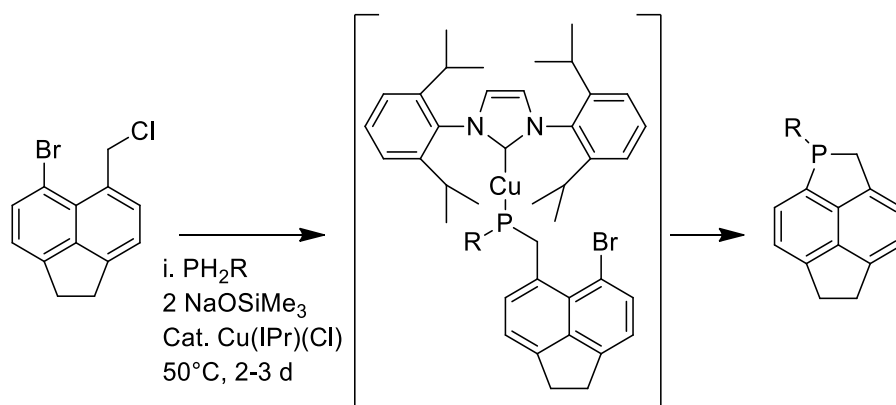
Existe una gran variedad de compuestos de organocobre reportados en la literatura. A la fecha, la química organometálica del cobre, en términos de aislamiento y caracterización estructural está esencialmente enfocada al cobre en estado de oxidación I (Lang, Jakob, & Milde, 2012) & (Stollenz & Meyer, 2012). Se conocen pocas especies en otros estados de oxidación. Por ejemplo, los compuestos de organocobre en estado de oxidación III son escasos (Casitas & Ribas, 2013).

La química de coordinación de los complejos de cobre (I) es de particular interés para la presente investigación, siendo de importancia su reactividad y propiedades. En el grupo de Mahmoud; (Mahmoud, Guedes da Silva, Sokolnicki, Smoleński, & Pombeiro, 2018) sintetizaron complejos hidrosolubles de cobre (I) con DAPTA. Estos presentaron actividad Click en reacciones asistidas por microondas de cicloadiciones de alquinos y alquenos. Estos complejos presentan altos porcentajes de conversión (72-97%) para diferentes alquinos y azidas utilizando soluciones de acetonitrilo/agua. Así mismo, presentaron reciclabilidad (recuperación del catalizador y su uso nuevamente en un ciclo catalizador), lográndose utilizar en dos ciclos catalíticos, dando buenos porcentajes de rendimiento cuando se utilizaron con bromuro de bencilo, fenilacetileno y azida de sodio como reacción modelo. Para los experimentos de reúso, se separaron los productos y el catalizador utilizando una extracción líquido-líquido con 2 mL de diclorometano. La fase acuosa contenía el catalizador para la siguiente prueba catalítica.



**Figura 2:** Complejos de Cobre (I) DAPTA hidrosolubles con potencial actividad Click de cicloadiciones alquinos y alquenos asistido por microondas.

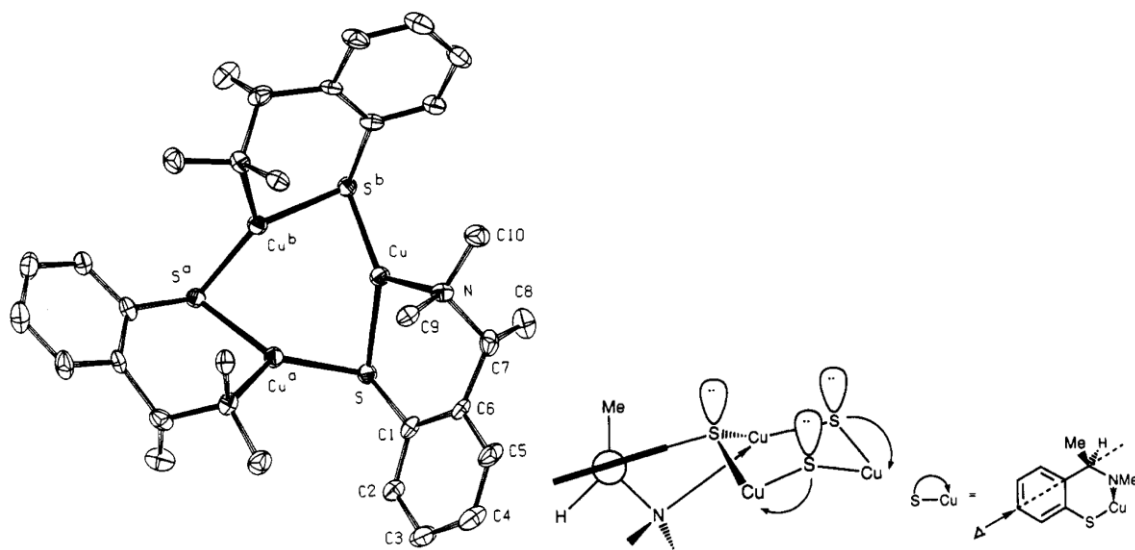
Así mismo, se ha reportado el uso de complejos de carbenos de cobre (I) y fósforo como catalizadores para realizar la síntesis de 1-fosfapiracenos (G. Wang et al., 2018). Se observó la formación de intermediarios cobre-fosfido, los cuales fueron aislados e identificados para la elucidación del mecanismo de la reacción de ciclación.



**Figura 3:** Síntesis de 1-fosfapiracenos utilizando cobre carbenos NHC y el intermediario aislado cobre-fosfido.



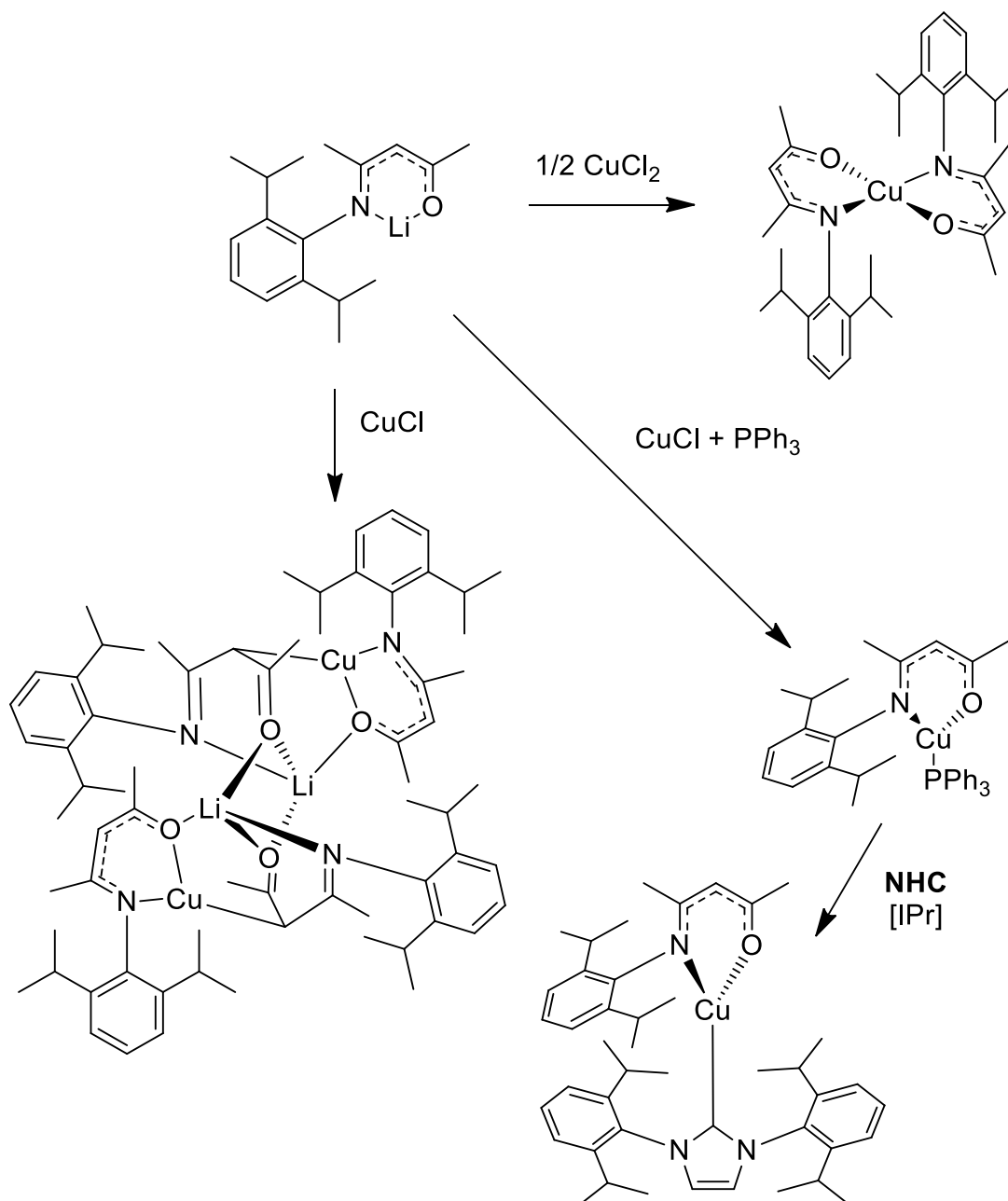
Por otra parte, es de importancia mencionar la química del cobre (I) con el azufre. Se ha observado la formación de especies trinucleares de cobre ( $\text{Cu}_3\text{S}_3$ ) en algunas estructuras. Este heterociclo de 6 miembros suele tener conformación de silla. El estado de agregación (formación de complejos di-, tri-, tetra- nucleados) de los compuestos que contienen azufre y cobre (I) depende de la rigidez y el tamaño de los miembros de los ligantes (Janssen, Grove, & Van Koten, 1997). Estas estructuras se han observado en tiolatos sustituidos. Stange y colaboradores reportaron los parámetros que afectan la formación de este ciclo con tiolatos de cobre (I) y ligantes nitrogenados bidentados (Stange, Klein, Klinkhammer, & Kaim, 2001). Por su parte, Knotter y su grupo informaron la formación del heterociclo con complejos de tiofenolatos (Knotter, van Maanen, Grove, van Koten, & Spek, 1991). Así mismo, se ha observado en el grupo de investigación de Química aplicada a catálisis y sistemas biológicos de la Universidad de Guanajuato la formación de esta estructura cíclica trinuclear utilizando ligantes SacNac y cobre (I).



**Figura 4:** Complejos trinucleares de cobre y azufre observados en tiofenolatos análogos a SacNac. (Knotter et al., 1991).

Un estudio que resulta análogo a este trabajo de investigación es el de (Hsu et al., 2007). Este grupo sintetizó complejos de Cobre (I) y Cobre (II) con ligantes cetiminatos y carbenos N-heterocíclicos (NHC) como se muestra en la Figura 5. Para esto, se hizo reaccionar un equivalente de la sal de litio del cetiminato

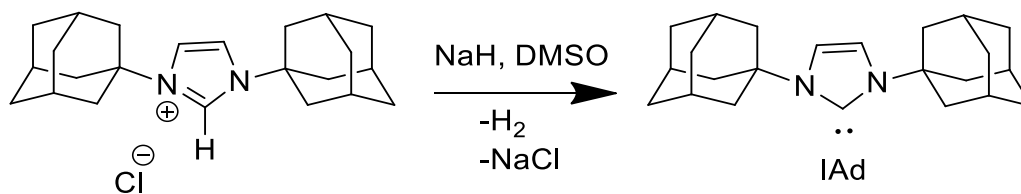
Li[OC(Me)CHC(Me)N(Ar)] con CuCl y PPh<sub>3</sub> en THF a la temperatura ambiente, obteniéndose con buenos rendimientos, un complejo Cu[OC(Me)CHC(Me)N(Ar)](PPh<sub>3</sub>). Finalmente, la sustitución de la PPh<sub>3</sub> con un carbeno *N*-heterocíclico (NHC) genera con bajo rendimiento, un complejo de tipo Cu[OC(Me)CHC(Me)N(Ar)](NHC).



**Figura 5:** Ejemplos de complejos y reactividad con diferentes ligantes para cobre (I) y cobre (II) (Hsu et al., 2007).

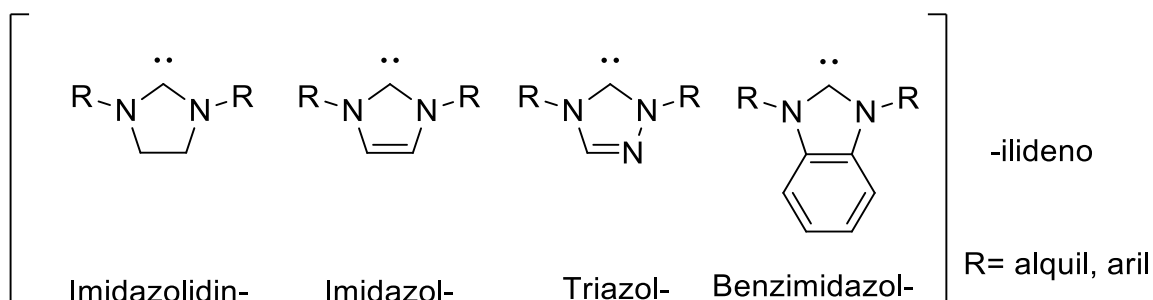
### III.4 CARBENOS *N*-HETEROCICLICOS

Los carbenos *N*-Heterocíclicos suelen abreviarse como NHCs por sus siglas en inglés “*N*-Heterocyclic carbenes”. Esos son diaminocarbenos forman complejos del tipo de Fischer con metales de transición. Un hito importante en la química de carbenos fue la síntesis lograda por Arduengo y colaboradores cuando obtuvieron la estructura de rayos X de un NHC libre, 1,3-bis(adamantil)imidazol-2-ilideno (Arduengo III et al., 1992), estabilizado por los grupos voluminosos sobre los átomos de nitrógeno que protegen estéricamente al carbeno.



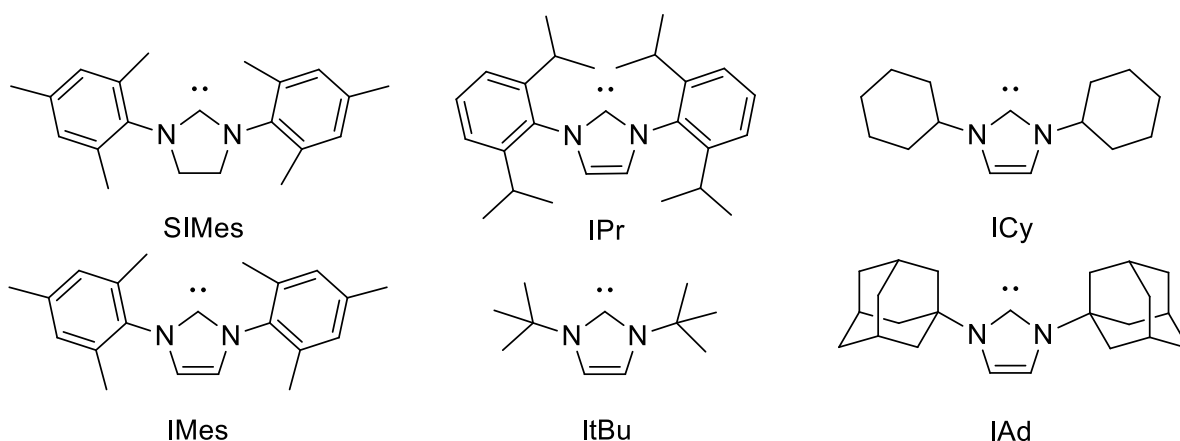
**Figura 6:** Síntesis del carbeno de Arduengo. Primer carbeno *N*-heterocíclico estable.

Existen en la literatura diferentes estructuras base que dan origen a los carbenos *N*-heterocíclicos. Por su parte, los diaminocarbenos cíclicos de cinco miembros son conocidos como carbenos de Arduengo. Estos anillos de 5 miembros son los más utilizados (imidazolilidenos e imidazolidinilidenos) para generar complejos organometálicos, mientras que las demás estructuras son menos reportadas. (de Frémont, Marion, & Nolan, 2009)



**Figura 7:** Algunas estructuras base para NHCs reportados en la literatura

Las diferentes modificaciones en la estructura de los carbenos *N*-heterocíclicos, tiene un cambio dramático en las propiedades electrónicas y estéricas de estos, por lo que se suelen preparar con diferentes *N*-sustituciones.



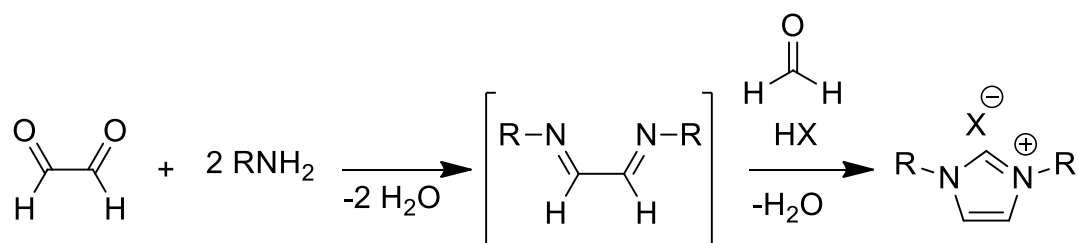
**Figura 8:** Nomenclatura y grupos R comunes en NHC

Posterior a Arduengo, (Herrmann, Elison, Fischer, Köcher, & Artus, 1995) describieron las primeras aplicaciones catalíticas para estos compuestos NHC. Desde ese entonces se ha descubierto que son especies con considerable actividad catalítica, antimicrobiana, antitumoral o con aplicaciones en la fabricación de materiales. (Hopkinson et al., 2014).

### III.4.1 Síntesis de NHC y complejos metálicos

Luego que Arduengo (Arduengo III et al., 1992) logró aislar el primer carbeno *N*-heterocíclico libre, se estudió la posibilidad de coordinarlo con un centro metálico para obtener el correspondiente complejo NHC.

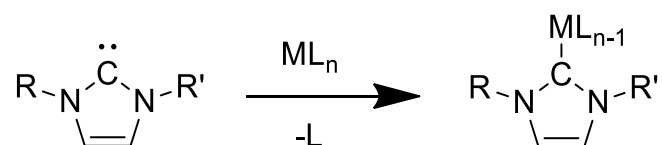
Una metodología utilizada para la síntesis simétrica de carbenos *N*-heterocíclicos es una síntesis “*One-pot*” (en un solo paso), formándose la sal de imidazolio por una reacción de condensación en condiciones ácidas entre una amina primaria, el glioxal y el formaldehído. Esta síntesis se realiza dos pasos, pudiéndose aislar una base de Schiff (una  $\alpha$ -diimina).



**Figura 9:** Síntesis simétrica “*One-pot*” (en un solo paso) de sales de imidazolio.

Para lograr NHCs libres existen diversos métodos. Uno de los más utilizados es la desprotonación de una sal de imidazolio precursora. Para lograrlo son necesarias condiciones anhidras y bases fuertes, pKa de 14 (de Frémont et al., 2009). En algunos casos, existe una limitación para lograr la separación eficiente del carbeno libre y la base protonada.

La elevada basicidad del ligante carbeno facilita su enlace a un fragmento metálico adecuado, intercambiándose por un ligante fácilmente desplazable, para formar el complejo metal-carbeno correspondiente.

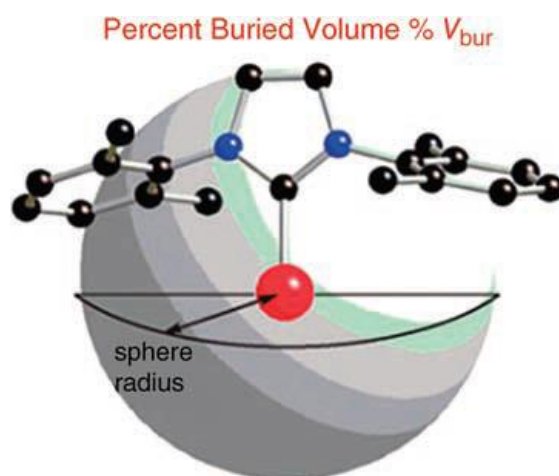


**Figura 10:** Formación de un complejo NHC por coordinación de un NHC libre a un fragmento metálico.

### III.4.2 Reactividad y modo de coordinación de carbenos *N*-heterocíclicos

Los NHC tienen propiedades importantes de estabilidad térmica y oxidación, que los ha hecho útiles como ligantes en catálisis. Muchos de ellos no necesitan condiciones inertes para existir.

Los NHC son comparados históricamente con las fosfinas. En el caso de las fosfinas se usa el “cono de Tolman” que mide el tamaño del ligante, utilizando precisamente, el ángulo del cono definido por el metal central y los átomos en el perímetro del cono. Inicialmente se utilizaba este parámetro también para los NHCs. Para definir el impedimento estérico en los ligantes NHC, Nolan y Cavallo propusieron un modelo en el que se mide el “porcentaje de volumen cubierto” ( $\%V_{bur}$ ) definido como un porcentaje del volumen total de la esfera de coordinación ocupado por un ligante (Clavier & Nolan, 2010). La esfera tiene un radio definido, mientras que el centro metálico se encuentra en el núcleo. Este parámetro,  $\%V_{bur}$ , es calculado utilizando datos cristalográficos, y se puede determinar mediante un programa computacional disponible en línea llamado *SambVca* (*Salerno molecular buried volumen calculation*). (Falivene et al., 2016). Un valor grande de  $\%V_{bur}$  significa una mayor influencia estérica del ligante al centro metálico.



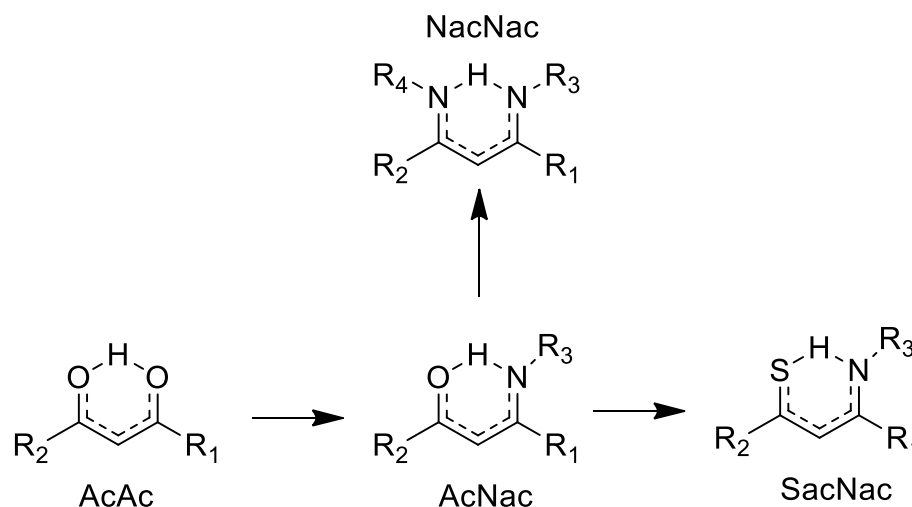
**Figura 11:** Representación del porcentaje de volumen cubierto. (Nolan, 2014)

El  $\%V_{bur}$  puede ser utilizado para clasificar las propiedades estéricas de los ligantes NHC. Algunos NHC tienden a dimerizarse en un equilibrio según sus propiedades electrónicas y estéricas, por lo que los NHC con grupos R pequeños lo hacen con mayor facilidad (Poater et al., 2008). Así, una estrategia para el diseño de NHCs suele ser induciendo grupos R voluminosos para evitar la dimerización. Desafortunadamente, en algunos casos los ligantes NHC con alta presencia estérica pueden tener un efecto negativo en su actividad catalítica. (Getty, Delgado-Jaime, & Kennepohl, 2007). Los parámetros  $\%V_{bur}$  y los mapas estéricos generados por la herramienta SambVca; permiten el diseño de NHC con impedimento estérico espacialmente definido. (Shaw, Kennedy, & Nelson, 2016) reportan el diseño de un NHC estéricamente definido ("*IPaul*") capaz de realizar hidrosilaciones con 100% de conversión en aproximadamente una hora.

### **III.5 LIGANTES ACETILACETONATOS Y SUS DERIVADOS (ACAC, ACNAC SACNAC Y NACNAC)**

Para entender la naturaleza de los ligantes de tipo SacNac es necesario considerar los estudios de sus análogos predecesores, los ligantes AcAc, AcNac y NacNac. En la Figura 12, se observa la relación estructural entre estos ligantes. Este grupo de ligantes derivados de  $\beta$ -dicetonas son de alto interés para la química de coordinación por su fácil preparación y su fuerte habilidad para coordinarse a un metal de transición como ligantes monodentados o bidentados. En el caso de los N-sustituidos la posibilidad de modificar el efecto estérico del ligante según los sustituyentes que se escojan. (Sasamori, Matsumoto, Takeda, & Tokitoh, 2007)

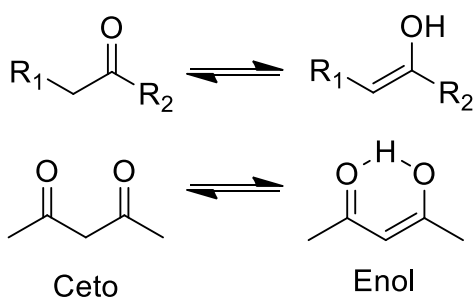
En el grupo de investigación de Química aplicada a catálisis y sistemas biológicos de la Universidad de Guanajuato se ha investigado sistemáticamente durante varios años el comportamiento de los ligantes previamente mencionados. Así mismo, se ha abordado la síntesis de compuestos heterolépticos con metales como cobre, níquel, paladio e iridio.



**Figura 12:** Relación entre los ligantes SacNac y NacNac y sus precursores AcAc y AcNac.

### III.5.1 Ligantes AcAc, AcNac y NacNac

Las β-dicetonas, como la acetilacetona (AcAc), son ligantes bidentados que presentan dos carbonilos en posición beta uno respecto del otro y se encuentran en un equilibrio tautomérico del tipo ceto-enol (Figura 13). Donde en este último tautómero se encuentra en aproximadamente el 16% de la mezcla (medidos en agua). (Jensen & O'Brien, 2001)



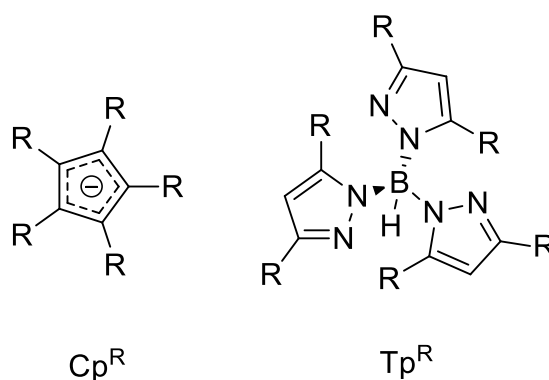
**Figura 13:** Equilibrio tautomérico Ceto – Enol

La unión intermolecular del hidrogeno en la forma enol, da lugar a un sistema π ordenado, el cual está formado por dos átomos de oxígeno, sus correspondientes carbonos carbonílicos y un carbono central, lo que aporta una mayor estabilidad a la molécula. El compuesto representativo para este tipo de ligantes es la acetilacetona o la 2,4 pentanodiona.



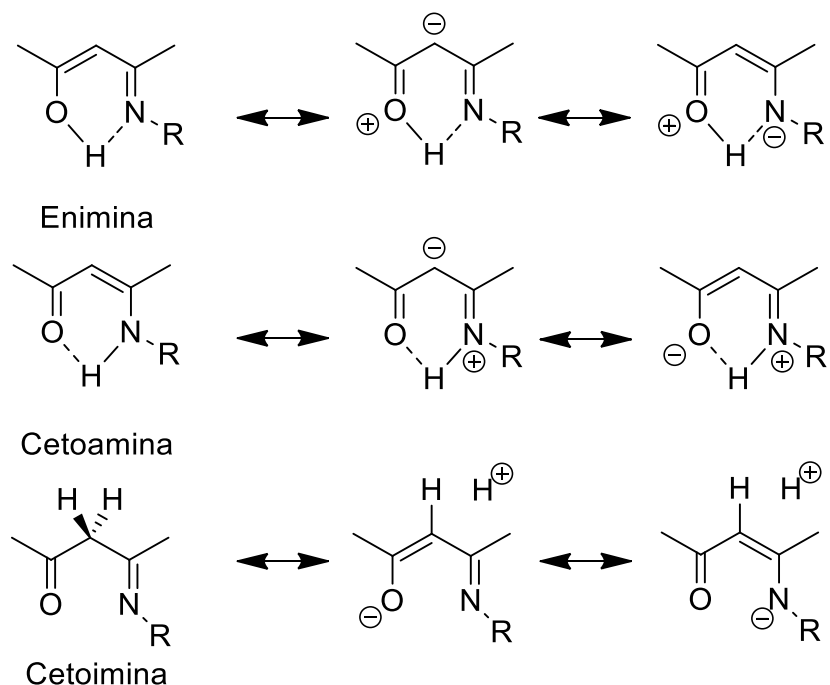
En contraste, las cetonas tienen un pKa alto y son difíciles de desprotonar necesitando bases fuertes. Mientras que el protón “puente” en la forma enol de las  $\beta$ -dicetonas tienen un pKa mucho menor y pueden ser desprotonadas fácilmente con bases como carbonatos o amoníaco (Bai, Wei, Das, & Stephan, 2006).

Los ligantes  $\beta$ -dicetoiminatos (NacNac) poseen similitud con los ligantes ciclopentadienilos (Cp) y los trispirazoliboratos (Tp) (Tfiofimenko, 1971), ya que generan un ambiente de coordinación único en donde los átomos N donadores pueden ser fuertes donadores de electrones. Además, sus parámetros estéricos y electrónicos pueden ser ajustados para sintonizar las propiedades de un ion metálico. (Ver Figura 14)



**Figura 14:** Ligantes ciclopentadienilo y trispirazoliborato

En el caso de los ligantes de tipo AcNac estos han sido muy estudiados ya que tienen dos átomos donadores de diferente capacidad básica en la teoría de Pearson. (El oxígeno clasificado como más duro que el nitrógeno.) Estos ligantes pueden presentar 3 tipos de tautómeros: enimina, cetoamina y cetoimina. (Ver Figura 15)



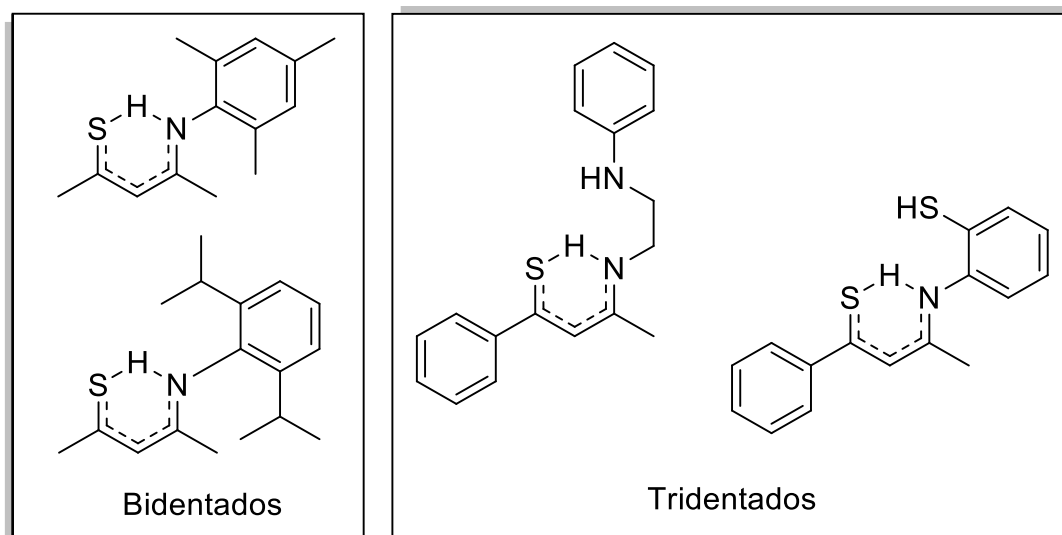
**Figura 15:** Tautómeros de ligantes AcNac y estructuras resonantes

Se han explorado otras opciones como compuestos  $\beta$ -cetofosfonatos, PacAc en los cuales se posee un átomo donador duro (oxígeno) y uno blando (fósforo). El grupo de Tokitoh y otros han sintetizado compuestos PacAc, en donde los sustituyentes con alto impedimento estérico influyen en la estabilización cinética de los complejos. (Sasamori et al., 2007)

### III.5.2 Ligantes SacNac

Hasta el momento, existen escasos reportes en la literatura sobre ligantes del tipo SacNac. Nuestro grupo de investigación ha trabajado con ligantes SacNac en la estabilización de complejos de cobre, cobalto, iridio y paladio. Así mismo, ha logrado desarrollar una metodología de síntesis de estos ligantes a escala de gramos. De esta manera los esfuerzos del grupo de investigación se enfocan en la síntesis de nuevos ligantes, en especial aquellos conteniendo el fragmento SacNac. Por ejemplo, en el grupo de investigación se ha reportado la síntesis de compuestos de metil paladio  $[\text{Pd}(\text{SacNac})(\text{PMe}_3)\text{CH}_3]$  y metil platino  $[\text{Pt}(\text{SacNac})(\text{PMe}_3)\text{CH}_3]$  (Ruiz Plaza et al., 2016). Donde los SacNac son de estructura base

$\text{H}_3\text{CC}(\text{S})\text{CHC}(\text{NAr})\text{CH}_3$ ; con grupos aromáticos: 2,6-iPr-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> y 2,4,6-MeC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>. Recientemente en el grupo de investigación se reporta la síntesis de un nuevo ligante SacNac N,N,S-tridentado con estructura  $[\text{C}_6\text{H}_5(\text{S})\text{CCH}_2\text{C}(=\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}_6\text{H}_5)\text{CH}_3]$  el cual se confirmó por difracción de rayos X de monocristal (Rendón-López et al., 2019). El ligante puede desprotonarse fácilmente y puede estar mono o di desprotonado. Este fue utilizado para formación de complejos de níquel, paladio y platino con formula general  $[\text{M}(\kappa^3\text{-SacNac})\text{X}]$  y  $[\text{M}(\kappa^3\text{-SacNac})\text{L}][\text{BPh}_4]$ .



**Figura 16:** Ejemplos de ligantes SacNac sintetizados por el grupo de investigación.

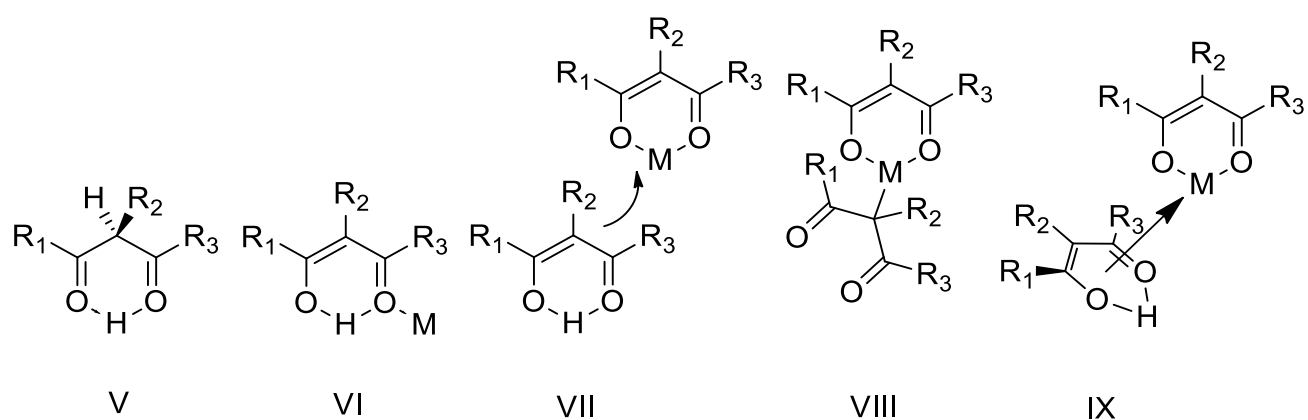
### III.5.3 Reactividad y modos de coordinación

Todos los ligantes acetilacetonatos y sus derivados (AcAc, AcNac, NacNac y SacNac) poseen modos de coordinación análogos. Para el caso de los AcAc se han observado por difracción de rayos x de monocristal una gran variedad de compuestos. De esta manera, se describen los modos de coordinación de estos ligantes con los metales. Marchetti, F. Pettinari y C. Drozdov realizaron una clasificación de estos modos de coordinación en un solo trabajo. (Pettinari, Marchetti, & Drozdov, 2004). Los modos de coordinación principales para los

ligantes AcAc se pueden clasificar en 3 tipos principales:  $\beta$ -dicetonas en forma neutra,  $\beta$ -dicetonas en forma mono-aniónica y  $\beta$ -dicetonas en forma di-aniónica

### III.5.3.1 $\beta$ -dicetonas neutras

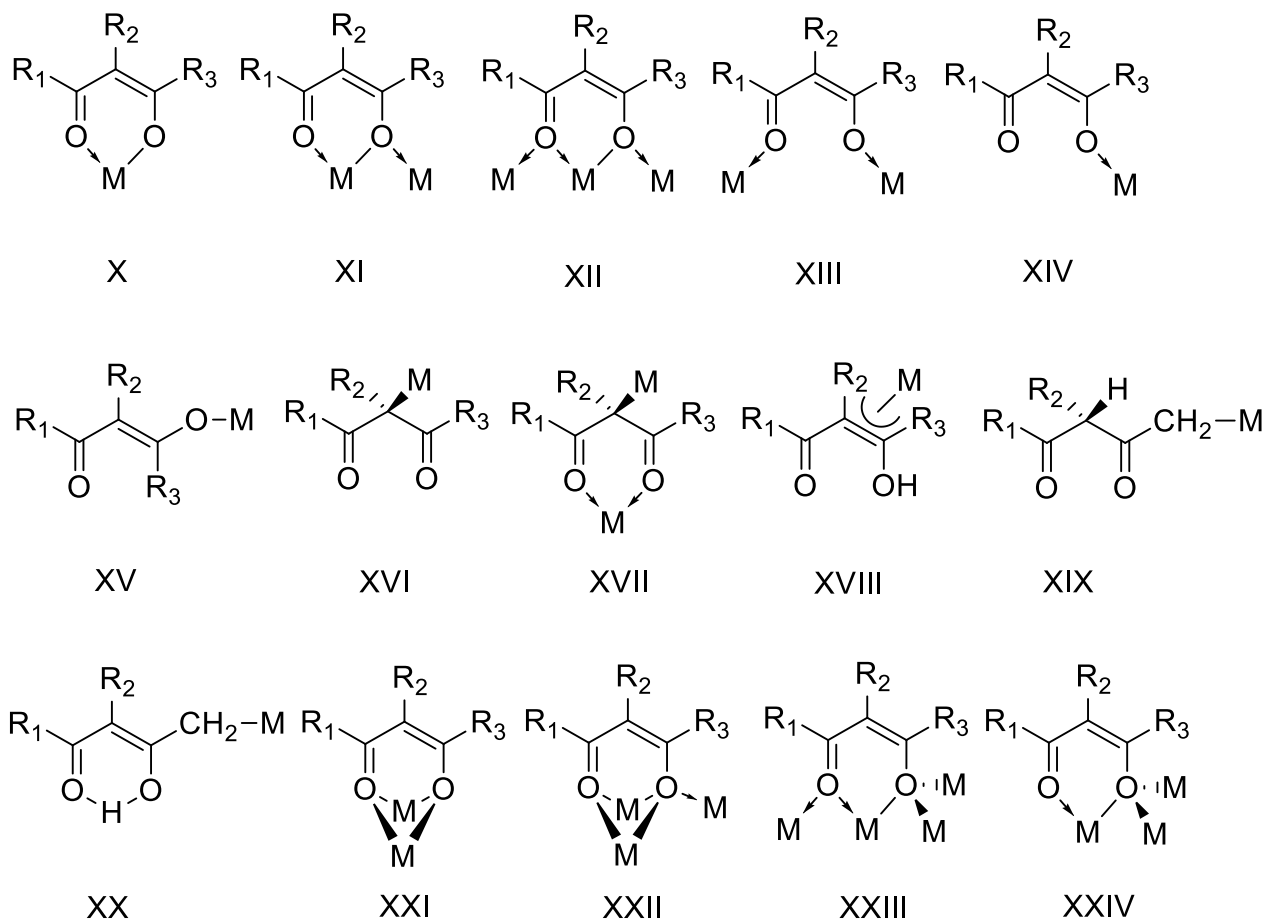
Esta clasificación abarca 3 tipos de  $\beta$ -dicetonas y otras 2 más derivadas. Se incluye la forma O,O-bidentada (V), la forma enol O-monodentada (VI) que es menos común y la forma  $\eta^2$ -C<sub>2</sub>-enlazada (VII). Esta última presenta dos posibilidades estructurales las cuales fueron evidenciadas por IR y RMN (VIII) (IX) y difieren entre sí por su hapticidad.



**Figura 17:**  $\beta$ -dicetonas neutras

### III.5.3.2 $\beta$ -dicetonas monoaniónicas

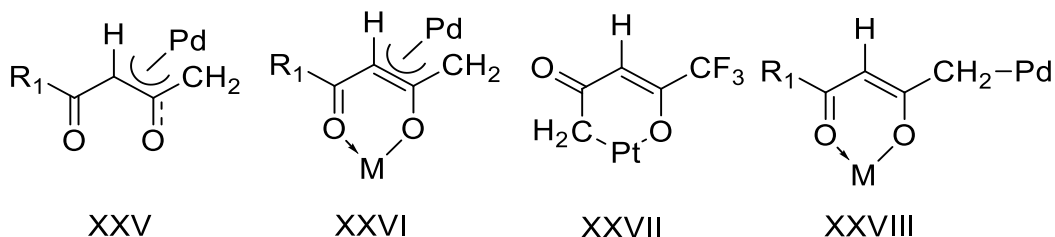
Existen quelatos O,O-bidentados (X) y hay modos en donde uno (XI) o ambos átomos de oxígeno (XII) están coordinados a otros centros metálicos. Un ligante  $\beta$ -dicetona puede enlazarse a dos átomos metálicos con la forma O,O-bidentada (XIII) o coordinarse en la forma cis O-monodentada (XIV) o trans (XV). Otras formas de coordinación son en la cuales el carbono metínico se encuentra unido a un metal blando, tal como en la forma ceto C-monodentada (XVI), puenteadando en la forma ceto C,O,O-tridentada (XVII), la forma  $\eta^3$ -C<sub>3</sub>-alilica (XVIII), la forma terminal ceto C-monodentada (XIX) y la correspondiente forma enol (XX). Además, recientemente se han identificado cuatro formas adicionales para el caso de metales pesados de los metales I alcalinotérreos. (XXI a XXIV)



**Figura 18:**  $\beta$ -dicetonas monoaniónicas

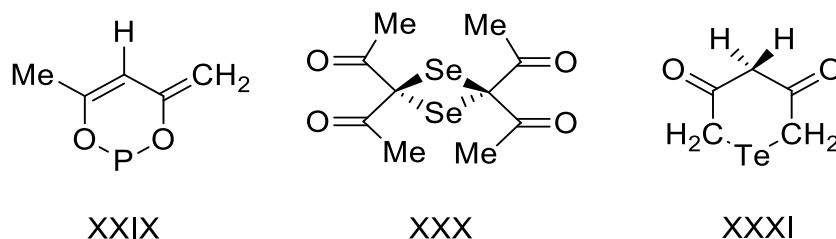
### III.5.3.3 $\beta$ -dicetonas dianiónicas

Se han descrito algunos modos de coordinación en el que las dicetonas se comportan como ligantes dianiónicos, particularmente con metales de Pd y Pt. En contraste a su comportamiento monoaniónico, en dichos compuestos la dicetona se encuentra con una carga negativa extra  $[\text{AcAc}]^{-2}$ , debido a la remoción de un protón metílico. En el complejo XXV la dicetona es  $\eta^3\text{-C}_3$ -tridentada, mientras que en compuesto XXVI es un complejo bimetálico, y adicional a la forma anterior, coordina a otro centro metálico de manera O,O-bidentada. Existen otros modos de coordinación de especial interés como en los complejos XXVII y XXVIII. En el primer caso el ligante está C,O-enlazado al metal, mientras que en el otro caso, donde se tiene un complejo bimetálico, el enlace se hace a un metal mediante un carbono metilénico.



**Figura 19:**  $\beta$ -dicetonas dianiónicas

Otros modos de coordinación se han encontrado en derivados de fósforo (XXIX), selenio (XXX) y telurio (XXXI) como átomos centrales.



**Figura 20:** Otras  $\beta$ -dicetonas dianiónicas

### III.6 QUÍMICA CLICK

Los conceptos de la Química Click fueron introducidos por Sharpless en 2001 basándose en los principios que favorecen las reacciones químicas en la naturaleza. (Kolb, Finn, & Sharpless, 2001) Se plantea la formación de moléculas, uniendo pequeñas unidades con enlaces de heteroátomos (C-X-C). La idea es tener una serie de reacciones selectivas y con “*blocks*” (bloques) modulares que funcionen en aplicaciones de pequeña y gran escala. Sharpless definió diferentes características necesarias para que una reacción pueda considerarse del tipo Click. Las características de la reacción y el proceso de una reacción Click son las siguientes:

- Debe ser modular.
- Debe ser de amplio alcance (soportar diferentes grupos funcionales).
- Debe tener muy altos porcentajes de rendimiento.
- Debe ser estereoespecífica (no necesariamente enantioselectiva).

- Las condiciones de reacción deben ser simples. (Preferiblemente insensibles al oxígeno y agua).
- Los materiales de partida y reactivos deben ser fáciles de obtener. En mejor medida si provienen de productos naturales.
- Deben ser preferiblemente sin solventes. Si se utilizan solventes deben ser benignos y/o fáciles de remover. Un solvente que se adapta a estos lineamientos es el agua.
- Aislar el producto de reacción debe ser simple.
- La purificación de los productos debe ser por destilación o recristalización. No se admite el uso de cromatografía.
- Se prefiere que no produzcan ningún subproducto y si son producidos deben ser inofensivos.
- Los productos deben ser estables en condiciones fisiológicas.

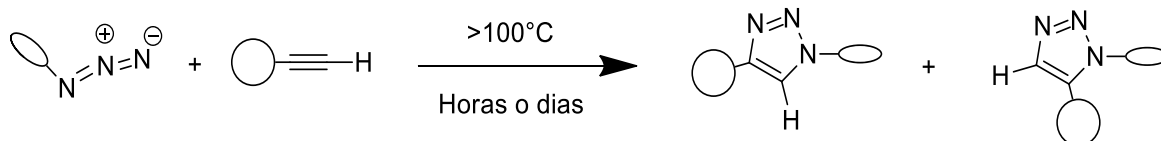
(Moses & Moorhouse, 2007) & (C. Wang, Ikhlef, Kahlal, Saillard, & Astruc, 2016)

Las reacciones Click tienen estas características ya que están favorecidas en gran medida por una fuerza termodinámica, usualmente mayor a 20 Kcal/mol. (Kolb et al., 2001). Existen una gran variedad de reacciones que entran en la clasificación como reacciones Click. Entre ellas se pueden mencionar las siguientes transformaciones químicas:

- Cicloadiciones de especies insaturadas: cicloadiciones 1,3-dipolares, Diels-Alder.
- Apertura de heterociclos electrófilos con tensión de anillo: epóxidos, aziridinas, iones aziridinio e iones episulfonio
- Química de carbonilo sin formación de aldol: formación de urea, heterociclos aromáticos, éteres de oximas, hidrazonas, formación de amidas.
- Adiciones carbono-carbono de múltiples enlaces: epoxidaciones, dihidroxilaciones, aziridinas, adiciones de haluros de sulfenil y adiciones de Michael de reactantes Nu-H.

### III.6.1 Reacción Huisgen azida-alquino cicloadición 1,3-dipolar

La reacción clásica de Huisgen es utilizada como base para discutir las reacciones Click. Los alquinos y azidas no son reactivos en condiciones normales y reaccionan en una cicloadición a elevadas temperaturas. Esta reacción es altamente exotérmica y tiene como barrera energética una gran energía de activación. (Gopalan & Balasubramanian, 2016, p. 2) De esta manera, la reacción sin catalizar es muy lenta y no es regioselectiva. La diferencia energética entre los orbitales HOMO y LUMO de la azida y de los alquinos son comparables, por lo tanto, los mecanismos de reacción por la vía del dipolo HOMO y del dipolo LUMO pueden ocurrir dando como productos los regioisómeros de 1,4- y 1,5-triazol. La reacción es más rápida y selectiva cuando el alquino está sustituido con un grupo electroattractor.

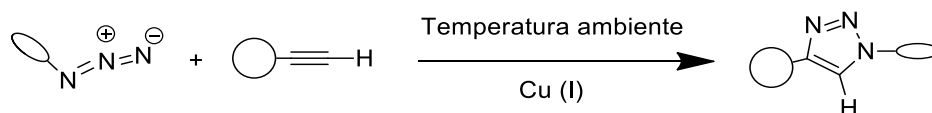


**Figura 21:** Cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen entre alquinos y azidas.

### III.6.2 Reacción Click CuAAC – Cicloadición azida-alquino catalizada con cobre

Esta reacción fue reportada por Sharpless y Meldal de manera independiente utilizando cobre (I) como catalizador. Esta reacción es  $10^7$  veces más rápida que la reacción sin catalizar. (Gopalan & Balasubramanian, 2016) La reacción catalizada con cobre (I) es altamente regioselectiva y solo se forma el aducto 1,4 a temperatura ambiente con alto porcentaje de rendimiento.

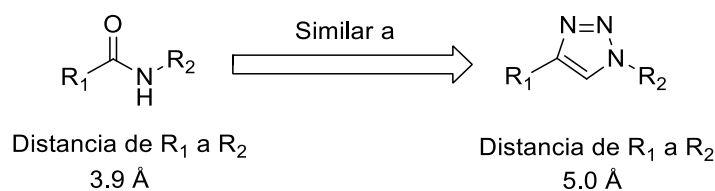
La reacción tolera una gran variedad de grupos funcionales y permite obtener el producto 1,2,3-triazol con mínimo trabajo y purificación. Estas características hacen que sea considerada como una reacción Click ideal.



**Figura 22:** Reacción Click CuAAC - Cicloadición 1,3-dipolar entre alquinos y azidas.



Existe un peculiar interés en la química medicinal para la síntesis de 1,2,3-triazoles. Estos heterociclos son capaces de servir como unidades de unión rígidas de manera muy similar a los enlaces peptídicos debido a su posición atómica y propiedades electrónicas, con la diferencia que no sufren susceptibilidad a una ruptura hidrolítica. En cuanto a la comparación topológica, la diferencia de distancia entre los sustituyentes  $R_1$ - $R_2$  entre un enlace amida y el heterociclo es de 1.1 Å debido a la presencia de un átomo extra. Así mismo este heterociclo tiene un mayor momento dipolar, permitiendo que el triazol tenga la capacidad de homologar la capacidad hidrofílica de un enlace amida (Horne et al., 2004). También se reporta que los 1,2,3-triazoles poseen entre otras actividad biológica como: actividad anti-VIH, agonista adrenérgico selectivo  $\beta_3$ , anti-bacteriana y anti-histamínico (Bock, Hiemstra, & Van Maarseveen, 2006).



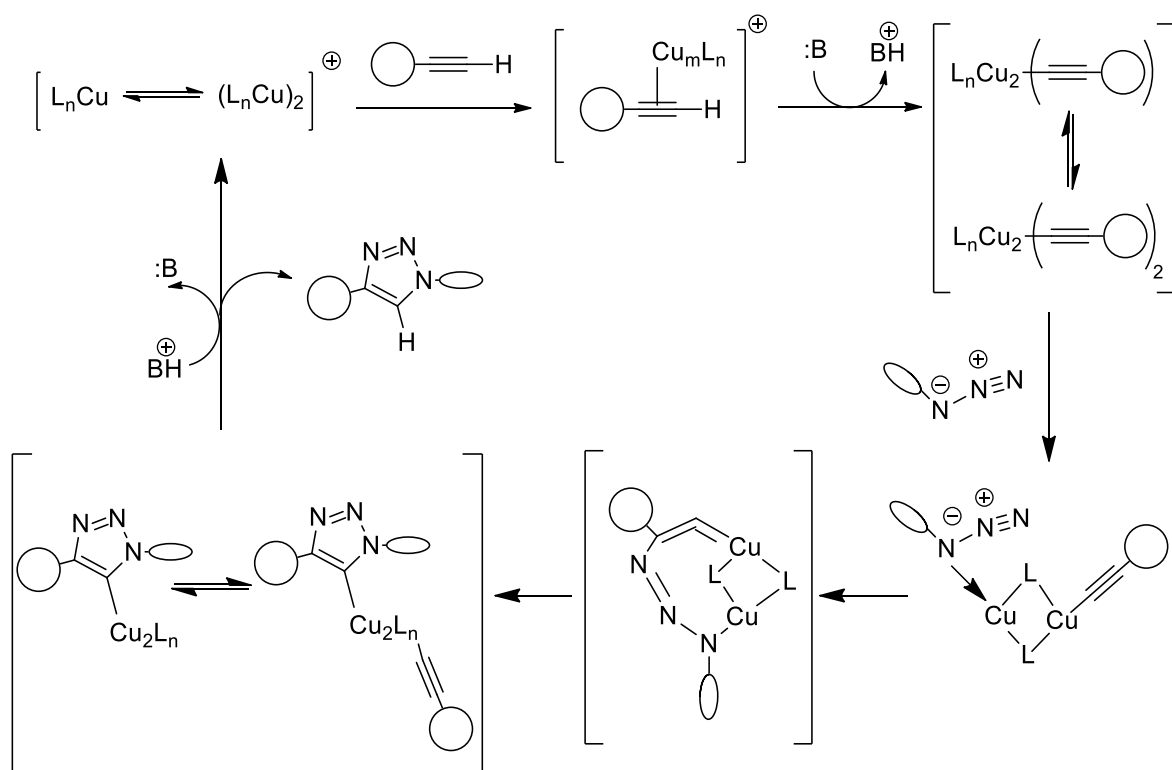
**Figura 23:** Similitudes topológicas entre amidas y 1,2,3-triazoles.

### **III.6.2.1 Ciclo catalizador y mecanismo de las reacciones Click CuAAC**

Una propuesta para el mecanismo de las reacciones CuAAC fue reportado por (Bock et al., 2006). Ellos se basaron en estudios cinéticos y cálculos computacionales DFT (teoría del funcional de la densidad). Los cálculos muestran que la reacción catalizada procede en varios pasos y con una energía de activación de 11 kcal/mol menos que la versión sin catalizar. (Gopalan & Balasubramanian, 2016)

Según se observa en el ciclo catalítico (Figura 24); la reacción inicia con la formación de un complejo  $\pi$  Cobre-alquino, el cual forma un acetiluro de cobre después de la desprotonación del alquino terminal. La coordinación del cobre con el alquino hace que el protón acetilénico sea más ácido, aumentado su acidez hasta 9.8 unidades de pH. Esto hace que la desprotonación ocurra en medio acuoso incluso en ausencia de base. El acetiluro de cobre existe en un equilibrio entre una

especie monometálica y bimetálica. Uno de los iones cobre en el dímico se coordina con el nitrógeno de la azida y la activa. Este complejo se cicla para dar un metalociclo por medio de un ataque nucleofílico del nitrógeno terminal a el grupo azida en el carbono interno del alquino. El metalociclo sufre una contracción del anillo por medio de una interacción transanular entre el par electrónico libre del nitrógeno sustituido de la azida y el enlace C=Cu. Este último paso da como resultado un triazoluro de cobre, que sufre una protonación para liberar el triazol 1,4-disustituido y regenera el catalizador de cobre (I). (Ben El Ayouchia, Bahsis, Anane, Domingo, & Stiriba, 2018)

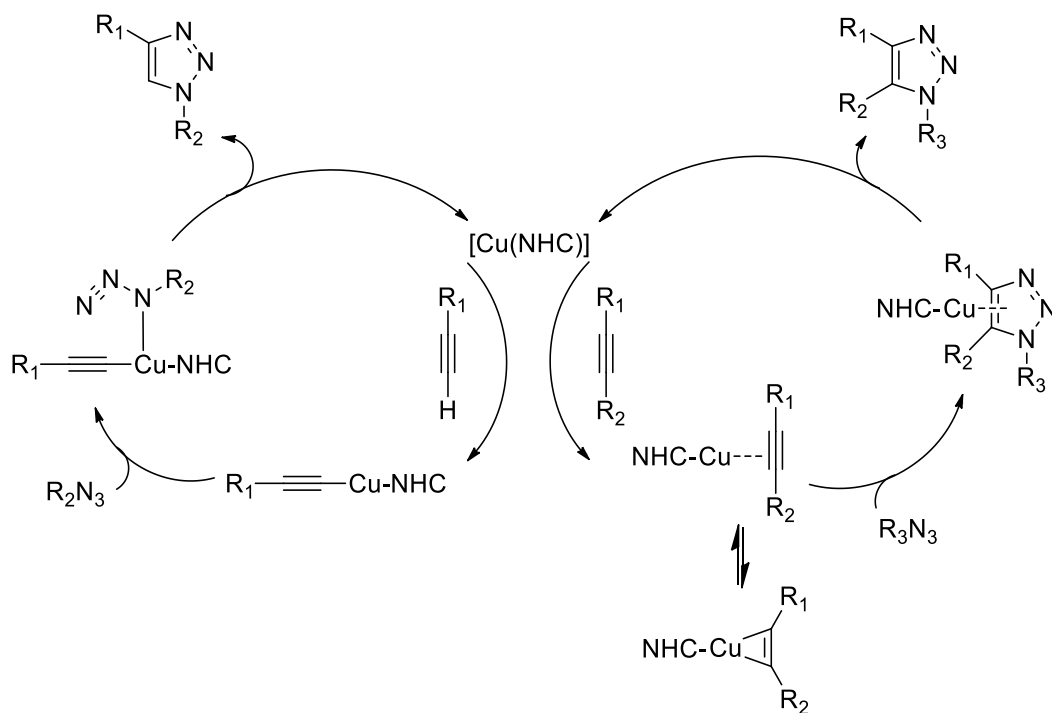


**Figura 24:** Mecanismo basado en estudio por DFT propuesto por (Bock et al., 2006).

Donde L son los diferentes ligandos del complejo de cobre (I). Las elipses hacen referencia a los sustituyentes del alquino y la azida respectivamente.

Existen otras propuestas de mecanismo para esta reacción. Por su parte, (Egbert, Cazin, & Nolan, 2013) proponen una versión del mecanismo para los complejos

Cu(NHC). Según se observa en la Figura 25, este mecanismo considera que los complejos conteniendo NHC son capaces de realizar la transformación correspondiente al 1,2,3-triazol utilizando alquinos terminales o internos. Ellos proponen dos posibles rutas de reacción. En donde para alquinos terminales el mecanismo donde el cobre se acompleja al extremo del alquino terminal es aplicable. Mientras que, para alquinos internos, la presencia de un NHC en el centro de cobre produce la activación de alquinos internos en la formación de un complejo  $\pi$  Cobre-alquino.



**Figura 25:** Mecanismo propuesto por (Egbert et al., 2013) utilizando ligantes NHC para alquinos terminales e internos.

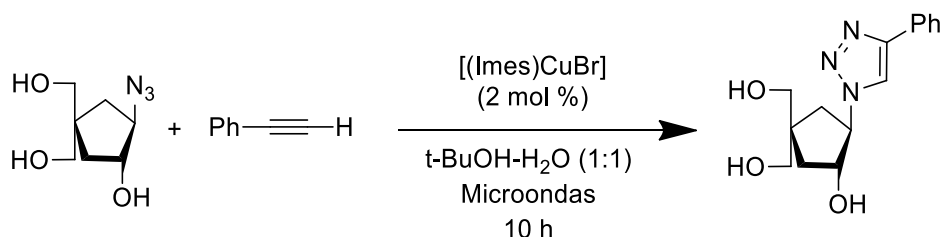
### III.6.2.2 Catalizadores utilizados para reacciones Click CuAAC

El éxito alcanzado en las reacciones Click CuAAC ha hecho que los investigadores busquen catalizadores estables para llevar a cabo la reacción de cicloadición de azidas y alquinos hacia la síntesis de triazoles. La mejor especie descrita en la literatura es el cobre (I). Uno de los problemas es que el cobre (I) es termodinámicamente inestable y se oxida a cobre (II) o sufre una reacción de

desproporción a cobre (II) y cobre (0) en condiciones aeróbicas. El cobre (II) es catalíticamente inactivo por lo que la reacción se disminuye en velocidad.

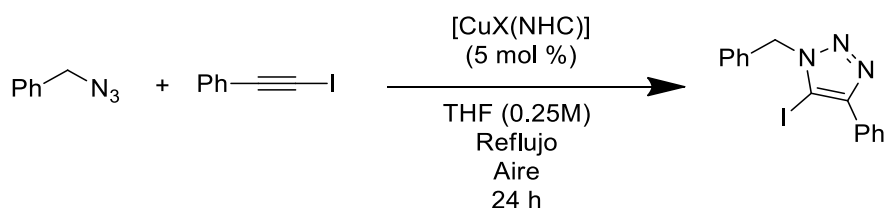
Existen diversas fuentes de cobre (I) las cuales han sido estudiadas. Entre ellas las fuentes de especies de cobre (I) se encuentran sales de cobre (I) como yoduro de cobre, reducción in-situ de sales de cobre (II) como sulfato de cobre y comproporción de cobre (0) y cobre (II) (Bock et al., 2006). Otra aproximación para las reacciones Click CuAAC es el uso de complejos de cobre (I). En cuanto a la catálisis, es necesario que los reactantes se coordinen fácilmente con los iones metálicos y que los productos se separen fácilmente de la esfera de coordinación. Ambos procesos deben tener energía de activación baja y para que estos ligantes permitan la catálisis es necesario que los complejos metálicos de cobre (I) sean lábiles. Los complejos lábiles de cobre (I) son coordinativamente insaturados en el sentido que contienen una posición de coordinación libre o una posición ocupada por un ligante, pero con una coordinación débil (Shriver, Atkins, & Langford, 1998, p. 762). Una opción muy utilizada es el uso de ligantes orgánicos basados en nitrógeno que estabilicen el metal en bajo estado de oxidación en condiciones aeróbicas y acuosas (Chan, Hilgraf, Sharpless, & Fokin, 2004). También se reporta en la literatura, ligantes de oxígeno, fósforo y azufre como átomos donadores que estabilizan el cobre (I) para este tipo de reacciones (Díez-gonzález, 2011). Estos ligantes acomplejan el cobre (I) y evitan interacciones que provocan su degradación.

Existen varios ejemplos de uso de ligantes orgánicos para llevar a cabo esta reacción Click CuAAC. Entre ellos, el carbeneo 1,3-Bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazolio (IMes) fue evaluado por el grupo de investigación de Nolan (Broggi et al., 2008) en la síntesis del complejo IMesCuBr el cual presentó actividad catalítica en la síntesis de carbanucleósidos vía cicloadición dipolar 1,3 de azidas y alquinos. En esta se observa un 100% de conversión utilizando la radiación de microondas.



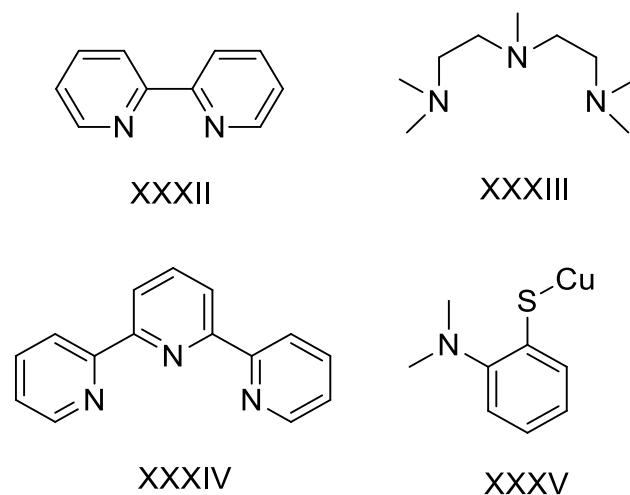
**Figura 26:** Síntesis de carbanucleósidos via cicloadición 1,3-dipolar entre alquinos y azidas.

Se ha reportado por (Lal, Rzepa, & Díez-González, 2014) el estudio de la síntesis de 5-yodo-1,2,3-triazoles utilizando una variedad de carbenos *N*-Heterocíclicos. Utilizando complejos  $[CuX(NHC)]$  donde  $X = Cl, Br$  y  $I$  y los NHC = Imes, SIMes, IPr, IAd entre otros. El complejo  $[CuCl(IPr)]$  da una conversión superior al 80% en 24 horas. Así mismo, evaluaron diferentes sustituyentes para la azida y alquino, la mayoría de las conversiones obtuvieron rendimientos superiores al 75%.



**Figura 27:** Síntesis de 5-yodo-1,2,3-triazoles reportado por (Lal et al., 2014) .

También se ha reportado el uso de ligantes nitrogenados y azufrados los cuales estabilizan al cobre (I). Por su parte, (Golas, Tsarevsky, Sumerlin, & Matyjaszewski, 2006) usaron una serie de ligantes nitrogenados (Figura 28) (XXXII-XXXIV). Así mismo, (Fabbrizzi, Cicchi, Brandi, Sperotto, & Van Koten, 2009) informan de un ligante de azufre (XXXV) capaz de estabilizar cobre (I) y realizar cicloadiciones 1,3-dipolar entre alquinos y azidas.



**Figura 28:** Ligantes orgánicos con nitrógeno y azufre utilizados en reacciones Click CuAAC para estabilizar cobre (I).

Existen varios criterios para la elección de un catalizador eficaz. Existen varios factores entre ellos; la presión, la temperatura, la concentración del catalizador necesaria, la rotación catalítica, la selectividad del catalizador para el producto deseado, con qué frecuencia hay que renovar el catalizador entre otros (Shriver et al., 1998). Entre los parámetros para la elección de un buen catalizador en la industria se utilizan los conceptos de TON y TOF. El número de rotación catalítica - TON (*Turnover number*) es el número de moles de producto por mol de catalizador, indicando el número de ciclos catalíticos para un proceso dado. Para la mayoría de las aplicaciones industriales, el TON suele estar en el rango de  $10^6$ - $10^7$  (Hagen, 2015, p. 6).

$$TON = \frac{\text{Cantidad de producto}}{\text{Cantidad de catalizador}} ; \left[ \frac{\text{mol}}{\text{mol}} \right]$$

Mientras que la frecuencia de rotación catalítica – TOF (*Turnover frequency*) es la rotación catalítica por unidad de tiempo. En donde para aplicaciones industriales el rango del TOF suele ser  $10^{-2}$ – $10^2$  s<sup>-1</sup>. Las enzimas suelen tener un rango de TOF entre  $10^3$ – $10^7$  s<sup>-1</sup> (Hagen, 2015, p. 7).

$$TOF = \frac{\text{Cantidad de producto}}{\text{Cantidad de catalizador} \times \text{tiempo}} ; \left[ \frac{\text{mol}}{\text{mol} \times \text{tiempo}} \right] \text{ ó } \left[ \frac{1}{\text{tiempo}} \right]$$

## IV. JUSTIFICACIÓN

---

La búsqueda y, por lo tanto, la síntesis de nuevos complejos de coordinación y organometálicos, es una línea de investigación que permite encontrar aplicaciones novedosas y en sintonía con la química verde. Los compuestos organometálicos tienen un gran potencial en la catálisis homogénea, y permiten llevar a cabo reacciones en condiciones suaves y con alta selectividad. Adicionalmente, la investigación de compuestos organometálicos de cobre(I) representan una opción atractiva debido a que son una alternativa más económica frente a otros metales de transición, como el paladio, iridio, rodio; entre otros. De esta manera, nace la necesidad de diseñar nuevos catalizadores activos que nos permitan generar procesos con alta selectividad.

En México, la síntesis de complejos de coordinación y organometálicos; así como su implementación en la industria para la catálisis u obtención de productos de interés está desarrollada ampliamente. Mientras que, en Guatemala, el área de química organometálica no se halla en desarrollo. En la actualidad, no existen instituciones de los sectores industriales o académicos que investiguen este tipo de compuestos de manera sistemática para su implementación. Por lo que este estudio, abre un nuevo espacio para la investigación básica en compuestos que pueden ser utilizados posteriormente como catalizadores o en otras aplicaciones para generar productos de valor agregado. Así mismo, sirve como medio de divulgación para conocer los potenciales beneficios de aplicar la catálisis usando química organometálica a los procesos de producción de productos como medicamentos, pesticidas y otras moléculas de interés particular.

## V. OBJETIVOS

---

### V.1 GENERAL

IV.1.1 Preparar nuevos catalizadores de cobre en bajos estados de oxidación conteniendo ligantes SacNac y carbenos *N*-Heterocíclicos.

### V.2 ESPECÍFICO

IV.2.1 Sintetizar complejos de cobre (I) coordinativamente insaturados

IV.2.2 Estabilizar complejos de cobre (I) con ligantes N,S-donadores

IV.2.3 Estudiar la reactividad frente a ligantes bases de Lewis (Carbenos *N*-heterocíclicos y fosfinas sustituidas)

IV.2.4 Caracterizar por los diferentes compuestos obtenidos por espectroscopia infrarroja, resonancia magnética nuclear, análisis elemental y en caso de obtener cristales adecuados, difracción de rayos X de monocristal.

IV.2.5 Evaluar de forma preliminar la actividad catalítica de los complejos de cobre que han podido ser aislados en catálisis de reacciones Click (CuAAC).



## VI. HIPÓTESIS

---

Debido a sus propiedades electrónicas y estéricas, los compuestos de cobre (I) con carbenos *N*-heterocíclicos o fosfinas y ligantes SacNac propuestos, podrían presentar actividad catalítica en la química Click de cicloadiciones CuAAC.

## VII. MATERIALES Y MÉTODOS

---

### VII.1 UNIVERSO Y MUESTRA

**Universo:** Catalizadores de Cobre(I)

**Muestra:** Complejos homo y heterolépticos de Cu(I) con ligantes SacNac, SacNac-NHCs y SacNac-PR<sub>3</sub> como catalizadores en la química Click.

#### VII.1.1 Reactivos

2,4,6-trimetilanilina

2,6-diisopropilanilina

3-bromopropino

Acetato de etilo

Acetilacetona

Acetona

Acetonitrilo

Ácido p-toluensulfónico

Alcohol etílico

Anhidrido acético

Anilina

Azida de sodio

Benceno

Benzofenona

Benzoilacetona

Bromuro de cobre

Bromuro de potasio para pastilla de análisis por espectroscopia infrarroja.

Carbonato de sodio anhidro

Cloroformo

Cloroformo deuterado para resonancia magnética nuclear.

Cloruro de 4-nitrobencilo

Cloruro de bencilo

Diclorometano

Difenilacetileno

Dimetilo acetilendicarboxilato

Dimetilsulfóxido

Dimetilsulfóxido deuterado para resonancia magnética nuclear.

Éter dietílico

Fenilacetileno

*p*-Formaldehido

Glioxal

Hexanos

Hidróxido de potasio

Hidruro de calcio

Metil litio 1.6 M en éter dietílico

Nitrato de trisfenilfosfina cobre (I)  $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_3]\text{NO}_3$

Reactivo de Lawesson

Silica

Sodio metálico

Sulfato de sodio anhidro

Tetrahidrofurano (THF)

Tolueno

Trimetilcloro silano (TMCS)

### **VII.1.2 Cristalería**

Adaptador de destilación Dean-Stark

Ampolla de extracción líquido – líquido

Balón de fondo redondo 250 y 500 mL

Columna de cromatografía

Condensador

Línea de vacío y nitrógeno (material Schlenk)

Probeta de 10 mL

Tubos de ensayo de vidrio

Tubos para resonancia magnética nuclear.

Tubos Schlenk

Vasos de precipitados de 25, 50, 100, 250 y 1000 mL

Viales de vidrio

### **VII.1.3 Equipo de laboratorio**

Balanza analítica

Balanza de susceptibilidad magnética.

Bomba de vacío.

Cámaras de vidrio para cromatografía en capa fina

Cilindro de nitrógeno

Difractómetro de rayos X de monocristal

Espectrofotómetro FT-IR

Espectrómetro de RMN de 500 MHz y 400 MHz

Horno

Lámpara UV

Pipeta automática Transferpette® 2-20 µL

Pipeta automática Transferpette® 50-1000 µL

Plancha de calefacción con agitador magnético.

Recirculador de agua

Refrigerador

Rotavapor

#### **VII.1.4 Material de laboratorio**

Agitador magnético pequeño

Baño de agua, arena o aceite.

Cánulas metálicas

Espátula de acero inoxidable.

Gradilla

Jeringas de vidrio

Papel filtro

Papel servilleta

Pinzas metálicas

Placa horadada de porcelana

Placas de cromatografía en capa fina.

Puntas de polipropileno para uso de la pipeta automática

Septas de hule para tubos Schlenk

Soporte metálico

## VII.2 MÉTODOS

### VII.2.1 Diseño de la investigación

#### VII.2.1.1 *Diseño*

La investigación es de tipo experimental exploratorio transversal. El tema es exploratorio, ya que varios de los ligantes propuestos no se han investigado con anterioridad.

Se planteó la síntesis de nuevos compuestos homo y heterolépticos de cobre, los cuales contienen al menos como ligante a uno de tipo SacNac, También se evalúa la posibilidad que tengan como coligantes un carbeno *N*-heterociclo (NHCs) o una fosfina ( $PR_3$ ). Así mismo, se plantea estudiar la reactividad de estos complejos para determinar la estabilidad y reactividad de estos.

Los reactivos y los disolventes utilizados fueron de las marcas Merck® / Sigma–Aldrich® y J.T-Baker®, los cuales no fueron sometidos a previa purificación. Los disolventes éter dietílico y THF se secaron con sodio metálico y se empleó benzofenona como indicador. Mientras que el diclorometano se secó en reflujo con hidruro de calcio. Para todas las reacciones que implican el uso de un metal, se utilizó la técnica Schlenk en atmosfera de nitrógeno.

Ya generados los complejos de cobre que pudieron ser aislados, se estudió su potencial aplicación de su actividad catalítica en Química Click con diferentes azidas y alquinos.

#### VII.2.1.2 *Análisis de los resultados*

Para determinar la estructura de los diferentes compuestos y complejos sintetizados se utilizaron diferentes técnicas de caracterización.

La espectroscopia IR se realizó con un equipo de transformada de Fourier marca Bruker, modelo Tensor 27 con óptica sellada y desecada; cada muestra se

analizó en forma de pastilla de bromuro de potasio de pureza  $\geq 99\%$ , grado espectroscópico IR de Fisher Scientific Inc., con 8 repeticiones, de resolución de  $4\text{ cm}^{-1}$ , en un rango de frecuencia de  $(4000\text{ a }400)\text{ cm}^{-1}$ .

La espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ,  $^{31}\text{P}$ , así como los espectros bidimensionales COSY, NOESY, HMBC, HMQC y HSQC, se obtuvieron en dos equipos Bruker de 500 MHz y 400 MHz empleando  $\text{CDCl}_3$  como disolvente con TMS como estándar interno.

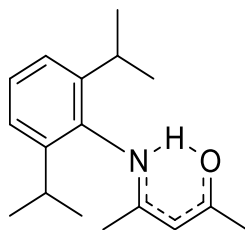
El análisis elemental fue obtenido en un equipo Perkin Elmer Series II CHNS/O Analyzer.

Para los monocristales adecuados se obtuvieron las estructuras moleculares y cristalinas mediante difracción de rayos x de monocristal. Las reflexiones se registraron en un difractómetro Supernova A (Dual) EosS2 con Cryostream usando  $\omega$  barridos y ánodos con radiación  $\text{K}\alpha$  de Mo ( $\lambda=0.71073$ ). Los cristales se mantuvieron a  $100.01(10)\text{ K}$ . Se utilizó el software Olex2 (Dolomanov, Bourhis, Gildea, Howard, & Puschmann, 2009), las estructuras fueron resueltas con el programa de solución de estructuras ShelXS (Sheldrick, 2008) utilizando métodos directos y se refinaron con el paquete de refinamiento ShelXL (Sheldrick, 2015) utilizando minimización de mínimos cuadrados. El ángulo diedro entre átomos y otros datos de las estructuras cristalinas fueron calculados usando el software Vesta (Momma & Izumi, 2011).

En cuanto a la actividad catalítica Click, se utilizó la técnica de RMN de  $^1\text{H}$  para evaluar el porcentaje de conversión catalítico de cada experimento por duplicado. Midiendo las señales de los protones del producto contra los protones del reactivo sin convertir. Para la cinética preliminar de la actividad click, se realizó en un tubo de RMN donde se adquirieron experimentos de  $^1\text{H}$  en un periodo regular observándose la formación y desaparición de las señales de los protones que provenían de los reactivos, intermediarios y productos que se consumieron o formaron.

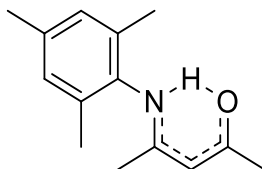
## VII.2.2 Síntesis de ligantes

### VII.2.2.1 Síntesis de 4-(2,6-diisopropilfenil) amin-3-penten-2-ona ( $L_1H$ )



En un matraz balón bajo un sistema de reflujo se colocaron 48 mmol (8.51 g) de 2,6-diisopropilnilina, 96 mmol (9.61 g) de acetilacetona y 50 mg de ácido p-toluensulfónico en 50 mL de tolueno. La mezcla de reacción se calentó en reflujo durante 1 día. Después de este tiempo, el crudo de reacción se concentró en un evaporador rotatorio hasta obtener un aceite. El aceite se mantuvo a temperatura de  $-4^{\circ}\text{C}$  hasta solidificar, y a continuación se lavó con 10 mL de hexano frío. Se recristalizó tres veces utilizando hexanos.

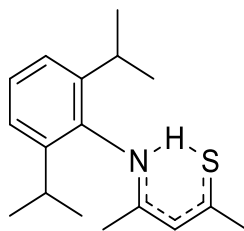
### VII.2.2.2 Síntesis de 4-(2,4,6-trimetilfenil) amin-3-penten-2-ona ( $L_2H$ )



En un matraz balón bajo un sistema de reflujo se colocaron 57.5 mmol (7.77 g) de 2,4,6-trimetilanilina, 115 mmol (11.51 g) de acetilacetona y 50 mg de ácido p-toluensulfónico en 50 mL de tolueno. La mezcla de reacción se calentó en reflujo durante 1 día. Después de este tiempo, el crudo de reacción se concentró en un evaporador rotatorio hasta obtener un aceite. El aceite se mantuvo a temperatura de  $-4^{\circ}\text{C}$  hasta solidificar, y a continuación se lavó con 10 mL de hexano frío. Se recristalizó tres veces utilizando hexanos.

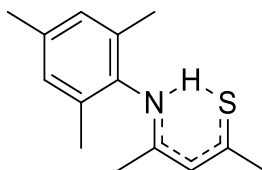


### VII.2.2.3 Síntesis de 4-(2,6-diisopropilfenil) amin-3-penten-2-tiona ( $L_3H$ )



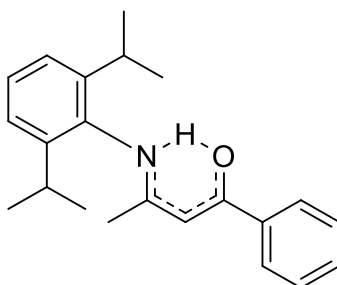
En un matraz balón bajo atmosfera de nitrógeno, se colocaron 10 mmol (2.59 g) de 4-(2,6-diisopropilfenil) amin-3-penten-2-ona ( $L_1H$ ) y 5 mmol (2.02 g) del reactivo de Lawesson en 20 mL de  $CH_2Cl_2$  seco. La mezcla de reacción se calentó durante 1.5 h a  $35^\circ C$ , y después se llevó a sequedad empleando alto vacío. El producto se separó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de hexano/éter etílico (5:1). Las fracciones que contienen el ligante fueron reunidas y se cristalizó el ligante.

### VII.2.2.4 Síntesis de 4-(2,4,6-trimetilfenil) amin-3-penten-2-tiona ( $L_4H$ )



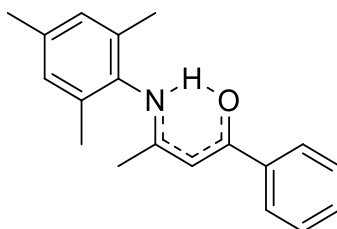
En un matraz balón bajo atmosfera de nitrógeno, se colocaron 10 mmol (2.17 g) de 4-(2,4,6-trimetilfenil) amin-3-penten-2-ona ( $L_2H$ ) y 5 mmol (2.02 g) del reactivo de Lawesson en 20 mL de  $CH_2Cl_2$  seco. La mezcla de reacción se calentó durante 1.5 h a  $35^\circ C$ , y después se llevó a sequedad empleando alto vacío. El producto se separó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de hexano/éter etílico (5:1). Las fracciones que contienen el ligante fueron reunidas y se cristalizó el ligante.

**VII.2.2.5 Síntesis de 3-(2,6-diisopropilfenil) amin-1-fenilbutan-1-ona (L<sub>5</sub>H)**



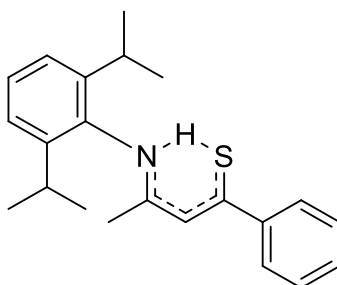
En un matraz balón bajo un sistema de reflujo se colocaron 19.36 mmol (3.43 g) de 2,6-diisopropilanilina, 38.72 mmol (6.28 g) de benzoilacetona y 50 mg de ácido p-toluensulfónico en 50 mL de tolueno. La mezcla de reacción se calentó en reflujo durante 1 día. Después de este tiempo, el crudo de reacción se concentró en un evaporador rotatorio hasta obtener un aceite. El aceite se mantuvo a temperatura de -4°C hasta solidificar, y a continuación se lavó con 10 mL de hexano frío.

**VII.2.2.6 Síntesis de 3-(2,4,6-trimetilfenil) amin -1-fenilbutan-1-ona (L<sub>6</sub>H)**



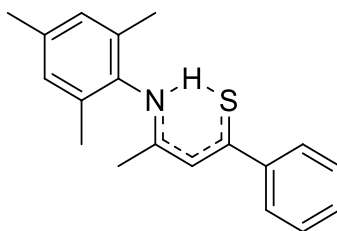
En un matraz balón bajo un sistema de reflujo se colocaron 22.28 mmol (3.01 g) de 2,4,6-trimetilanilina, 44.56 mmol (7.22 g) de benzoilacetona y 50 mg de ácido p-toluensulfónico en 50 mL de tolueno. La mezcla de reacción se calentó en reflujo durante 1 día. Después de este tiempo, el crudo de reacción se concentró en un evaporador rotatorio hasta obtener un aceite. El aceite se mantuvo a temperatura de -4°C hasta solidificar, y a continuación se lavó con 10 mL de hexano frío.

**VII.2.2.7 Síntesis de 3-(2,6-diisopropilfenil) amin-1-fenilbutan-1-tiona (L<sub>7</sub>H)**



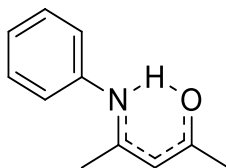
En un matraz balón bajo atmosfera de nitrógeno, se colocaron 10 mmol (3.21 g) de 3-(2,6-diisopropilfenil) amin-1-fenilbutan-1-ona (L<sub>5</sub>H) y 5 mmol (2.02 g) del reactivo de Lawesson en 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco. La mezcla de reacción se calentó durante 1.5 h a 35°C, y después se llevó a sequedad empleando alto vacío. El producto se separó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de hexano/éter etílico (5:1). Las fracciones que contienen el ligante fueron reunidas y se cristalizó el ligante.

**VII.2.2.8 Síntesis de 3-(2,4,6-trimetilfenil) amin -1-fenilbutan-1-tiona (L<sub>8</sub>H)**



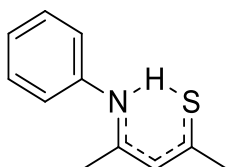
En un matraz balón bajo atmosfera de nitrógeno, se colocaron 10 mmol (2.79 g) de 3-(2,4,6-trimetilfenil) amin-1-fenilbutan-1-ona (L<sub>6</sub>H) y 5 mmol (2.02 g) del reactivo de Lawesson en 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco. La mezcla de reacción se calentó durante 1.5 h a 35°C, y después se llevó a sequedad empleando alto vacío. El producto se separó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de hexano/éter etílico (4:1). Las fracciones que contienen el ligante fueron reunidas y se cristalizó el ligante.

### VII.2.2.9 Síntesis de 4-(fenilimino)pentan-2-ona ( $L_9H$ )



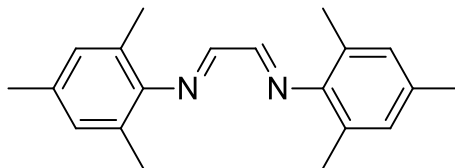
En un matraz balón bajo un sistema de reflujo se colocaron 27.38 mmol (2.55 g) de anilina, 54.76 mmol (5.48 g) de acetilacetona y 50 mg de ácido p-toluensulfónico en 50 mL de tolueno. La mezcla de reacción se calentó en reflujo durante 1 día. Después de este tiempo, el crudo de reacción se concentró en un evaporador rotatorio hasta obtener un aceite. El aceite se mantuvo a temperatura de  $-4^{\circ}\text{C}$  hasta solidificar, y a continuación se lavó con 10 mL de hexano frío.

### VII.2.2.10 Síntesis de 4-(fenilimino)pentan-2-tiona ( $L_{10}H$ )



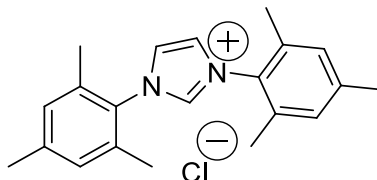
En un matraz balón bajo atmósfera de nitrógeno, se colocaron 10 mmol (1.75 g) de 4-(fenilimino)pentan-2-ona ( $L_9H$ ) y 5 mmol (2.02 g) del reactivo de Lawesson en 20 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco. La mezcla de reacción se calentó durante 1.5 h a  $35^{\circ}\text{C}$ , y después se llevó a sequedad empleando alto vacío. El producto se separó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de hexano/éter etílico (5:1). Las fracciones que contienen el ligante fueron reunidas y se cristalizó el ligante.

**VII.2.2.11 Síntesis de N-(2-(mesitilimino)etiliden)-2,4,6-trimetilbencenammina  $\alpha$ -DIM**



A una solución de glioxal (72.55g, 40% en agua, 0.5 mol) en etanol (250 mL), se adicionó a una disolución de 2,4,6-trimetilanilina (197 g, 1 mol) y ácido acético (1 mL) en etanol (75 mL) se mantuvo en agitación vigorosa y se calentó el sistema a 50°C. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante toda la noche. Después de este tiempo, se filtró un sólido amarillo que fue lavado 3 veces con etanol frío (15 mL).

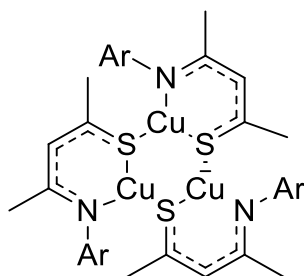
**VII.2.2.12 Síntesis de cloruro de 1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil) imidazolio, *Imes*•HCl**



En un matraz balón de 3 bocas, dotado de un refrigerante, embudo de adición con presión condensada y en sistema cerrado a reflujo bajo atmosfera de nitrógeno, se añadieron 2.505 g (8.55 mmol) de la diimina y se hicieron reaccionar con 0.257 g (8.55 mmol) de p- formaldehido en acetato de etilo seco. Enseguida, se añadieron 1.1 mL (8.55 mmol) de Trimetilcloro silano (TMCS), gota a gota lentamente durante 30 minutos. Posteriormente, se dejó en reflujo 3 horas a 70°C en baño de aceite. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, formándose un precipitado de color amarillo pálido. Éste se lavó con una porción de 10 mL de acetato de etilo frío.

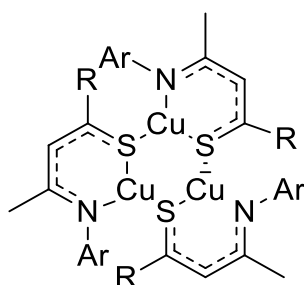
### VII.2.3 Síntesis de complejos de cobre

#### VII.2.3.1 Síntesis de complejos triméricos de cobre $[Cu_3(SacNac)_3]$ .



Ar = Mes, Diip, Ph

Se sintetizaron los complejos trinucleares de cobre (I) utilizando los ligantes SacNac, preparados previamente. En un tubo de Schlenk bajo atmósfera de nitrógeno, se colocó 71.7 mg ( $\frac{1}{2}$  mmol) de bromuro de cobre, ( $\frac{1}{2}$  mmol) de ligante SacNac [donde ligante SacNac corresponde a  $L_3H$ ,  $L_4H$  o  $L_{10}H$ , según sea el caso] y 42.07 mg (0.75 mmol) de hidróxido de potasio finamente molido en 15 mL de acetonitrilo desoxigenado. La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 2-5 horas hasta la formación de un precipitado. Posteriormente se filtró el sólido por cánula y el líquido se lleva a sequedad. Para purificar el sólido, se realizó 1 extracción con 15 mL de diclorometano seco y desoxigenado. Se lleva nuevamente a sequedad obteniéndose el trímero.



Ar = Mes, Diip  
R = Ph

En un tubo de Schlenk bajo atmósfera de nitrógeno, se colocó 71.7 mg ( $\frac{1}{2}$  mmol) de bromuro de cobre, ( $\frac{1}{2}$  mmol) de ligante SacNac [donde ligante SacNac corresponde a  $L_7H$  o  $L_8H$ , según sea el caso] y 42.07 mg (0.75 mmol) de hidróxido de potasio finamente molido en 15 mL de acetonitrilo desoxigenado. La reacción se

agita a la temperatura ambiente durante 2-5 horas, posteriormente se filtra por cánula y el líquido se lleva a sequedad. Se caracterizaron ambos sólidos para cada reacción.

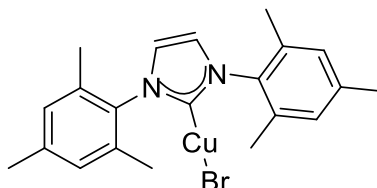
### **VII.2.3.2 Síntesis de complejos de cobre con fosfinas y ligantes SacNac**

Se prepararon dos tubos Schlenk secándolos en el horno. En un tubo se pesó 0.5 mmol (0.168 g) de ligante L<sub>7</sub>H y se disolvió en 5 mL de éter dietílico seco y desoxigenado. Este se colocó en un baño de acetona con nitrógeno líquido (-65°C). Se hizo reaccionar y se agregaron con jeringa 1.2 equivalentes de solución de metil litio (0.6 mL x 2 a 0.5 M). Se dejó en agitación y baja temperatura durante 10 minutos para la formación de la sal del SacNac. En otro tubo se pesaron 0.5 mmol (0.4580 g) de [Cu(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]NO<sub>3</sub> y se disolvieron en 5 mL de diclorometano seco y desoxigenado. Se transfirió la sal del ligante SacNac al tubo del complejo de cobre utilizando cánula. Se observaron diferentes cambios en la coloración del tubo. Se llevó a sequedad. Se disolvió en 10 mL de diclorometano seco y desoxigenado y se filtró el sólido. Una alícuota de fase acuosa fue llevada a análisis de RMN. Se realizaron una serie de intentos de cristalización por difusión en frío utilizando 10 mL de éter dietílico y 10 mL de hexanos. El producto final se recupera como un aceite naranja.

En un tubo Schlenk se pesó 0.5 mmol (0.147 g) de ligante L<sub>8</sub>H, 0.5 mmol (0.456 g) de [Cu(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]NO<sub>3</sub> y 0.75 mmol (0.04207 g) de hidróxido de potasio finamente molido. Se agregaron 10 mL de diclorometano seco y desoxigenado en agitación hasta disolver completamente la mezcla. Se dejó en reacción durante 3 horas. Se filtró el medio con cánula y el líquido se llevó a sequedad. Se caracteriza el aceite naranja resultante.

### VII.2.3.3 Síntesis de bromuro 1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)-imidazolio cobre

(I)



Basado en (Santoro, Collado, Slawin, Nolan, & Cazin, 2013) con varias modificaciones. Se disolvieron 500 mg (1.467 mmol) de cloruro de 1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil) imidazolio en 10 mL de acetona grado técnico en un balón con condensador. Posteriormente, se agregó 1 equivalente de bromuro de cobre 210 mg (1.467 mmol) y 2 equivalentes de carbonato de sodio 311 mg (2.934 mmol). Se calentó el sistema a 60°C en agitación y reflujo durante 24 horas. Se filtró la mezcla en una columna con sílice. Se hicieron lavados de la columna la sílice con diclorometano (3 x 5 mL). Se recibió el líquido en un tubo Schlenk. Se concentró el solvente por evaporación en la línea de vacío hasta un tercio de su volumen original. Posteriormente, se añadió hexanos (10 mL) para precipitar un sólido beige. Este fue secado al vacío en la línea y almacenado en atmosfera de nitrógeno. Se reprodujo también en pequeña escala utilizando un vial y bajas cantidades de solventes.

## VII.2.4 Interacción y reactividad de complejos de cobre

### VII.2.4.1 Interacción entre complejos de cobre de carbenos N-heterociclicos y ligantes SacNac

Se realizaron dos experimentos de síntesis del complejo. Para la primera prueba; se colocan los tubos Schlenk en el horno para secarlos. En un tubo se disolvió 23.7 mg (0.0668 mmol) de ligante L<sub>7</sub>H en 5 mL de éter dietílico seco y desoxigenado. Se colocó el tubo en baño de acetona con nitrógeno líquido (-100°C). Se agregó con jeringa 1.2 equivalentes de solución de metil litio (0.17 mL a 0.5 M). Se dejó en agitación y baja temperatura durante 10 minutos para la formación de la sal del SacNac. En el segundo tubo, se agregó 30 mg (0.0668 mmol) de complejo de cobre lmes-Cu-Br y se disolvió en 4 mL de diclorometano seco y desoxigenado. Se transfirió la sal del ligante SacNac al tubo del complejo de cobre utilizando



cánula. Se dejó en reacción durante 20 minutos y se llevó a temperatura ambiente. Se filtró la solución con cánula y el líquido fue llevado a sequedad. Se analiza el espectro RMN de  $^1\text{H}$ .

Para la segunda prueba; se colocaron igualmente los tubos Schlenk en el horno para secarlos. En un tubo Schlenk se disolvió 75.19 mg (0.222 mmol) de ligante  $\text{L}_7\text{H}$  en 5 mL de THF seco y desoxigenado. Se colocó el tubo en baño de acetona con nitrógeno líquido ( $-60^\circ\text{C}$ ). Se agregó con jeringa 1.2 equivalentes de solución de metil litio (0.17 mL a 1.6 M). Se dejó en agitación y baja temperatura durante 3 minutos para la formación de la sal del SacNac. En el segundo tubo, se agregó 100 mg (0.222 mmol) de complejo de cobre Imes-Cu-Br y se disolvió en 5 mL de THF seco y desoxigenado. Se transfirió la sal del ligante SacNac al tubo del complejo de cobre utilizando cánula. Se llevó a temperatura ambiente y se dejó en reaccionar durante 1 hora. Se filtra la solución con cánula y el líquido fue llevado a sequedad. Se realizó seguimiento por RMN  $^1\text{H}$  de una alícuota del medio de reacción en cloroformo deuterado. Realizando el experimento con un día de diferencia (4 días). En la última medición se realizó el experimento HSQC.

#### ***VII.2.4.2 Interacción entre complejos trinucleares de cobre y alquinos terminales.***

##### **VII.2.4.2.1 Interacción $[\text{Cu}_3(\text{SacNac})_3]$ y fenil acetileno**

Se disolvieron 0.07 mmol de complejo trinuclear de cobre {71 mg  $[\text{Cu}_3(\text{L}_3)_3]$  - 62 mg  $[\text{Cu}_3(\text{L}_4)_3]$ } en 20 mL de acetonitrilo desoxigenado en un respectivo tubo Schlenk. A cada uno se agregó un exceso de fenilacetileno - 0.5 mL (4.45 mmol) – con pipeta. Se dejó en agitación durante 1 día y se registró el avance de la reacción por medio de RMN de  $^1\text{H}$ . Se colocó el tubo medio de reacción en refrigeración durante 2 meses. Los productos que cristalizaron fueron removidos y caracterizados por difracción de rayos x de monocristal. Ambos medios fueron llevados a sequedad y evaluados por RMN de  $^1\text{H}$ . Se realizó una cromatografía en capa fina de una alícuota de cada uno de los medios utilizando hexanos como fase móvil. Se realizó una cromatografía en columna para aislar el principal componente identificado. Se evaporó la fracción principal en el rotavapor y se caracterizó el sólido resultante.

#### VII.2.4.2.2 Interacción $[\text{Cu}_3(\text{SacNac})_3]$ y 3-bromopropino

Se disolvieron 0.10 mmol de complejo trinuclear de cobre {100 mg  $[\text{Cu}_3(\text{L}_3)_3]$ } en 20 mL de diclorometano seco y desoxigenado en un respectivo tubo Schlenk. Se agregó 32  $\mu\text{L}$  (0.30 mmol) de 3-bromopropino con pipeta. Se tomó un alícuota para análisis de RMN  $^1\text{H}$  a la hora de iniciada la reacción. Se dejó en agitación durante toda la noche. Se tomaron alícuotas para análisis de RMN  $^1\text{H}$  posteriores.

Se aislaron los componentes orgánicos realizando lavados con agua. Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio anhidro y se eliminó el solvente en la línea de vacío. El sólido obtenido fue analizado por RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y HSQC.

### VII.2.5 Evaluación de la actividad catalítica en Química Click de cicloadiciones del tipo (CuAAC).

#### VII.2.5.1 *Procedimiento general para la síntesis de azidas*

En un matraz balón, se colocan 1.26 g (10 mmol) de cloruro de bencilo y 0.65 g (10 mmol) de  $\text{NaN}_3$  en 10 mL de DMSO. La reacción se deja en agitación por dos horas, posteriormente se añade 50 mL de agua, y el producto se extrae con éter dietílico (25 mL x 3 veces) y se seca con sulfato de sodio anhidro.

Se prepararon la bencil azida y la 4-nitrobencil azida utilizando este mismo procedimiento.

#### VII.2.5.2 *Procedimiento general para la obtención de triazoles por medio de catálisis de complejos de cobre.*

Se cargó un vial con 1 mmol de azida, 1 mmol del alquino ( $\text{PhC}\equiv\text{CH}$ ,  $\text{BrCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ,  $\text{PhC}\equiv\text{CPh}$ ,  $\text{CH}_3\text{OCOC}\equiv\text{CCOOCH}_3$ ) y 0.5% mmol del catalizador {5.0 mg  $[\text{Cu}_3(\text{L}_3)_3]$  - 4.4 mg  $[\text{Cu}_3(\text{L}_4)_3]$ }. La mezcla de reacción se dejó en agitación constante. En caso de alquinos internos se calentó el vial en baño de aceite a  $65^\circ\text{C}$ . Se tomaron alícuotas para determinar, por cromatografía en capa fina, el progreso de la catálisis. Se tomó una alícuota y se colocó en un tubo de RMN, se disolvió en  $\text{CDCl}_3$  y se registró el espectro de RMN de  $^1\text{H}$ . Se comparó la proporción de señales de protones bencílicos de la azida sin convertir contra los protones bencílicos del triazol para determinar un porcentaje de conversión espectroscópico.

**VII.2.5.3 Experimentos preliminares de cinética y seguimiento de reacción.**

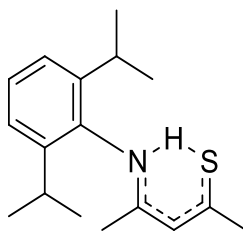
En un tubo de RMN se pesan 1.50 mg de trímero de cobre  $[\text{Cu}_3(\text{L}_4)_3]$  (3.65% mol) y se colocan dentro de un tubo Schlenk. Se le aplican 3 ciclos de vacío y nitrógeno para desoxigenar el tubo y almacenarlo al momento de realizar la catálisis. Se agregaron 5.8  $\mu\text{L}$  de bencil azida y 500  $\mu\text{L}$  de cloroformo deuterado al tubo de RMN. Se colocó en el equipo de RMN para calibrar los parámetros de medición. Se agregan 5.0  $\mu\text{L}$  de fenil acetileno y se inician las mediciones, las cuales fueron cada 10 min de experimento de RMN de  $^1\text{H}$ .

## VIII. RESULTADOS

En esta sección, se describen los compuestos sintetizados finales, sus respectivos datos espectrales y otras propiedades.

### VIII.1 LIGANTES

#### VIII.1.1 Ligante L<sub>3</sub>H



Sólido amarillo. Olor característico de compuesto azufrado.

**Formula molecular:** C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NS

**Peso molecular:** 275.450 g/mol

#### Análisis elemental

**Reportado (%):** C: 74.13% H: 9.15% N: 5.08% S:11.64%

**Encontrado (%):** C: 74.11% H: 9.10% N: 5.10% S:11.60%

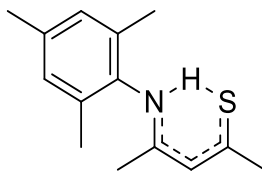
**IR (Pastilla de KBr) Cm<sup>-1</sup>:**  $\nu$ (C=N) 1570,  $\nu$ (C=S) 1102

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, 25°C):**  $\delta$ = 1.18 - 1.23 (d, 12 H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.94 Hz, 2 CHMe<sub>2</sub>), 1.81 (s, 3H, (C=N)Me), 2.65 (s, 3H, (C=S)Me), 2.94 (sp, 2 H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.75 Hz, 2 CHMe<sub>2</sub>), 6.31 (s, 1 H, CH), 7.22 (d, 2 H, *m*-CH<sub>Ar</sub>), 7.35 (t, 1 H, *p*-CH<sub>Ar</sub>), 15.28 (s, 1 H, S-H-N) ppm.

**RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 125.7 MHz, 25°C):**  $\delta$ = 20.8 ((C=N)Me), 22.5 (CHMe<sub>2</sub>), 24.9 (CHMe<sub>2</sub>), 28.6 (CHMe<sub>2</sub>), 38.8 ((C=S)Me), 112.7 (CH), 123.7, 128.7 (*m*-CH<sub>Ar</sub> & *p*-CH<sub>Ar</sub>), 132.4, 140.3 (C<sub>q</sub>CHMe<sub>2</sub>), 145.1 (C<sub>q</sub>), 166.3 (C=N), 206.9 (C=S) ppm.

**Rendimiento:** 80%

### VIII.1.2 Ligante L<sub>4</sub>H



Sólido amarillo. Olor característico de compuesto azufrado.

**Formula molecular:** C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NS

**Peso molecular:** 233.372 g/mol

#### Análisis elemental

**Reportado (%):** C: 72.05% H: 8.21% N: 6.00% S:13.74%

**Encontrado (%):** C: 72.03% H: 8.15 % N: 6.03% S:13.65%

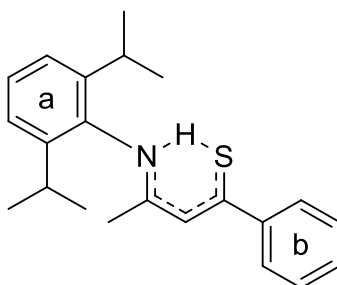
**IR (Pastilla de KBr) Cm<sup>-1</sup>:**  $\nu$ (C=N) 1570,  $\nu$ (C=S) 1100

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, 25°C):**  $\delta$ = 1.81 (s, 3H, (C=N)Me), 2.17 (s, 6 H, 2 *o*-Me<sub>Ar</sub>), 2.30 (s, 3H, *p*-Me<sub>Ar</sub>), 2.63 (s, 3H, (C=S)Me), 6.31 (s, 1 H, CH), 6.94 (s, 2 H, *m*-CH<sub>Ar</sub>), 15.12 (s, 1 H, S-H-N) ppm.

**RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 125.7 MHz, 25°C):**  $\delta$ = 18.2 (*o*-Me<sub>Ar</sub>), 20.5 (*p*-Me<sub>Ar</sub>), 20.9 ((C=N)Me), 38.7 ((C=S)Me), 113.0 (CH), 129.1 (*m*-CH<sub>Ar</sub>), 132.9 (*o*-C<sub>q</sub>), 134.4 (*p*-C<sub>q</sub>), 137.6 (C<sub>q</sub>), 166.2 (C=N), 206.6 (C=S) ppm.

**Rendimiento:** 79%

### VIII.1.3 Ligante L<sub>7</sub>H



Sólido anaranjado. Olor característico de compuesto azufrado.

**Formula molecular:** C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NS

**Peso molecular:** 337.52 g/mol

#### Análisis elemental

**Reportado (%):** C: 78.29% H: 8.06% N: 4.15% S: 9.50%

**Encontrado (%):** C: 78.27% H: 8.71% N: 4.16%

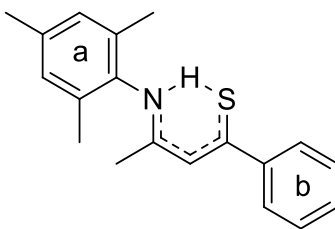
**IR (Pastilla de KBr) Cm<sup>-1</sup>:**  $\nu(\text{C}=\text{N})$  1574,  $\nu(\text{C}=\text{S})$  1184;1099

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, 25°C):**  $\delta$ = 1.21 (d, 6 H,  $J_{\text{HH}}$  = 6.79 Hz, CHMe<sub>2</sub>), 1.25 (d, 6 H,  $J_{\text{HH}}$  = 6.90 Hz, CHMe<sub>2</sub>), 1.92 (s, 3H, (C=N)Me), 3.00 (sp, 2 H,  $J_{\text{HH}}$  = 6.86 Hz, CHMe<sub>2</sub>), 6.77 (s, 1 H, CH), 7.24 (s, 2 H, *m*-CH<sub>Ar</sub><sup>a</sup>), 7.33 – 7.39 (m, 4H, *o*-CH<sub>Ar</sub><sup>b</sup>, *p*-CH<sub>Ar</sub><sup>b</sup> & *p*-CH<sub>Ar</sub><sup>a</sup>), 7.83 (dd, 2H,  $J_{\text{HH}}$  = 6.94, 2.97 Hz, *m*-CH<sub>Ar</sub><sup>b</sup>), 15.58 (s, 1 H, S-H-N) ppm.

**RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 125.7 MHz, 25°C):**  $\delta$ = 21.35 ((C=N)Me), 22.60 (Me<sub>2</sub>), 25.07 (Me<sub>2</sub>), 28.73 (CHMe<sub>2</sub>), 112.05 (CH), 123.80 (*m*-CH<sub>Ar</sub><sup>a</sup>), 126.97 (*m*-CH<sub>Ar</sub><sup>b</sup>), 127.94 (*p*-CH<sub>Ar</sub><sup>a</sup>), 128.85 (*p*-CH<sub>Ar</sub><sup>b</sup>), 129.36 (*o*-CH<sub>Ar</sub><sup>b</sup>), 132.48 (C<sub>qAr</sub><sup>a</sup>), 145.09 (C<sub>q</sub>CHMe<sub>2</sub>), 148.26 (C<sub>qAr</sub><sup>b</sup>), 167.02 (C=N), 203.00 (C=S) ppm.

**Rendimiento:** 82%

### VIII.1.4 Ligante L<sub>8</sub>H



Sólido anaranjado. Olor característico de compuesto azufrado.

**Formula molecular:** C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NS

**Peso molecular:** 295.44 g/mol

#### Análisis elemental

**Reportado (%):** C: 77.24% H: 7.16% N: 4.74% S:10.85%

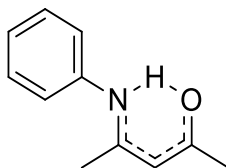
**Encontrado (%):** C: 76.87% H: 7.28% N: 4.58%

**IR (Pastilla de KBr) Cm<sup>-1</sup>:**  $\nu(\text{C}=\text{N})$  1574,  $\nu(\text{C}=\text{S})$  1025;1074

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, 25°C):**  $\delta$ = 1.92 (s, 3H, *p*-Me<sub>Ar<sup>a</sup></sub>), 2.22 (s, 6H, *o*-Me<sub>Ar<sup>a</sup></sub>), 2.32 (s, 3H, (C=N)Me), 6.75 (s, 1H, CH), 6.96 (s, 2H, *m*-CH<sub>Ar<sup>a</sup></sub>), 7.32 – 7.39 (m, 3H, *m*-CH<sub>Ar<sup>b</sup></sub> & *p*-CH<sub>Ar<sup>b</sup></sub>), 7.80 (dd, 2H,  $J_{\text{HH}} = 6.65, 3.01$  Hz, *o*-CH<sub>Ar<sup>b</sup></sub>), 15.42 (s, 1H, S-H-N) ppm.

**RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 125.7 MHz, 25°C):**  $\delta$ = 18.35 (*o*-Me<sub>Ar<sup>a</sup></sub>), 20.98 (*p*-Me<sub>Ar<sup>a</sup></sub>), 21.00 ((C=N)Me), 112.35 (CH), 126.92 (*o*-CH<sub>Ar<sup>b</sup></sub>), 127.94 (*m*-CH<sub>Ar<sup>b</sup></sub>), 129.21 (*p*-CH<sub>Ar<sup>b</sup></sub>), 129.26 (*m*-CH<sub>Ar<sup>a</sup></sub>), 132.98 (*p*-C<sub>qAr<sup>a</sup></sub>), 134.40 (*o*-C<sub>qAr<sup>a</sup></sub>), 137.81 (C<sub>qAr<sup>a</sup></sub>), 148.50 (C<sub>qAr<sup>b</sup></sub>), 166.98 (C=N), 203.06 (C=S) ppm.

**Rendimiento:** 85%

**VIII.1.5 Ligante L<sub>9</sub>H**

Sólido blanco. Cristales en agujas.

**Formula molecular:** C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO

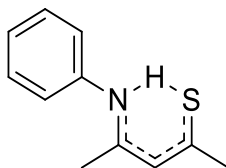
**Peso molecular:** 175.23 g/mol

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, 25°C):** δ= 1.99 (s, 3H, (C=N)Me), 2.10 (s, 3H, (C=O)Me), 5.19 (s, 1H, CH), 7.11 (d, 2H, *J*<sub>HH</sub> = 7.49 Hz, *o*-CH<sub>Ar</sub>), 7.19 (t, 1H, *J*<sub>HH</sub> = 7.54, 7.49 Hz, *p*-CH<sub>Ar</sub>), 7.34 (t, 2H, *J*<sub>HH</sub> = 8.10, 7.77 Hz, *m*-CH<sub>Ar</sub>), 12.48 (s, 1H, O-H-N) ppm.

**Rendimiento:** 45%



### VIII.1.6 Ligante L<sub>10</sub>H



Sólido anaranjado. Olor característico de compuesto azufrado.

**Formula molecular:** C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NS

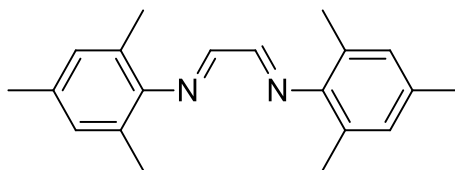
**Peso molecular:** 191.29 g/mol

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, 25°C):** δ = 2.12 (s, 3H, (C=N)Me), 2.62 (s, 3H, (C=S)Me), 6.29 (s, 1H, CH), 7.21 (dd, 2H, *J* = 7.54, 1.60 Hz, *o*-CH<sub>Ar</sub>), 7.31 (t, 1H, *J* = 7.42, 7.42 Hz, *p*-CH<sub>Ar</sub>), 7.41 (t, 2H, *J* = 8.03, 7.62 Hz, *m*-CH<sub>Ar</sub>), 15.56 (s, 1H, S-H-N) ppm.

**RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125.7 MHz, 25°C):** δ = 21.39 ((C=N)Me), 39.05 ((C=S)Me), 113.83 (CH), 125.30 (*o*-CH<sub>Ar</sub>), 127.10 (*p*-CH<sub>Ar</sub>), 129.35 (*m*-CH<sub>Ar</sub>), 137.22 (C<sub>q</sub>), 163.57 (C=N), 207.55 (C=S) ppm.

**Datos cristalinos de C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NS (*M* = 191.28 g/mol):** monoclinico, Grupo espacial P2<sub>1</sub>/c (no. 14), *a* = 8.9130(3) Å, *b* = 7.1336(2) Å, *c* = 16.8651(5) Å, β = 90.041(3)°, *V* = 1072.31(6) Å<sup>3</sup>, *Z* = 4, *T* = 293(2) K, μ(MoKα) = 0.256 mm<sup>-1</sup>, *D*<sub>calc</sub> = 1.185 g/cm<sup>3</sup>, 27575 reflexiones medidas (6.64° ≤ 2θ ≤ 52.74°), 2186 únicas (*R*<sub>int</sub> = 0.0274, *R*<sub>sigma</sub> = 0.0114) los cuales fueron usados en todos los cálculos. El *R*<sub>1</sub> final fue 0.0406 (>2σ(*I*)) y *wR*<sub>2</sub> fue 0.1060 (todos los datos).

**Rendimiento:** 70%

**VIII.1.7 Alfadiimina**

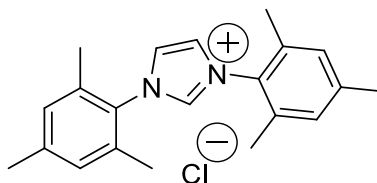
Sólido amarillo

**Formula molecular:** C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>

**Peso molecular:** 292.42 g/mol

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, 25°C):** δ = 2.16 (s, 12H, *o*-Me<sub>Ar</sub>), 2.29 (s, 6H, *p*-Me<sub>Ar</sub>), 6.91 (s, 4H, *m*-CH<sub>Ar</sub>), 8.10 (s, 2H, HC=N) ppm.

**Rendimiento:** 70%

**VIII.1.8 Sal de imidazolio**

Sólido beige.

**Formula molecular:**  $C_{21}H_{25}N_2Cl$

**Peso molecular:** 340.89 g/mol

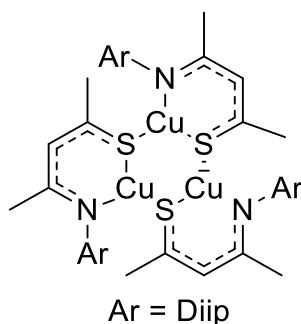
**IR (Pastilla de KBr)  $cm^{-1}$ :**  $\nu(C=N)$  1460;1320,  $\nu(C=C)$  1606,  $\nu(C-N)$  1231

**RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 500 MHz, 25°C):**  $\delta$  = 2.16 (s, 12H, *o*-Me<sub>Ar</sub>), 2.32 (s, 6H, *p*-Me<sub>Ar</sub>), 7.01 (s, 4H, *m*-CH<sub>Ar</sub>), 7.63 (s, 2H, HC=N), 10.79 (s, 1H, N-CH=N<sup>+</sup>) ppm.

**Rendimiento:** 83%

## VIII.2 COMPLEJOS TRINUCLEARES DE COBRE [Cu<sub>3</sub>(SACNAC)<sub>3</sub>]

### VIII.2.1 Complejo [Cu<sub>3</sub>(L<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]



Sólido rojo. Sensible al aire.

**Formula molecular:** C<sub>51</sub>H<sub>72</sub>Cu<sub>3</sub>N<sub>3</sub>S<sub>3</sub>

**Peso molecular:** 1013.97 g/mol

#### Análisis elemental

**Reportado (%):** No determinado

**Encontrado (%):** No determinado

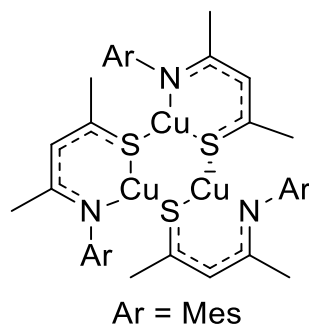
**IR (Pastilla de KBr) Cm<sup>-1</sup>:** ν(C=N) 1499, ν(C=S) 1192

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, 25°C):** δ= 1.12 (d, 6H, J=6.93 Hz, CHMe<sub>2</sub>), 1.20 – 1.28 (m, 9H, CHMe<sub>2</sub> & (C=N)Me), 1.69 (s, 3H, (C=S)Me), 2.93 (sp, 2H, J=6.86 Hz, CHMe<sub>2</sub>), 5.94 (s, 1H, CH), 7.04 – 7.13 (m, 3H, *p*-CH<sub>Ar</sub> & *m*-CH<sub>Ar</sub>) ppm.

**RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 125.7 MHz, 25°C):** δ=23.39 (CHMe<sub>2</sub>), 23.63 (CHMe<sub>2</sub>), 25.14 ((C=S)Me), 27.99 (CHMe<sub>2</sub>), 32.71 ((C=N)Me), 119.23 (CH), 123.60 (*m*-CH<sub>Ar</sub>), 124.55 (*p*-CH<sub>Ar</sub>), 137.97 (C<sub>q</sub>CHMe<sub>2</sub>), 147.21 (C<sub>q</sub>), 164.27 (C=N), 168.36 (C=S) ppm.

**Rendimiento:** 73%

### VIII.2.2 Complejo $[\text{Cu}_3(\text{L}_4)_3]$



Sólido anaranjado. Sensible al aire.

**Formula molecular:**  $\text{C}_{42}\text{H}_{54}\text{Cu}_3\text{N}_3\text{S}_3$

**Peso molecular:** 887.73 g/mol

#### Análisis elemental

**Reportado (%):** No determinado

**Encontrado (%):** No determinado

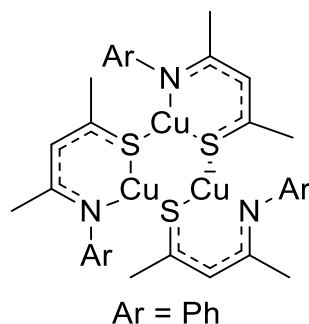
**IR (Pastilla de KBr)  $\text{Cm}^{-1}$ :**  $\nu(\text{C}=\text{N})$  1591;1515,  $\nu(\text{C}=\text{S})$  1210

**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ):**  $\delta$ = 1.41 (s, 3H, (C=N)Me), 1.65 (s, 3H, (C=S)Me), 2.00 (s, 6H, *o*-Me<sub>Ar</sub>), 2.26 (s, 3H, *p*-Me<sub>Ar</sub>), 5.81 (s, 1H, CH), 6.79 (s, 2H, *m*-CH<sub>Ar</sub>) ppm.

**RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125.7 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ):**  $\delta$ =18.79 (*o*-Me<sub>Ar</sub>), 20.73 (*p*-Me<sub>Ar</sub>), 24.13 ((C=S)Me), 32.91((C=N)Me), 120.79 (CH), 127.72 (*o*-C<sub>q</sub>), 128.83 (*m*-CH<sub>Ar</sub>), 132.94 (*p*-C<sub>q</sub>), 146.94 (C<sub>q</sub>), 161.25 (C=N), 168.02 (C=S) ppm.

**Rendimiento:** 70%

### VIII.2.3 Complejo $[\text{Cu}_3(\text{L}_{10})_3]$



Sólido amarillo. Sensible al aire.

**Formula molecular:**  $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{Cu}_3\text{N}_3\text{S}_3$

**Peso molecular:** 761.49 g/mol

#### Análisis elemental

**Reportado (%):** No determinado

**Encontrado (%):** No determinado

**IR (Pastilla de KBr)  $\text{Cm}^{-1}$ :** No determinado

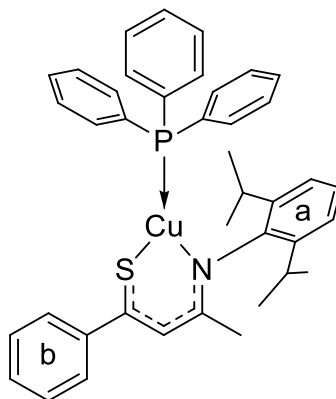
**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ):**  $\delta =$  1.65 (s, 3H, (C=N)Me), 1.85 (s, 3H, (C=S)Me), 5.57 (s, 1H, CH), 6.80 (d, 2H,  $J=7.70$  Hz,  $o\text{-CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.05 (t, 1H,  $J=7.45$  Hz,  $p\text{-CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.22 – 7.28 (m, 2H,  $m\text{-CH}_{\text{Ar}}$ ) ppm.

**RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125.7 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ):**  $\delta =$  25.27 ((C=N)Me), 34.00 ((C=S)Me), 121.13 ( $o\text{-CH}_{\text{Ar}}$ ), 121.74 (CH), 123.61 ( $p\text{-CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.83 ( $m\text{-CH}_{\text{Ar}}$ ), 152.22 ( $\text{C}_q$ ), 160.02 (C=S), 167.57 (C=N) ppm.

**Rendimiento:** 20%

### VIII.3 COMPLEJOS DE COBRE CON SACNAC Y FOSFINAS.

#### VIII.3.1 Complejo $[\text{Cu}(\text{L}_7)(\text{PPh}_3)]$



Líquido anaranjado.

**Formula molecular:**  $\text{C}_{40}\text{H}_{41}\text{CuNPS}$

**Peso molecular:** 662.35 g/mol

**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ):**  $\delta = 0.57$  (d, 6H,  $J=6.84$  Hz,  $\text{CHMe}_2$ ), 1.01 (d, 6H,  $J=6.89$  Hz,  $\text{CHMe}_2$ ), 1.83 (s, 3H,  $(\text{C}=\text{N})\text{Me}$ ), 2.94 (sp, 2H,  $J=6.74$  Hz,  $\text{CHMe}_2$ ), 6.71 (s, 1H, CH), 7.01 (d, 2H,  $m\text{-CH}_{\text{Ar}}^{\text{a}}$ ), 7.08 – 7.15 (m, 1H,  $p\text{-CH}_{\text{Ar}}^{\text{a}}$ ), 7.13 – 7.28 (m, ?H,  $m\text{-CH}_{\text{Ar}}^{\text{b}}$  -  $p\text{-CH}_{\text{Ar}}^{\text{b}}$  -  $\text{CH}_{\text{Ar}}^{\text{PPh}_3 \text{ Libre}}$  &  $\text{CH}_{\text{Ar}}^{\text{O=PPh}_3}$ ), 7.35 (ddd, 2H,  $J=8.76, 6.93, 3.10$  Hz,  $m\text{-CH}_{\text{Ar}}^{\text{PPh}_3}$ ), 7.39–7.45 (m, 1H,  $p\text{-CH}_{\text{Ar}}^{\text{PPh}_3}$ ), 7.54 – 7.63 (m, 2H,  $o\text{-CH}_{\text{Ar}}^{\text{PPh}_3}$ ), 7.73 – 7.78 (m, 2H,  $o\text{-CH}_{\text{Ar}}^{\text{b}}$ ) ppm.

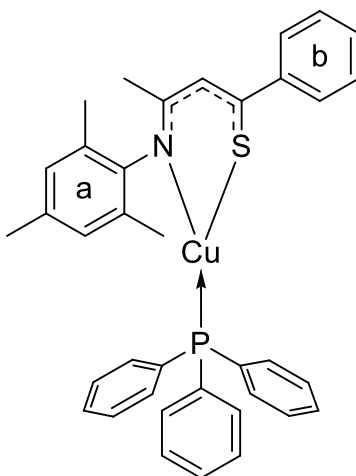
**RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125.7 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ):**  $\delta = 22.16$  ( $\text{CHMe}_2$ ), 22.38 ( $\text{CHMe}_2$ ), 24.48 ( $(\text{C}=\text{N})\text{Me}$ ), 26.94 ( $\text{CHMe}_2$ ), 117.90 (CH), 122.85 ( $m\text{-CH}_{\text{Ar}}^{\text{a}}$ ), 123.50 ( $p\text{-CH}_{\text{Ar}}^{\text{a}}$ ), 126.49 ( $o\text{-CH}_{\text{Ar}}^{\text{b}}$ ), 126.78 - 126.88 ( $m\text{-CH}_{\text{Ar}}^{\text{b}}$  &  $p\text{-CH}_{\text{Ar}}^{\text{b}}$ ), 127.41 - 127.47 - 127.51 ( $m\text{-CH}_{\text{Ar}}^{\text{PPh}_3}$  -  $\text{CH}_{\text{Ar}}^{\text{PPh}_3 \text{ Libre}}$  &  $\text{CH}_{\text{Ar}}^{\text{O=PPh}_3}$ ), 130.89 ( $p\text{-CH}_{\text{Ar}}^{\text{PPh}_3}$ ), 131.08 ( $o\text{-CH}_{\text{Ar}}^{\text{PPh}_3}$ ), 132.56 - 132.70 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}^{\text{PPh}_3 \text{ Libre}}$  &  $\text{CH}_{\text{Ar}}^{\text{O=PPh}_3}$ ), 135.76 ( $\text{C}_{\text{qAr}}^{\text{PPh}_3}$ ), 137.33 ( $\text{C}_{\text{qCHMe}_2}$ ), 147.43 ( $\text{C}_{\text{qAr}}^{\text{a}}$ ), 147.79 ( $\text{C}_{\text{qAr}}^{\text{b}}$ ), 167.98 ( $\text{C}=\text{N}$ ), 170.84 ( $\text{C}=\text{S}$ ) ppm.

**RMN de  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 202 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ):**  $\delta = 3.70$  ppm.

**Rendimiento espectroscópico:** 40.88 %

\*Rendimiento determinado por RMN

### VIII.3.2 Complejo [Cu(L<sub>8</sub>)(PPh<sub>3</sub>)]



Líquido anaranjado.

**Formula molecular:** C<sub>37</sub>H<sub>35</sub>CuNPS

**Peso molecular:** 620.27 g/mol

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, 25°C):** δ= 1.83 (s, 3H, (C=N)Me), 1.89 (s, 6H, *o*-Me<sub>Ar<sup>a</sup></sub>), 2.25 (s, 3H, *p*-Me<sub>Ar<sup>a</sup></sub>), 6.68 (s, 2H, *m*-CH<sub>Ar<sup>a</sup></sub>), 6.74 (s, 1H, CH), 7.20 – 7.29 (m, ?H, CH<sub>Ar<sup>PPh<sub>3</sub> Libre</sup></sub> & CH<sub>Ar<sup>O=PPh<sub>3</sub></sup></sub>), 7.29 – 7.38 (m, ?H, CH<sub>Ar<sup>PPh<sub>3</sub> Libre</sup></sub> - CH<sub>Ar<sup>O=PPh<sub>3</sub></sup></sub> - *m*-CH<sub>Ar<sup>b</sup></sub> & *p*-CH<sub>Ar<sup>b</sup></sub>), 7.45 (td, 2H, J=7.66, 2.85 Hz, *o*-CH<sub>Ar<sup>PPh<sub>3</sub></sup></sub>), 7.53 (td, 1H, J=7.32, 1.52 Hz, *p*-CH<sub>Ar<sup>PPh<sub>3</sub></sup></sub>), 7.67 (ddd, 2H, J=12.04, 8.19, 1.41 Hz, *m*-CH<sub>Ar<sup>PPh<sub>3</sub></sup></sub>), 7.80 (dd, 2H, J=7.10, 1.80 Hz, *o*-CH<sub>Ar<sup>b</sup></sub>) ppm.

**RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 125.7 MHz, 25°C):** δ= 18.58 (*o*-Me<sub>Ar<sup>a</sup></sub>), 20.87 (*p*-Me<sub>Ar<sup>a</sup></sub>), 24.44 ((C=N)Me), 119.35 (CH), 127.47 (*o*-CH<sub>Ar<sup>b</sup></sub>), 127.64 (*p*-CH<sub>Ar<sup>b</sup></sub>), 127.82, 127.88 (*m*-CH<sub>Ar<sup>b</sup></sub>), 128.49 (CH<sub>Ar<sup>PPh<sub>3</sub> Libre</sup></sub> - CH<sub>Ar<sup>O=PPh<sub>3</sub></sup></sub>), 128.56 (*o*-C<sub>qAr<sup>a</sup></sub>), 129.02 (*m*-CH<sub>Ar<sup>a</sup></sub>), 129.26 (CH<sub>Ar<sup>PPh<sub>3</sub> Libre</sup></sub> - CH<sub>Ar<sup>O=PPh<sub>3</sub></sup></sub>), 131.95, 131.97, 132.09 (*p*-C<sub>qAr<sup>a</sup></sub>), 132.17, 132.19, 132.63, 133.02, 133.63, 133.76 (CH<sub>Ar<sup>PPh<sub>3</sub> Libre</sup></sub> - CH<sub>Ar<sup>O=PPh<sub>3</sub></sup></sub>), 134.81 (C<sub>qAr<sup>PPh<sub>3</sub></sup></sub>), 134.92 148.36 (C<sub>qAr<sup>a</sup></sub>), 149.17 (C<sub>qAr<sup>b</sup></sub>), 168.60 (C=N), 171.34 (C=S) ppm.

**RMN de <sup>31</sup>P (CDCl<sub>3</sub>, 202 MHz, 25°C):** δ= 1.30 ppm.

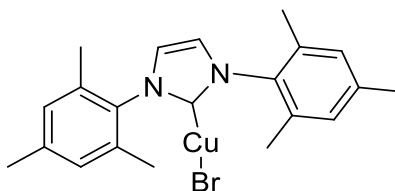
**Rendimiento espectroscópico:** 90.93%

\*Rendimiento determinado por RMN



## VIII.4 COMPLEJOS DE COBRE CON NHC.

### VIII.4.1 Complejo [NHC-Cu-Br]



Sólido beige. Sensible al aire durante largos periodos.

**Formula molecular:** C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>BrCuN<sub>2</sub>

**Peso molecular:** 447.88 g/mol

#### Análisis elemental

**Reportado (%):** No determinado

**Encontrado (%):** No determinado

**IR (Pastilla de KBr) Cm<sup>-1</sup>:**  $\nu(\text{C}=\text{N})$  1486;1403,  $\nu(\text{C}=\text{C})$  1607,  $\nu(\text{C}-\text{N})$  1235,

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, 25°C):**  $\delta$ = 2.11 (s, 12H, J=1.94 Hz, *o*-Me<sub>Ar</sub>), 2.35 (s, 6H, J=1.87 Hz, *p*-Me<sub>Ar</sub>), 7.00 (s, 4H, *m*-CH<sub>Ar</sub>), 7.06 (s, 2H, H-C=C-H) ppm.

**RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 125.7 MHz, 25°C):**  $\delta$ = 17.78 (*o*-Me<sub>Ar</sub>), 21.12 (*p*-Me<sub>Ar</sub>), 122.23 (H-C=C-H), 129.25 - 129.50 (*m*-CH<sub>Ar</sub>), 134.55 - 135.03 (*o*-C<sub>q</sub>), 139.53 (*p*-C<sub>q</sub>), 180.00 (C<sub>carbeno</sub>) ppm.

#### Solubilidad:

**THF:** Soluble

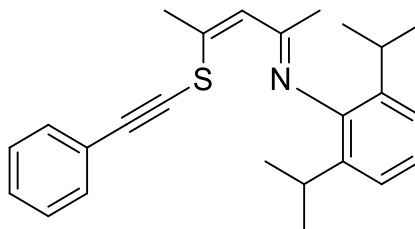
**Éter:** Poco soluble

**Diclorometano:** Muy soluble

**Rendimiento:** 80%

## VIII.5 COMPUESTOS RESULTADO DE INTERACCIÓN DE COMPLEJOS [Cu<sub>3</sub>(SACNAC)<sub>3</sub>] Y ALQUINO TERMINAL

### VIII.5.1 Compuesto orgánico (SacNac-Alquino)



(*E*)-2,6-diisopropil-*N*-((*Z*)-4-((feniletinil)tio)pent-3-en-2-ilideno)anilina

Sólido amarillo cristalino.

**Formula molecular:** C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>NS

**Peso molecular:** 375.20 g/mol

**IR (Pastilla de KBr) Cm<sup>-1</sup>:** ν(C=N) 1567, ν(C=S) 1189, ν(C≡C) 2162.

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, 25°C):** δ= 1.13 (dd, 6H, J=7.00, 2.24 Hz, CHMe<sub>2</sub>), 1.17 (dd, 6H, J=6.72, 2.23 Hz, CHMe<sub>2</sub>), 1.75 (s, 3H, (C=N)Me), 2.52 (s, 3H (C-S)Me), 2.74 (sp, 2H, J=7.02 Hz, CHMe<sub>2</sub>), 6.30 (s, 1H, CH), 7.05 (t, 1H, J=7.68 Hz, *p*-CH<sub>Ar</sub>), 7.13 (d, 2H, J=7.59 Hz, *m*-CH<sub>Ar</sub>), 7.31 (d, 2H, J=3.31 Hz, *m*-CH<sub>Ar</sub><sup>Ph</sup>), 7.35 (d, 1H, J=9.17 Hz, *p*-CH<sub>Ar</sub><sup>Ph</sup>), 7.43 (dd, 2H, J=6.35, 3.29 Hz, *o*-CH<sub>Ar</sub><sup>Ph</sup>) ppm.

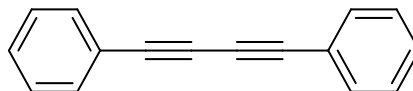
**RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 125.7 MHz, 25°C):** δ= 21.44 ((C=N)Me), 22.83 (CHMe<sub>2</sub>), 23.92 (CHMe<sub>2</sub>), 25.96 ((C-S)Me), 28.14 (CHMe<sub>2</sub>), 79.42 (S-C≡C), 97.19 (C≡C-Ph), 122.31 (CH), 122.78 (*m*-CH<sub>Ar</sub>), 123.26 (C<sub>q</sub><sup>Ph</sup>), 123.33 (*p*-CH<sub>Ar</sub>), 128.20 (*m*-CH<sub>Ar</sub><sup>Ph</sup>), 128.33 (*p*-CH<sub>Ar</sub><sup>Ph</sup>), 131.30 (*o*-CH<sub>Ar</sub><sup>Ph</sup>), 136.47 (C<sub>q</sub>CHMe<sub>2</sub>), 143.72 (C-S), 145.46 (C<sub>q</sub>) 162.61 (C=N) ppm.

**Datos cristalinos de C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>NS (M=375.55 g/mol):** monoclinico, Grupo espacial P2<sub>1</sub>/n (no. 14), *a* = 11.1822(8) Å, *b* = 14.8297(12) Å, *c* = 12.9412(9) Å, β = 91.713(7)°, *V* = 2145.1(3) Å<sup>3</sup>, *Z* = 4, *T* = 100.01(10) K, μ(MoKα) = 0.160 mm<sup>-1</sup>, *D*<sub>calc</sub> = 1.163 g/cm<sup>3</sup>, 9333 reflexiones medidas (6.88° ≤ 2θ ≤ 52.74°), 4368 únicas

( $R_{\text{int}} = 0.0242$ ,  $R_{\text{sigma}} = 0.0436$ ) los cuales fueron usados en todos los cálculos. El  $R_1$  final fue 0.0490 ( $>2\sigma(\text{I})$ ) y  $wR_2$  fue 0.1204 (todos los datos).

**Rendimiento:** No determinado.

### VIII.5.2 1,4-difenilbuta-1,3-diino



Sólido blanco.

**Formula molecular:**  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}$

**Peso molecular:** 202.25 g/mol

**IR (Pastilla de KBr)  $\text{Cm}^{-1}$ :** No determinado

**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ):**  $\delta = 7.31 - 7.40$  (m, 6H),  $7.50 - 7.56$  (m, 4H) ppm.

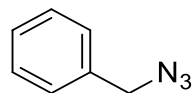
**RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125.7 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ):**  $\delta = 73.92, 81.56, 121.81, 128.46, 129.22, 132.52$  ppm.

**Rendimiento:** No determinado.

**Análisis por cromatografía en capa fina.  $R_f$ :** 0.5 (Hexanos)

## VIII.6 ACTIVIDAD CATALÍTICA CLICK

### VIII.6.1 (Azidometil)benceno



Líquido amarillo viscoso.

**Formula molecular:** C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>

**Peso molecular:** 133.06 g/mol

**Análisis elemental**

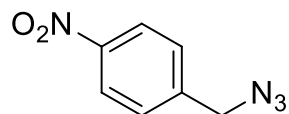
**No determinado**

**IR (Pastilla de KBr) Cm<sup>-1</sup>:** 2100, 1463.

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, 25°C):** δ= 4.25 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.25 - 7.43 (m, 5 H, CH<sub>Ar</sub>) ppm.

**RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 125.7 MHz, 25°C):** δ= 54.81, 128.42, 129.62, 135.60. ppm

**Rendimiento:** 90%

**VIII.6.2 1-(azidometil)-4-nitrobenceno**

Líquido naranja viscoso.

**Formula molecular:** C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

**Peso molecular:** 178.05 g/mol

**Análisis elemental**

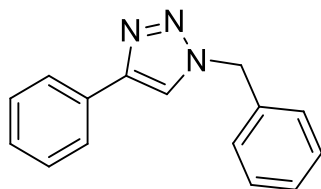
**No determinado**

**IR (Pastilla de KBr) Cm<sup>-1</sup>:** No determinado

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, 25°C):** δ= 8.25 (d, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.51 (d, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 4.50 (s, 2H, CH<sub>2</sub>) ppm.

**RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 125.7 MHz, 25°C):** δ= 147.7, 142.7, 128.9, 124.3, 53.7 ppm

**Rendimiento:** 85%

**VIII.6.3 1-bencil-4-fenil-1H-1,2,3-triazol**

Solido blanco

**Formula molecular:** C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>

**Peso molecular:** 235.28 g/mol

**Análisis elemental**

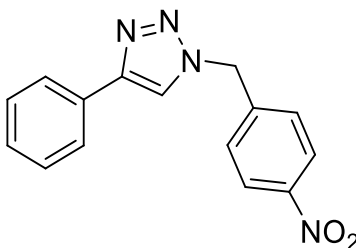
**No determinado**

**IR (Pastilla de KBr) Cm<sup>-1</sup>:** No determinado

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, 25°C):** δ= 5.57 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.29 – 7.39 (m, 3H), 7.39 (dd, 5H, J=11.91, 5.10 Hz), 7.66 (s, 1H, =CH-), 7.79 (d, 2H, J=7.66 Hz) ppm.

**Rendimiento espectroscópico:** 75 - 100%

\*Rendimiento determinado por RMN

**VIII.6.4 1-(4-nitrobenzil)-4-fenil-1H-1,2,3-triazol**

Solido blanco

**Formula molecular:** C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

**Peso molecular:** 280.28 g/mol

**Análisis elemental**

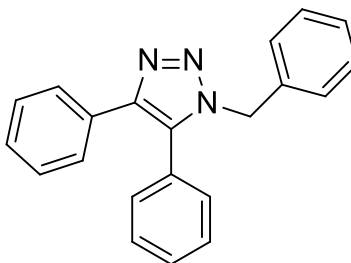
**No determinado**

**IR (Pastilla de KBr) Cm<sup>-1</sup>:** No determinado

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, 25°C):** δ= 5.73 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.37 (t, 1H, J=7.56 Hz), 7.42 – 7.50 (m, 4H), 7.77 (s, 1H, =CH-), 7.84 (d, 2H, J=7.64 Hz), 8.27 (d, 2H, J=7.92 Hz) ppm.

**Rendimiento espectroscópico:** 35 – 49%

\*Rendimiento determinado por RMN

**VIII.6.5 1-bencil-4,5-difenil-1H-1,2,3-triazol**

Líquido blanquecino

**Formula molecular:** C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>

**Peso molecular:** 311.14 g/mol

**Análisis elemental**

**No determinado**

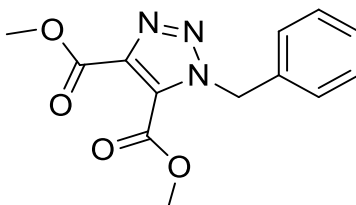
**IR (Pastilla de KBr) Cm<sup>-1</sup>:** No determinado

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, 25°C):** δ= 5.40 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.99 – 7.04 (m, 2H), 7.14 (d, 2H, J=7.52 Hz), 7.25 (m, 6H), 7.29 – 7.50 (m, 3H), 7.50 – 7.59 (m, 2H) ppm.

**Rendimiento espectroscópico:** 17 – 22%

\*Rendimiento determinado por RMN



**VIII.6.6 Dimetil 1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxilato**

Líquido

**Formula molecular:** C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

**Peso molecular:** 275.26 g/mol

**Análisis elemental**

**No determinado**

**IR (Pastilla de KBr) Cm<sup>-1</sup>:** No determinado

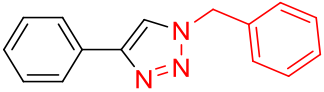
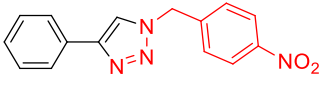
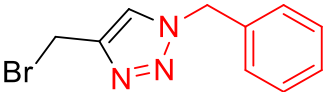
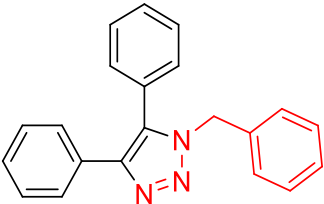
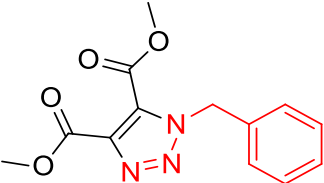
**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, 25°C):** δ= 3.87 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.80 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.26 (dt, 2H, J=4.97, 2.37 Hz), 7.33 (d, 3H, J=5.28 Hz) ppm.

**Rendimiento espectroscópico:** 98 - 100%

\*Rendimiento determinado por RMN

### VIII.6.7 Resultados catálisis

**Tabla 1:** Resultados preliminares de catálisis

Exp	Molécula	Cat	% Cat	Solvente	% Rend <sup>1</sup>	Tiempo
1		[Cu <sub>3</sub> (L <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ]	0.5	SS	100	1.5 h
2		[Cu <sub>3</sub> (L <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ]	0.5	Agua	75	1.5 h
3		[Cu <sub>3</sub> (L <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> ]	0.5	SS	80	1.5 h
4		[Cu <sub>3</sub> (L <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ]	0.5	SS	35	1.5 h
5		[Cu <sub>3</sub> (L <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> ]	0.5	SS	49	1.5 h
6		[Cu <sub>3</sub> (L <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ]	0.5	SS	0	5 d
7		[Cu <sub>3</sub> (L <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> ]	0.5	SS	0	5 d
8 <sup>2</sup>		[Cu <sub>3</sub> (L <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ]	0.5	SS	17	43 h
9 <sup>2</sup>		[Cu <sub>3</sub> (L <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> ]	0.5	SS	22	43 h
10 <sup>2</sup>		[Cu <sub>3</sub> (L <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ]	0.5	SS	100	19 h
11 <sup>2</sup>		[Cu <sub>3</sub> (L <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> ]	0.5	SS	98	19 h

<sup>1</sup>: Porcentaje de rendimiento espectroscópico calculado por H<sup>1</sup> RMN.

<sup>2</sup>: 65°C

Cat: Catalizador

% Cat: % catalizador (mmol)

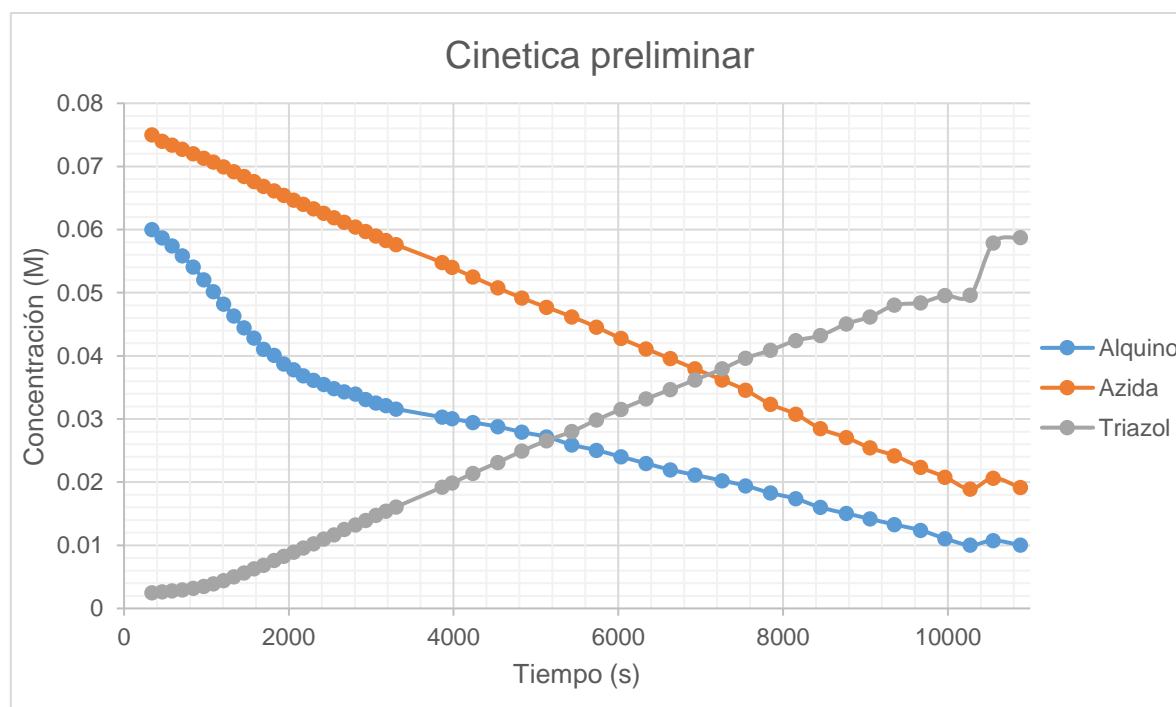
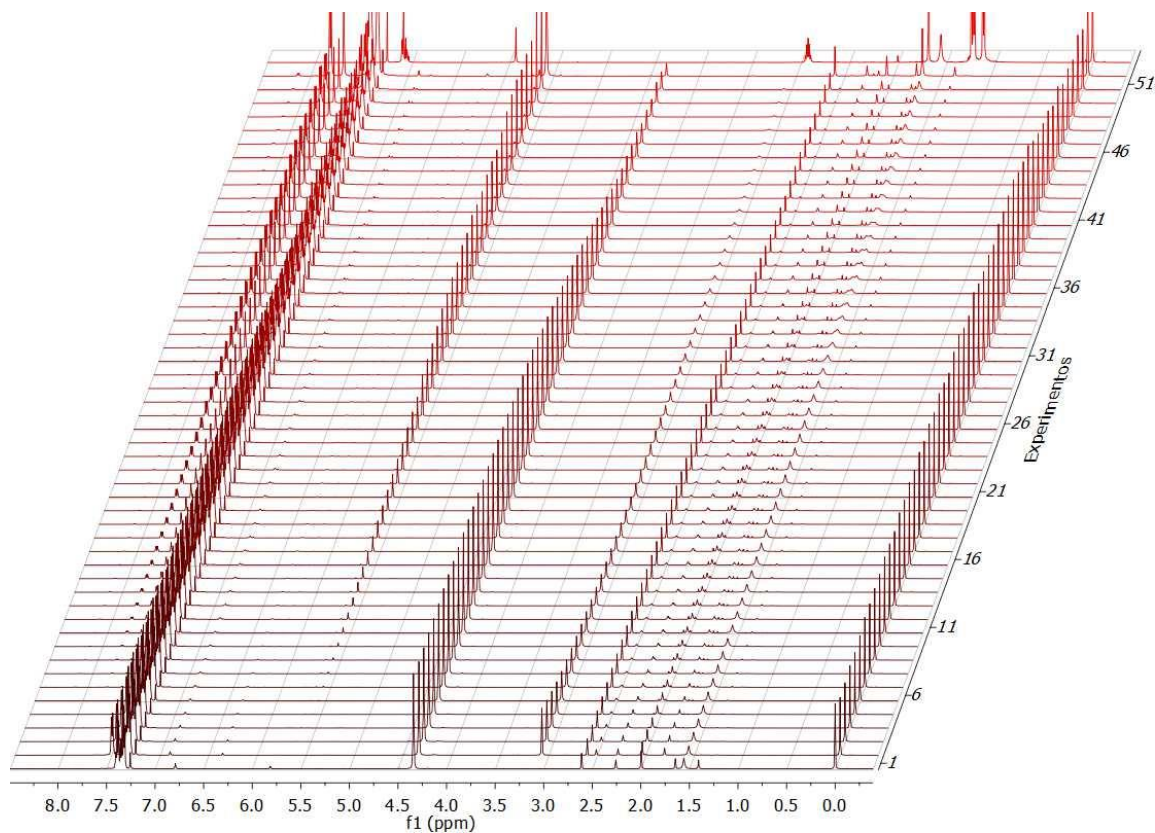
SS: sin solvente, agitación constante con barra magnética.

h: horas

d: días

### VIII.6.8 Resultados evaluación preliminar cinética actividad catalítica.

Ilustración 1: Avance de reacción Click respecto al tiempo.

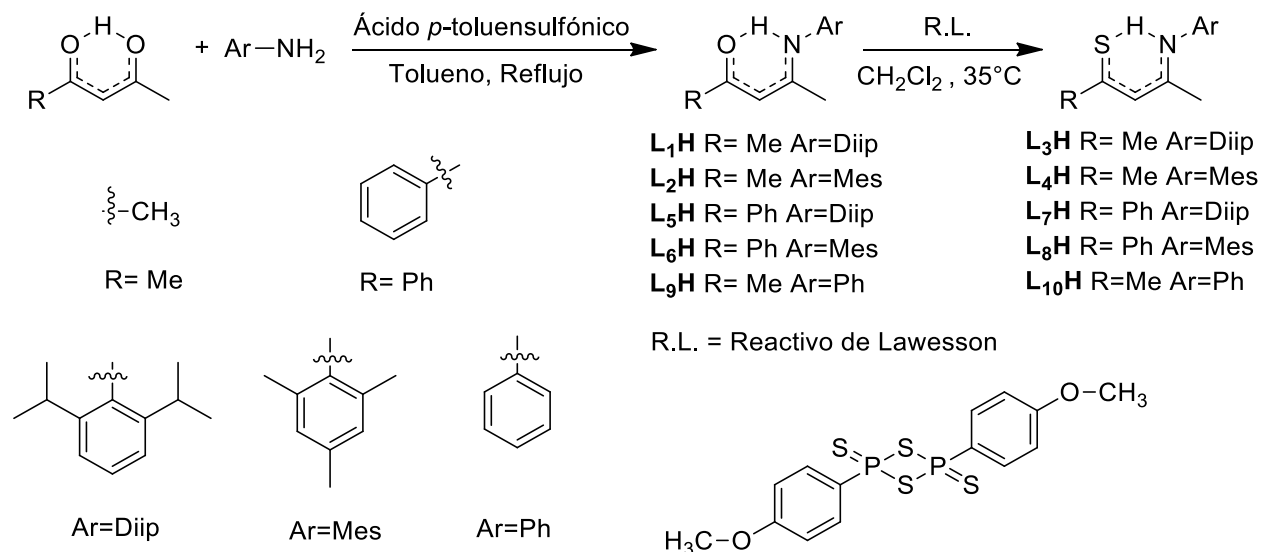


## IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

### IX.1 SÍNTESIS DE LIGANTES

#### IX.1.1 Síntesis de los ligantes SacNac

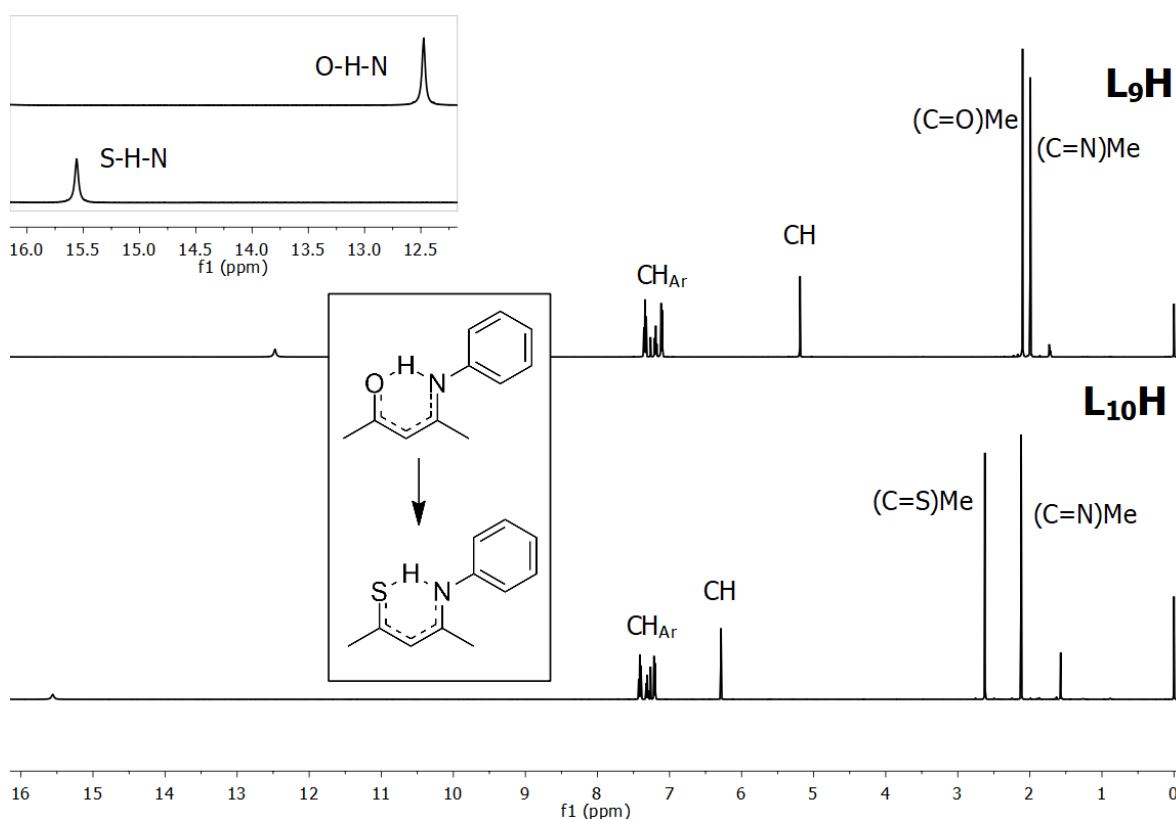
Los ligantes del tipo SacNac han sido sintetizados y purificados según las técnicas descritas previamente por el grupo de investigación. Esta reacción procede mediante la condensación de una anilina con el AcAc correspondiente en reflujo utilizando tolueno como disolvente y ácido *p*-toluensulfónico como catalizador. (Esquema 1) Esta reacción produce los correspondientes ligantes AcNac con buenos rendimientos. El uso de una trampa Dean–Stark permite remover el agua producida de la reacción del sistema desplazando el equilibrio hacia la formación de los productos. Posteriormente, los *N*-acetilacetatos producidos fueron tratados con reactivo de Lawesson produciendo un reemplazo del oxígeno por el azufre. El crudo de la reacción fue purificado por cromatografía de columna para remover los óxidos de fósforo y otros subproductos que se producen para aislar los ligantes (Ozturk, Ertas, & Mert, 2007).



**Esquema 1:** Síntesis de ligantes AcNac y SacNac

De esta manera, en el siguiente paso se emplearon los ligantes SacNac  $\text{L}_3\text{H}$ ,  $\text{L}_4\text{H}$ ,  $\text{L}_7\text{H}$ ,  $\text{L}_8\text{H}$  y  $\text{L}_{10}\text{H}$  para acomplejarse a un centro metálico. Los compuestos  $\text{L}_1\text{H}$ ,

L<sub>2</sub>H, L<sub>5</sub>H, L<sub>6</sub>H y L<sub>9</sub>H solo fueron utilizados como precursores de los ligantes de interés. Los ligantes y los precursores fueron caracterizados por espectroscopia infrarroja y resonancia magnética nuclear de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}. Para la asignación correcta de los hidrógenos y carbonos correspondientes en los ligantes que poseen dos anillos aromáticos, fue necesario el uso de experimentos bidimensionales de RMN como HMBC y HSQC. Se evidencia el cambio de oxígeno por azufre con la diferencia del desplazamiento de las señales de RMN de <sup>1</sup>H de los compuestos orgánicos. Como compuesto representativo, en la Ilustración 2 se visualiza como se desplazan las diferentes señales del ligante L<sub>9</sub>H para la formación del ligante L<sub>10</sub>H.



**Ilustración 2:** Espectros de RMN de <sup>1</sup>H apilados para los ligantes L<sub>9</sub>H y L<sub>10</sub>H.

Se observa el desplazamiento de las señales correspondientes de los diferentes protones. Una característica importante de los ligantes de tipo SacNac es la presencia del “protón puente” entre los núcleos de azufre y nitrógeno que puede ser fácilmente removido con una base débil para formar complejos con diferentes metales. Así, en el espectro de RMN de <sup>1</sup>H se observa una señal ancha

a 15.56 ppm para el ligante L<sub>10</sub>H, mientras que para su precursor L<sub>9</sub>H, ésta resuena a 12.48 ppm. De manera análoga se observa en la ilustración como el cambio de oxígeno por azufre modifica el ambiente químico del metilo contiguo al doble enlace desplazando la señal hacia campo bajo. Para el protón metino también se observa cómo se desplazan las señales hacia campo bajo. Efectos similares se observan para el resto de ligantes SacNac sintetizados.

En el caso de los espectros IR, las señales de mayor importancia son las frecuencias para las vibraciones de alargamiento de los enlaces C-N y C-S. En la Tabla 2, se resumen las señales de mayor importancia para los espectros IR de los diferentes ligantes. En el caso del ligante L<sub>3</sub>H, las señales fueron utilizadas como referencia para localizar estas vibraciones en los espectros del resto de ligantes.

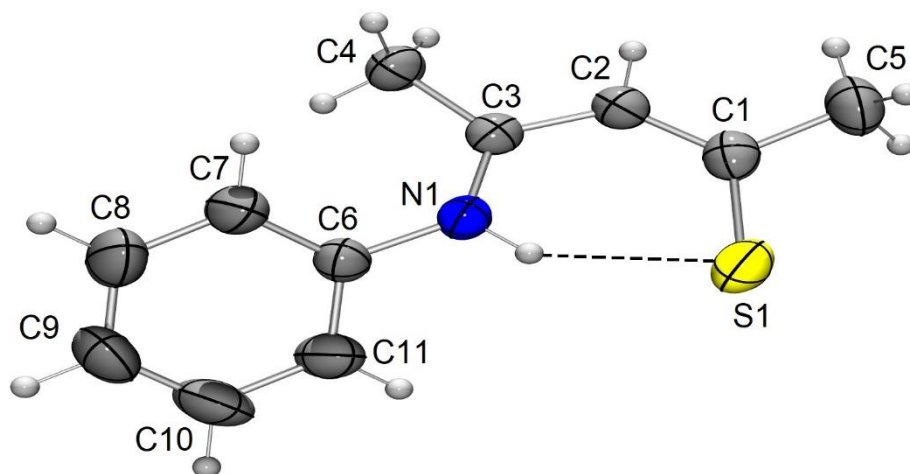
**Tabla 2** : Espectroscopia IR de ligantes SacNac

Ligante	$\nu(\text{C}=\text{N}) \text{ Cm}^{-1}$	$\nu(\text{C}=\text{S}) \text{ Cm}^{-1}$
L <sub>3</sub> H	1570	1102
L <sub>4</sub> H	1570	1100
L <sub>7</sub> H	1574	1184; 1099
L <sub>8</sub> H	1574	1025; 1074
L <sub>10</sub> H	No determinado	No determinado

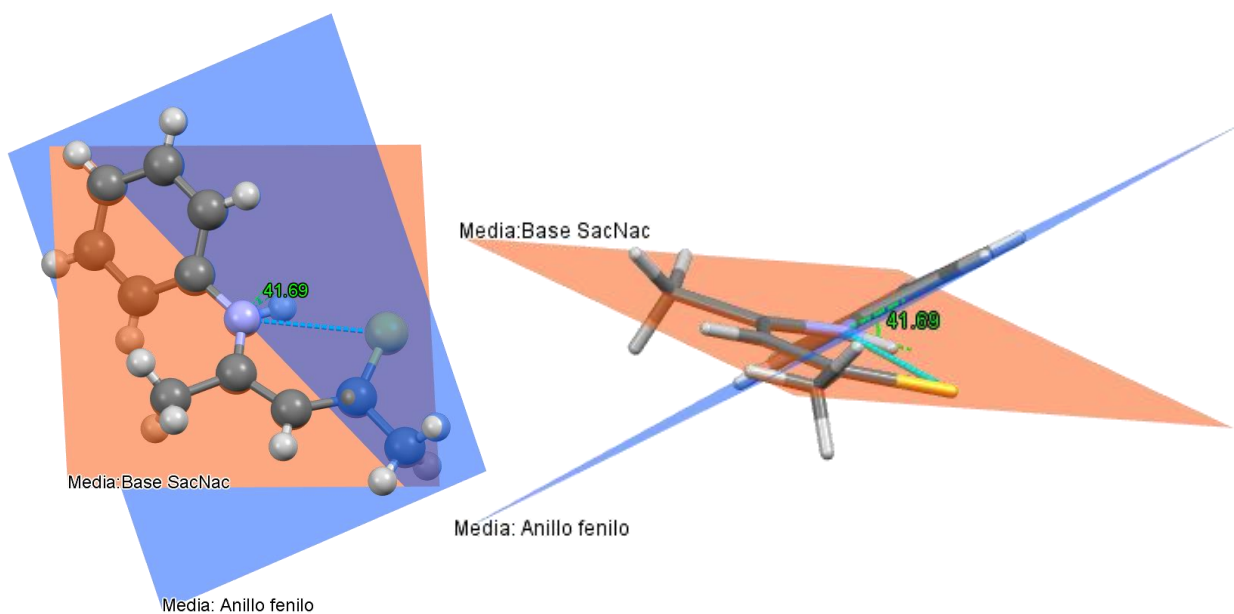
Se puede denotar un desplazamiento en las señales de las vibraciones C-S para los ligantes L<sub>7</sub>H y L<sub>8</sub>H debido a que ese grupo funcional se encuentran próximas a un anillo aromático. Mientras que las vibraciones C-N se encuentran aproximadamente en el mismo rango. Esto refuerza la idea que la sustitución del oxígeno por azufre en los ligantes provenientes de benzoilacetona sufren el intercambio en el carbonilo cercano al fenilo y la condensación de la amina es en el carbonilo contiguo.

Efectivamente se lograron obtener cristales aptos para difracción de rayos X de monocristal del ligante SacNac L<sub>10</sub>H, y el diagrama ORTEP se recoge en la Ilustración 3. Este diagrama revela características estructurales interesantes. El hidrógeno puente resultado del equilibrio tauomérico tioceto-enol se encuentra

principalmente cerca del nitrógeno de la molécula, lo cual concuerda con lo observado para otros ligantes del tipo SacNac.



**Ilustración 3:** Diagrama ORTEP con elipsoides al 50% de probabilidad del ligante L<sub>10</sub>H.



**Ilustración 4:** Ángulo entre planos del anillo aromático y el plano de los átomos que forman la base del sistema SacNac del ligante L<sub>10</sub>H.

Para el fragmento base del SacNac (S-C-C-C-N) el valor del ángulo diedro para este segmento de la molécula: [  $\omega$  (C1-C2-C3-N1) = 2.8(3) deg &  $\omega$  (S1-C1-C2-C3) = 2.4(3) deg]. Estos valores bajos confirman que es un sistema plano tal como es esperado para sistemas aromáticos con deslocalización de electrones. Así mismo en relación con las longitudes de enlace destacadas para el fragmento SacNac (S-C-C-C-N) las longitudes son: S1-C1 1.6846(19) Å, C2-C1 1.390(2) Å, C3-C2 1.401(2) Å y N1-C3 1.3259(19) Å. Estos valores concuerdan para la distancia promedio para  $C_{sp^2}=S$  1.67 Å, enlaces dobles conjugados  $C_{sp^2}=C_{sp^2}$  1.45 – 1.46 Å y para las iminas  $C_{sp^2}=N$  1.35 Å (Allen et al., 1987).

Se espera que el anillo de fenilo del ligante L<sub>10</sub>H tenga libre rotación y tenga un menor impedimento estérico frente a los ligantes son sustituyentes mesitilo y diisopropilo. En estado sólido se observa que en promedio el plano del anillo aromático se encuentra a 41.69° en relación con el plano de la base del sistema SacNac (Ilustración 4). En los ligantes SacNac con sustituyente aromático diisopropilo (L<sub>3</sub> y L<sub>7</sub>) se ha encontrado que este se alinea en ángulo mayor, casi de manera perpendicular con respecto al fragmento mencionado. Lo anterior, causa que los sustituyentes isopropilo tengan diferente ambiente químico en los complejos que se forman con este ligante, aspecto que se discutirá a detalle posteriormente. En disolución, se espera que el ligante L<sub>10</sub> pueda permitir nuevas configuraciones espaciales por su libre rotación del anillo aromático en contraste de los otros ligantes análogos con sustituciones en el anillo aromático.

### **IX.1.2 Síntesis de precursores de carbeno *N*-heterocíclico.**

Se discutirá esta sección junto con la síntesis del complejo organometálico.

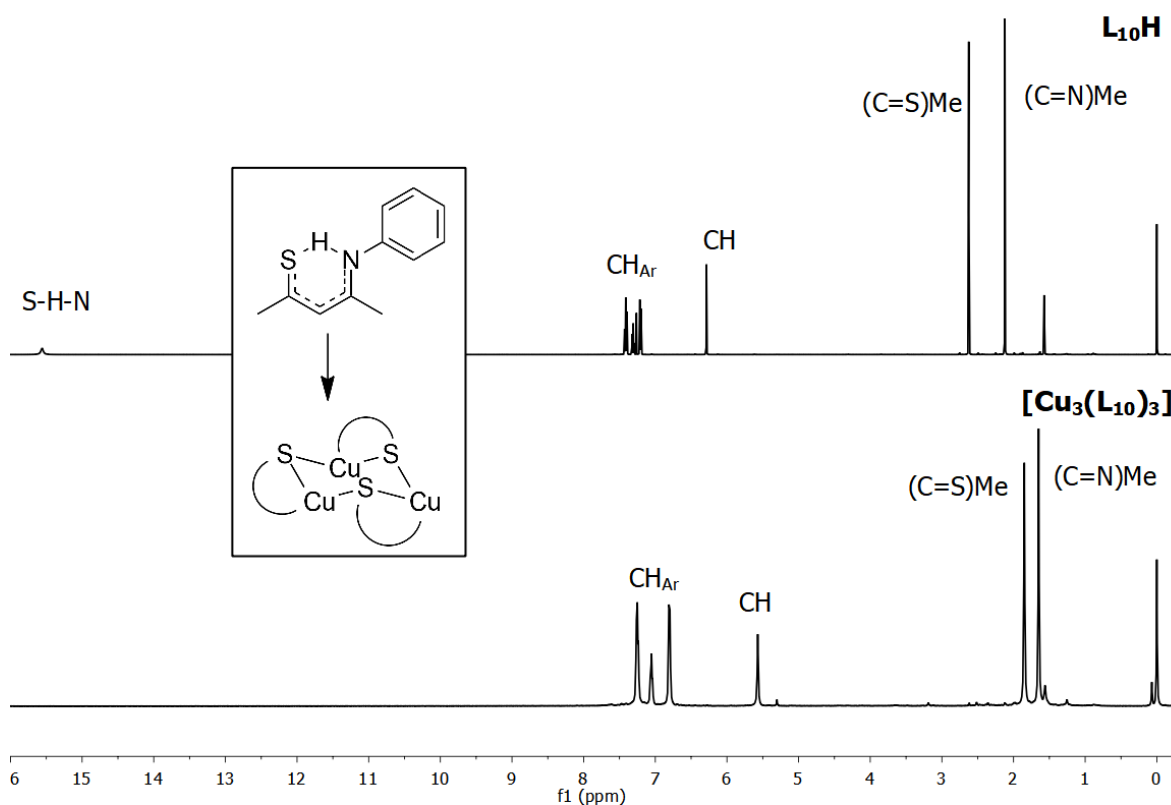
## **IX.2 SÍNTESIS DE LOS COMPLEJOS DE COBRE ORGANOMETÁLICOS Y DE COORDINACIÓN**

### **IX.2.1 Complejos trinucleares de cobre [Cu<sub>3</sub>(SacNac)<sub>3</sub>]**

Una familia de complejos de peculiar interés para este trabajo son los complejos de cobre con ligantes SacNac. Por el modo de coordinación de estos compuestos se ha observado que tienen una nuclearidad igual a tres. Son



complejos con simetría rotacional de eje de rotación 3. En trabajos anteriores se ha logrado la síntesis del  $[\text{Cu}_3(\text{L}_3)_3]$  y  $[\text{Cu}_3(\text{L}_4)_3]$ . Los experimentos de difracción de rayos x de monocristal demuestran que estos adoptan una estructura en forma de “silla” en forma análoga a un ciclohexano. En este trabajo se evalúa la posibilidad de sintetizar estos complejos con los ligantes  $\text{L}_3$ ,  $\text{L}_4$ ,  $\text{L}_7$ ,  $\text{L}_8$  y  $\text{L}_{10}$ . El cambio en desplazamiento de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de los ligantes para la formación de estos complejos se describen en la Tabla 3. Como se observa, formar los complejos con cobre ocasiona que las señales para los diferentes protones de los ligantes se desplacen hacia campo alto. En los espectros ya no se observa la señal del “hidrogeno puente”, por lo que es un indicio que los ligantes SacNac están coordinados con el cobre. Para evidenciar estos cambios, se utiliza como ejemplo el complejo para  $\text{L}_{10}$  que no ha sido descrito con anterioridad por el grupo de investigación. (Ilustración 5)



**Ilustración 5:** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  apilados para los ligantes  $\text{L}_{10}\text{H}$  y el complejo  $[\text{Cu}_3(\text{L}_{10})_3]$ .

**Tabla 3:** Cambios en desplazamiento en los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  por formación de complejos de cobre con ligantes SacNac

$^1\text{H}$	$\delta$ $\text{L}_3\text{H}$ ppm	$\delta$ $[\text{Cu}_3(\text{L}_3)_3]$ ppm	$\Delta$ ppm	$^1\text{H}$	$\delta$ $\text{L}_4\text{H}$ ppm	$\delta$ $[\text{Cu}_3(\text{L}_4)_3]$ ppm	$\Delta$ ppm
CHMe <sub>2</sub>	1.21 (m)	1.12	(-) <b>0.09</b>	(C=N)Me	1.81	1.41	(-) <b>0.04</b>
(C=N)Me	1.81	1.24 (m)	(-) <b>0.57</b>	<i>o</i> -Me	2.17	2.00	(-) <b>0.17</b>
(C=S)Me	2.65	1.69	(-) <b>0.96</b>	<i>p</i> -Me	2.30	2.26	(-) <b>0.04</b>
CHMe <sub>2</sub>	2.94	2.93	(-) <b>0.01</b>	(C=S)Me	2.63	1.65	(-) <b>0.98</b>
CH	6.31	5.94	(-) <b>0.37</b>	CH	6.31	5.81	(-) <b>0.50</b>
<i>m</i> -CH <sub>Ar</sub>	7.22	7.09 (m)	(-) <b>0.13</b>	<i>m</i> -CH <sub>Ar</sub>	6.94	6.79	(-) <b>0.15</b>
<i>p</i> -CH <sub>Ar</sub>	7.35	7.09 (m)	(-) <b>0.26</b>	S-H-N	15.12	-	-
S-H-N	15.28	-	-				

$^1\text{H}$	$\delta$ $\text{L}_{10}\text{H}$ ppm	$\delta$ $[\text{Cu}_3(\text{L}_{10})_3]$ ppm	$\Delta$ ppm
(C=N)Me	2.12	1.65	(-) <b>0.47</b>
(C=S)Me	2.62	1.85	(-) <b>0.77</b>
CH	6.29	5.57	(-) <b>0.72</b>
<i>o</i> -CH <sub>Ar</sub>	7.21	6.80	(-) <b>0.41</b>
<i>p</i> -CH <sub>Ar</sub>	7.31	7.05	(-) <b>0.26</b>
<i>m</i> -CH <sub>Ar</sub>	7.41	7.25 (m)	(-) <b>0.16</b>
S-H-N	15.56	-	-

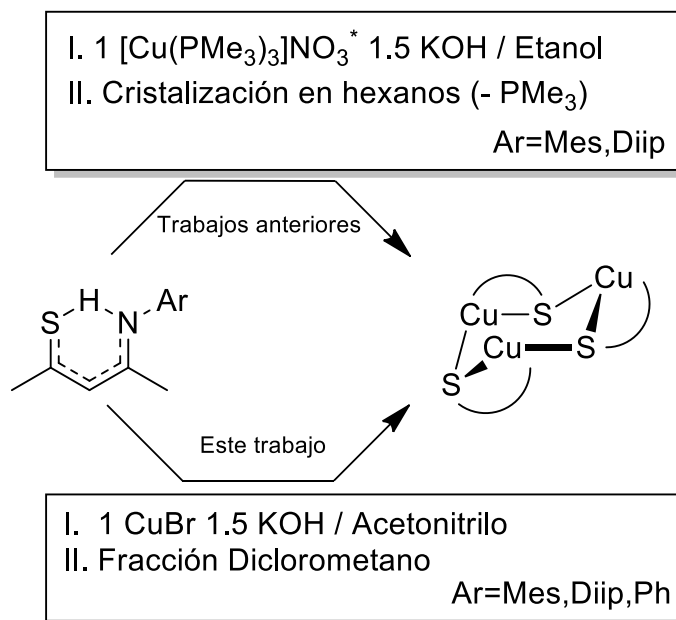
Los rangos de los desplazamientos de los multipletes se muestran como promedios y se identifican con (m).

$[\Delta]$  = Cambio de desplazamiento donde:  $[\Delta] = \delta$  Complejo -  $\delta$  Ligante. Donde signo positivo (+) es desplazamiento de la señal de los protones hacia campo bajo y signo negativo (-) es desplazamiento de la señal de los protones hacia campo alto.

En cuanto a la estrategia sintética, en este trabajo se presenta una nueva ruta diferente a trabajos anteriores por el grupo de investigación. La formación de los complejos trinucleares de cobre con ligantes SacNac se formaban utilizando un complejo oligomérico de cobre y trimetilfosfina. El complejo trinuclear se obtenía haciendo reaccionar el complejo de cobre  $[\text{Cu}(\text{PMe}_3)_3]\text{NO}_3$  con el ligante SacNac teniendo como intermediario un complejo del tipo:  $[\text{Cu}(\text{PMe}_3)_x(\text{SacNac})]$  y por medio de cristalización se lograba la eliminación de trimetilfosfina lábil dejando nada más el cobre (I) y el ligante tipo SacNac en coordinación. En este trabajo, se trabaja directamente desprotonando el ligante SacNac con una base y agregando sal de CuBr en acetonitrilo seco y desoxigenado. Como resultado se obtuvo directamente el complejo trinuclear directamente sin intermediarios. Estos complejos pudieron ser aislados con buenos porcentajes de rendimiento.

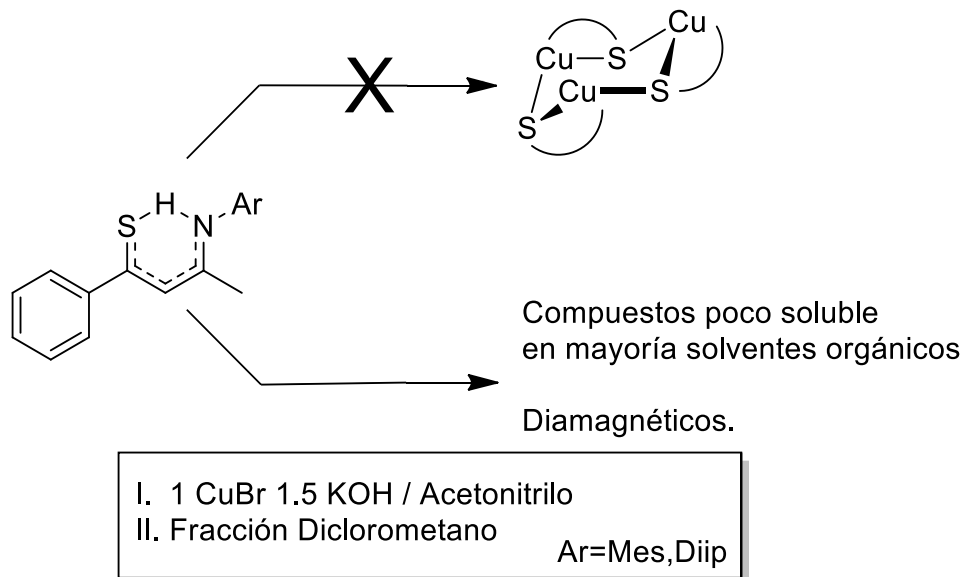
Se considera que esta variación en la ruta de síntesis permite partir de la sal de cobre como fuente del metal ya que el solvente utilizado para realizar la reacción: acetonitrilo; estabiliza el cobre (I). Los haluros cuprosos tienen relativamente alta solubilidad en acetonitrilo, en comparación de su despreciable solubilidad en agua (Kolthoff & Coetzee, 1957). El cobre (I) se acompleja con los nitrógenos del acetonitrilo  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{Br}$  permitiendo que este sea un medio apto donde el cobre (I) no sufre una reacción REDOX de desproporción en solución. Esta estabilización permite que los ligantes SacNac puedan acomplejarse al cobre (I) en disolución en forma estequiométrica.

Un aspecto interesante resulta el color final de los complejos obtenidos. El grupo aromático del ligante SacNac determina en cierta medida el color del complejo, siendo el compuesto  $[\text{Cu}_3(\text{L}_3)_3]$  de color rojo, el  $[\text{Cu}_3(\text{L}_4)_3]$  de color anaranjado y el  $[\text{Cu}_3(\text{L}_{10})_3]$  de color amarillo. Ya que el cobre I un metal de configuración electrónica  $d^{10}$ , sin transiciones  $d \rightarrow d$  y por lo tanto incoloro, entonces el color de estos complejos depende de la transferencia de carga de los ligantes SacNac al sistema de cobre.



**Esquema 2:** Estrategias de síntesis de complejos trinucleares de cobre con ligantes SacNac ( $\text{L}_3$ ,  $\text{L}_4$  y  $\text{L}_{10}$ ).

\*= El compuesto  $[\text{Cu}(\text{PMe}_3)_3]\text{NO}_3$  es descrito en la literatura como un oligómero que varía de 2 a 4 unidades (Jardine, Vohra, & Young, 1971). Por lo que la reacción no ocurre en forma estequiométrica.



**Esquema 3:** Estrategias de síntesis de complejos trinucleares de cobre con ligantes SacNac ( $\text{L}_7$  y  $\text{L}_8$ ).

Para los ligantes L<sub>7</sub> y L<sub>8</sub>; (los cuales son ligantes SacNac que poseen un grupo fenilo), no se logró aislar los complejos trinucleares de cobre. Los espectros de RMN de <sup>1</sup>H para la síntesis de estos complejos muestran señales anchas. Los sólidos obtenidos son poco solubles en la mayoría de los solventes orgánicos (Esquema 3).

Una explicación podría ser que estos ligantes no logran estabilizar adecuadamente al cobre (I) para formar un complejo, quizás la presencia de estos grupos voluminosos aumente el impedimento estérico de las estructuras haciendo que los complejos formados tengan una menor solubilidad en acetonitrilo y no se logren coordinar adecuadamente.

Otra explicación es la posible formación de complejos oligómeros de cobre (I) y ligantes SacNac de un alto peso molecular. La formación de enlaces metal-metal en adición de 2, 3, o 4 enlaces a no-metales parecen ser una característica de la química estructural del cobre (I) (Wells, 1975, p. 879). De esta manera, muchos de los complejos de cobre (I) tienden a ser poliméricos. La dificultad para determinar el grado de polimerización en los complejos surge debido a la limitada solubilidad de algunos compuestos (Emeléus & Sharpe, 1975, p. 142). Por lo tanto, es necesario el uso de técnicas instrumentales para determinación del peso molecular del complejo. Técnicas cromatográficas acopladas a detectores de masas en tándem que permitan una ionización *fuerte* (peso molecular) y una *débil* (patrón de fragmentación) podrían dar indicios sobre la naturaleza de los complejos formados con ligantes L<sub>7</sub> y L<sub>8</sub>.

### **IX.2.2 Complejos de cobre con SacNac y fosfinas.**

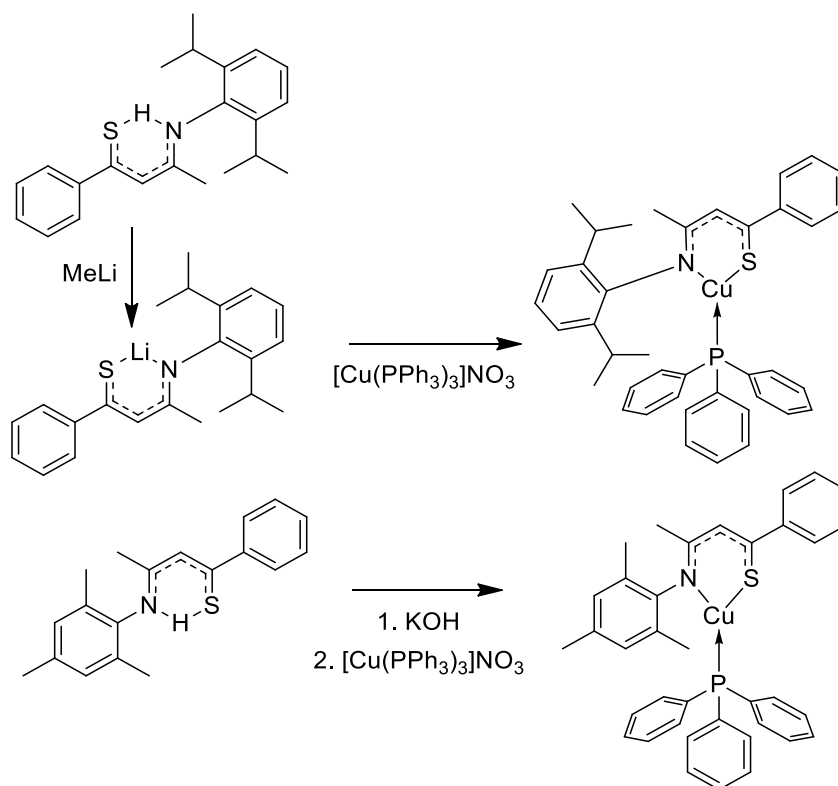
Otros ligantes de interés por su configuración estérica en forma de “cono” hacia el exterior de la esfera de coordinación y su amplio uso en la química de coordinación son las fosfinas. Se explora la formación de complejos SacNac con los ligantes L<sub>7</sub> y L<sub>8</sub> con fosfinas. En la Tabla 4 se describen los cambios de los desplazamientos de los ligantes y los complejos formados. Así mismo, las rutas sintéticas utilizadas se describen en el Esquema 4.

**Tabla 4:** Cambios en desplazamiento en los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  por formación de complejos de cobre con fosfina y ligantes SacNac

$^1\text{H}$	$\delta$ $\text{L}_7\text{H}$ ppm	$\delta$ [Cu(L <sub>7</sub> )(PPh <sub>3</sub> )] ppm	$\Delta$ ppm	$^1\text{H}$	$\delta$ $\text{L}_8\text{H}$ ppm	$\delta$ [Cu(L <sub>8</sub> )(PPh <sub>3</sub> )] ppm	$\Delta$ ppm
CHMe <sub>2</sub>	1.21	0.57	(-) <b>0.64</b>	<i>p</i> -Me <sub>Ar</sub> <sup>a</sup>	1.92	2.25	(+) <b>0.33</b>
CHMe <sub>2</sub>	1.25	1.01	(-) <b>0.24</b>	<i>o</i> -Me <sub>Ar</sub> <sup>a</sup>	2.22	1.89	(-) <b>0.33</b>
(C=N)Me	1.92	1.83	(-) <b>0.09</b>	(C=N)Me	2.32	1.83	(-) <b>0.43</b>
CHMe <sub>2</sub>	3.00	2.94	(-) <b>0.06</b>	CH	6.75	6.74	(-) <b>0.01</b>
CH	6.77	6.71	(-) <b>0.09</b>	<i>m</i> -CH <sub>Ar</sub> <sup>a</sup>	6.96	6.68	(-) <b>0.28</b>
<i>m</i> -CH <sub>Ar</sub> <sup>a</sup>	7.24	7.01	(-) <b>0.23</b>	<i>m</i> -CH <sub>Ar</sub> <sup>b</sup>	7.36	7.34 (m)	(-) <b>0.02</b>
<i>o</i> -CH <sub>Ar</sub> <sup>b</sup>	7.36 (m)	7.76 (m)	(+) <b>0.40</b>	<i>p</i> -CH <sub>Ar</sub> <sup>b</sup>	7.36	7.34 (m)	(-) <b>0.02</b>
<i>p</i> -CH <sub>Ar</sub> <sup>b</sup>	7.36 (m)	7.21 (m)	(-) <b>0.15</b>	<i>o</i> -CH <sub>Ar</sub> <sup>b</sup>	7.80	7.80	<b>0.00</b>
<i>p</i> -CH <sub>Ar</sub> <sup>a</sup>	7.36 (m)	7.12 (m)	(-) <b>0.24</b>				
<i>m</i> -CH <sub>Ar</sub> <sup>b</sup>	7.83	7.21 (m)	(-) <b>0.62</b>				
S-H-N	15.58	-	-	S-H-N	15.42	-	-
<i>m</i> -CH <sub>Ar</sub> <sup>PPh<sub>3</sub></sup>	-	7.35	-	<i>m</i> -CH <sub>Ar</sub> <sup>PPh<sub>3</sub></sup>	-	7.67	-
<i>p</i> -CH <sub>Ar</sub> <sup>PPh<sub>3</sub></sup>	-	7.42 (m)	-	<i>p</i> -CH <sub>Ar</sub> <sup>PPh<sub>3</sub></sup>	-	7.53	-
<i>o</i> -CH <sub>Ar</sub> <sup>PPh<sub>3</sub></sup>	-	7.59 (m)	-	<i>o</i> -CH <sub>Ar</sub> <sup>PPh<sub>3</sub></sup>	-	7.45	-

Los rangos de los desplazamientos de los multipletes se muestran como promedios y se identifican con (m).

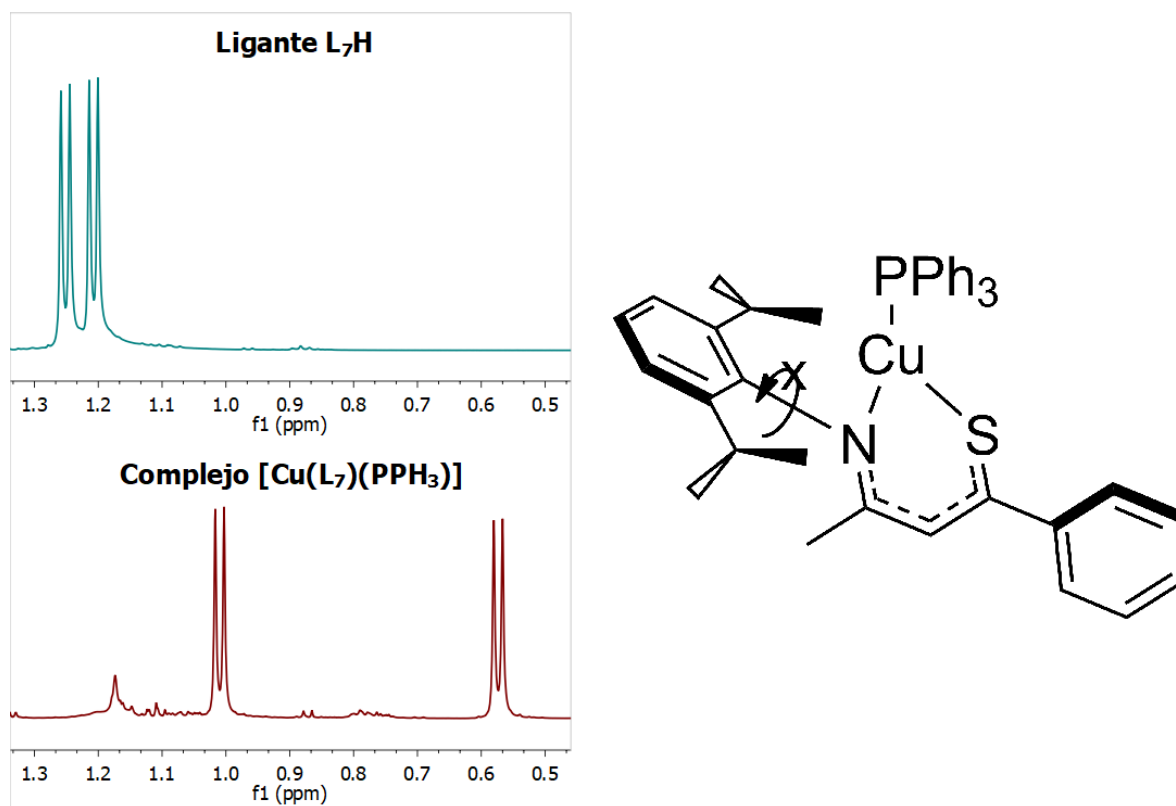
[ $\Delta$ ] = Cambio de desplazamiento donde: [ $\Delta$ ] =  $\delta$  Complejo -  $\delta$  Ligante. Donde signo positivo (+) es desplazamiento de la señal de los protones hacia campo bajo y signo negativo (-) es desplazamiento de la señal de los protones hacia campo alto.



**Esquema 4:** Síntesis de complejos de cobre con ligantes SacNac y fosfinas.

Para el ligante L<sub>7</sub> se utilizó una estrategia sintética similar al reportado por el grupo de (Hsu et al., 2007). Se parte del ligante SacNac y se desprotona con metil litio para lograr la formación de su correspondiente sal de litio en el medio de reacción. Posteriormente se adiciona una fuente de cobre y trifetil fosfina siendo [Cu(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]NO<sub>3</sub>. Durante la síntesis de este complejo, se observan diferentes cambios de color en el medio de reacción, se prevé la formación de una diversidad de intermediarios los cuales no pudieron ser aislados. Al finalizar la reacción, se aísla un sólido verde oscuro el cual se descompone en presencia de oxígeno a un sólido de color amarillo el cual en análisis de IR presenta bandas en el área de los aromáticos y su poca solubilidad en cloroformo impide que sea analizado por RMN. Puede que este sólido amarillo sea un aducto del tipo 1:1 Cu:O<sub>2</sub> o algún otro complejo cobre I o II con oxígeno (Elwell et al., 2017). Son necesarios más estudios de este sub-producto para poder determinar su estructura y condiciones específicas que los forman. El producto principal se obtiene de extracciones de diclorometano desoxigenado y lavados con hexanos y éter dietílico desoxigenados como un líquido

aranja. No se observa en el espectro del producto la presencia del protón puente del ligante, por lo que el metil litio fue capaz de generar con todo el ligante disponible, la sal de litio del ligante SacNac para formar el complejo posterior. A pesar de los múltiples intentos, no se logra eliminar el exceso de trifenilfosfina del medio. Evidenciándose en el espectro de protón traslapándose con otras señales del complejo. Aun así, se evidencian las señales de los protones aromáticos de la trifenilfosfina en complejo observándose unos multipletes en relación 2:1:2 en el rango de  $\delta$  7.6-7.3 ppm para el espectro de RMN  $^1\text{H}$ . Se determina que estas señales pertenecen a la trifenilfosfina coordinada del resto de señales del ligante; ya que se toma como auxiliar un espectro de RMN de  $^1\text{H}$   $\{^{31}\text{P}\}$ .



**Ilustración 6 :** Diferencia en desplazamiento de señales de isopropilo en espectro de RMN  $^1\text{H}$  en complejo [Cu(L<sub>7</sub>)(PPh<sub>3</sub>)] por inequivalencia de ambiente magnético.



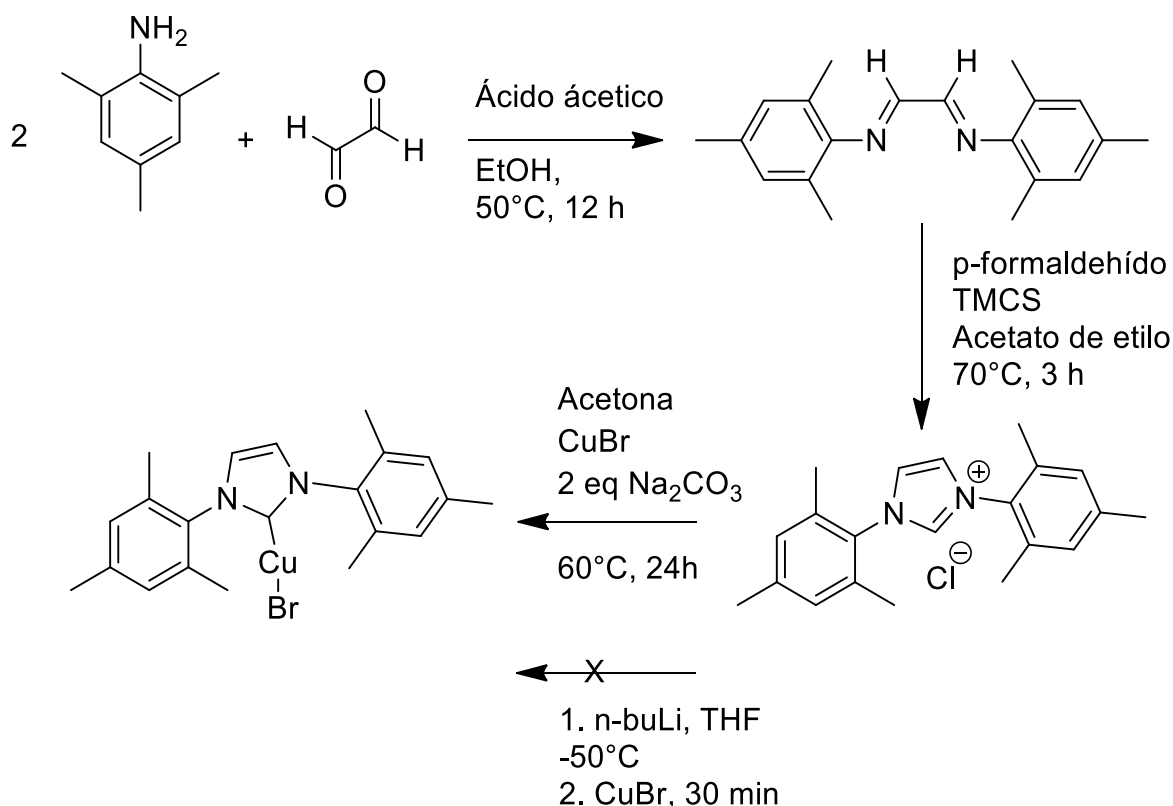
Para el complejo  $[\text{Cu}(\text{L}_7)(\text{PPh}_3)]$  en el análisis del espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , se obtiene información de la disposición espacial de la estructura del complejo formado. Se observa una separación considerable en las señales de los isopropilos para el ligante (Ilustración 6). Por lo tanto, no existe equivalencia en el ambiente químico para estos sustituyentes. Se puede inferir que el anillo aromático predominantemente no posee libre rotación y se encuentra en perpendicular al plano del ligante SacNac. Esto hace que unos metilos se encuentren más cercanos a los grupos vecinos de la esfera de coordinación y otros más alejados. Resultando que para unos metilos se obtenga una señal en doblete desplazada a campo alto debido que existe una mayor densidad electrónica cercana a estos.

Para el ligante  $\text{L}_8$  se adopta una estrategia más sencilla. Se utiliza hidróxido de potasio finamente molido para lograr la desprotonación del ligante. A diferencia de su predecesor este complejo se forma sin intermediarios. Se obtiene un líquido naranja el cual se analiza por diferentes espectros de RMN. No se observa en el espectro la presencia del protón puente del ligante, por lo que la base fue capaz de removerlo para formar el complejo SacNac. A pesar de los intentos de realizar extracciones con éter dietílico y hexanos, no se logró eliminar completamente toda la trifenilfosfina. Se evidencian las señales de los protones aromáticos de la trifenilfosfina en complejo observándose unos multipletes en relación 2:1:2 en el rango de  $\delta$  7.7-7.4 ppm para el espectro de RMN  $^1\text{H}$ .

En ambos productos en el espectro de RMN de  $^{31}\text{P}$  se observan diferentes señales, que probablemente correspondan a trifenilfosfina libre, óxido de trifenil fosfina y otras impurezas. La señal del fósforo de la fosfina coordinada para  $[\text{Cu}(\text{L}_7)(\text{PPh}_3)]$  :  $\delta = 3.70$  ppm y para  $[\text{Cu}(\text{L}_8)(\text{PPh}_3)]$ :  $\delta = 1.30$  ppm. Estos complejos no se lograron obtener en pureza adecuada y crecer monocristales, pero según las relaciones de señales en los distintos espectros de RMN y observaciones de los complejos ya reportados para sus análogos con los ligantes  $[\text{Cu}(\text{L}_3)(\text{PPh}_3)]$  y  $[\text{Cu}(\text{L}_4)(\text{PPh}_3)]$  sintetizados previamente, se puede inferir que estos complejos solamente tienen una molécula de trifenil fosfina coordinada.

### IX.2.3 Complejos de cobre con NHC

El complejo sintetizado fue el [IMes-Cu-Br] partiendo de la síntesis de la alfa-diimina correspondiente, su ciclación como sal de imidazolio y la formación del complejo por la remoción del protón del metino con una base y la adición de bromuro de cobre. Esta secuencia de reacciones y condiciones se describe el Esquema 5.



**Esquema 5:** Metodologías para la síntesis del complejo [IMes-Cu-Br].

Para la síntesis de la diimina se logra la condensación de la amina con los carbonilos correspondientes en etanol utilizando la estequiometría adecuada y con un tiempo de reacción prudencial para no obtener la monoimina. El sólido amarillo fue fácilmente aislado por filtración de la solución. El medio se evaporó a presión reducida, con uso del rotavapor; favoreciendo el desplazamiento hacia los productos al eliminar el agua del medio y así obtener más diimina. Por lo cual, facilitó cristalización en la solución. Múltiples recristalizaciones lograron recuperar una buena proporción del producto. Posteriormente, se realizó la ciclación de la diimina para obtener su sal de imidazolio. El sistema fue incorporado a la línea de nitrógeno

con su correspondiente trampa. Se trabajó en un baño de aceite con condensador y la adición del TMCS fue por goteo lento, lo cual permitió mantener bajo control la reacción exotérmica. El medio se dejó enfriar toda la noche y el sólido precipitado se recuperó por filtración. La caracterización del producto fue sencilla ya que se evidencia con la aparición de una señal en singulete a 10.79 ppm en el RMN  $^1\text{H}$  correspondiente al metino por la ciclación de la molécula.

Con la sal de imidazolio correspondiente se buscó la mejor forma de lograr obtener y aislar el complejo  $\text{Imes-Cu-Br}$ . La síntesis de complejos  $\text{NHC-Cu-X}$  está ampliamente descrita en la literatura como catalíticos icónicos para las reacciones Click y se hace especial énfasis en su rol para la búsqueda de condiciones de reacción alineadas a los principios de la química verde (Ison & Ison, 2012). En trabajos anteriores se había utilizado una base fuerte como un compuesto de organolitio para desprotonar la sal y que el NHC libre se acompleje con el cobre. Pero bajo las condiciones experimentales del laboratorio, no se observó la formación de un único producto. En este trabajo, se prueba trabajar con la metodología propuesta por (Santoro et al., 2013). La cual permite la formación del complejo con reactivos en condiciones más suaves y con menores desechos. Esta reacción utilizando carbonato de sodio como base, acetona como solvente y sin necesidad de uso de la línea de nitrógeno son aspectos que permiten que esta ruta este en mayor sintonía a los principios de la química verde o sustentable. Así mismo, hace que llevar a cabo esta reacción sea mucho más segura a utilizar bases extremadamente fuertes que pongan en riesgo a los investigadores. El producto se obtuvo fácilmente al filtrarlo por silica. Su caracterización inicial por RMN  $^1\text{H}$  se describe en la Tabla 5. En esta se detallan los cambios de los desplazamientos de las distintas señales al formar el complejo. La falta de la señal del protón del metino es indicio que se logró la síntesis del complejo.

**Tabla 5:** Cambios en desplazamiento en los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  por formación de complejo cobre y NHC

$^1\text{H}$	$\delta$ IMes • HCl ppm	$\delta$ [Imes-Cu-Br] ppm	$\Delta$ ppm
<i>o</i> -Me <sub>Ar</sub>	2.16	2.11	<b>(-) 0.05</b>
<i>p</i> -Me <sub>Ar</sub>	2.32	2.35	<b>(+) 0.03</b>
<i>m</i> -CH <sub>Ar</sub>	7.01	7.00	<b>(-) 0.01</b>
HC=N	7.63	7.06	<b>(-) 0.57</b>
N-CH=N+	10.79	-	-

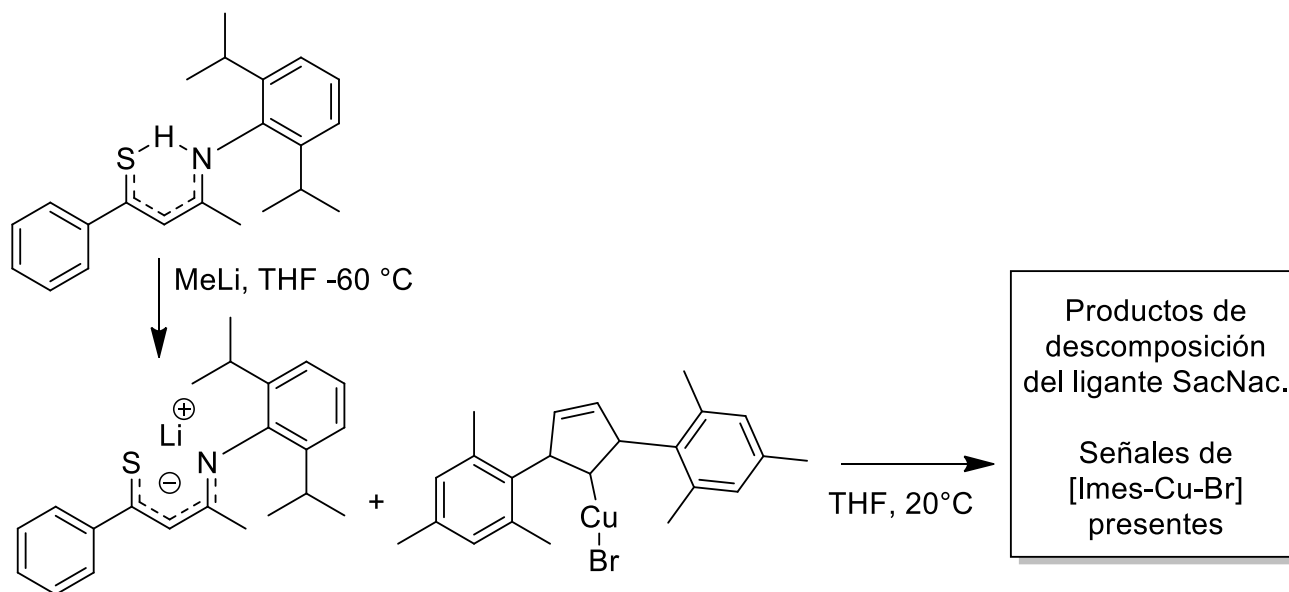
$[\Delta]$  = Cambio de desplazamiento donde:  $[\Delta] = \delta$  Complejo -  $\delta$  Ligante. Donde signo positivo (+) es desplazamiento de la señal de los protones hacia campo bajo y signo negativo (-) es desplazamiento de la señal de los protones hacia campo alto.

### IX.3 INTERACCIÓN Y REACTIVIDAD DE COMPLEJOS DE COBRE

#### IX.3.1 Interacción entre complejos de cobre de carbenos N-heterociclicos y ligantes SacNac

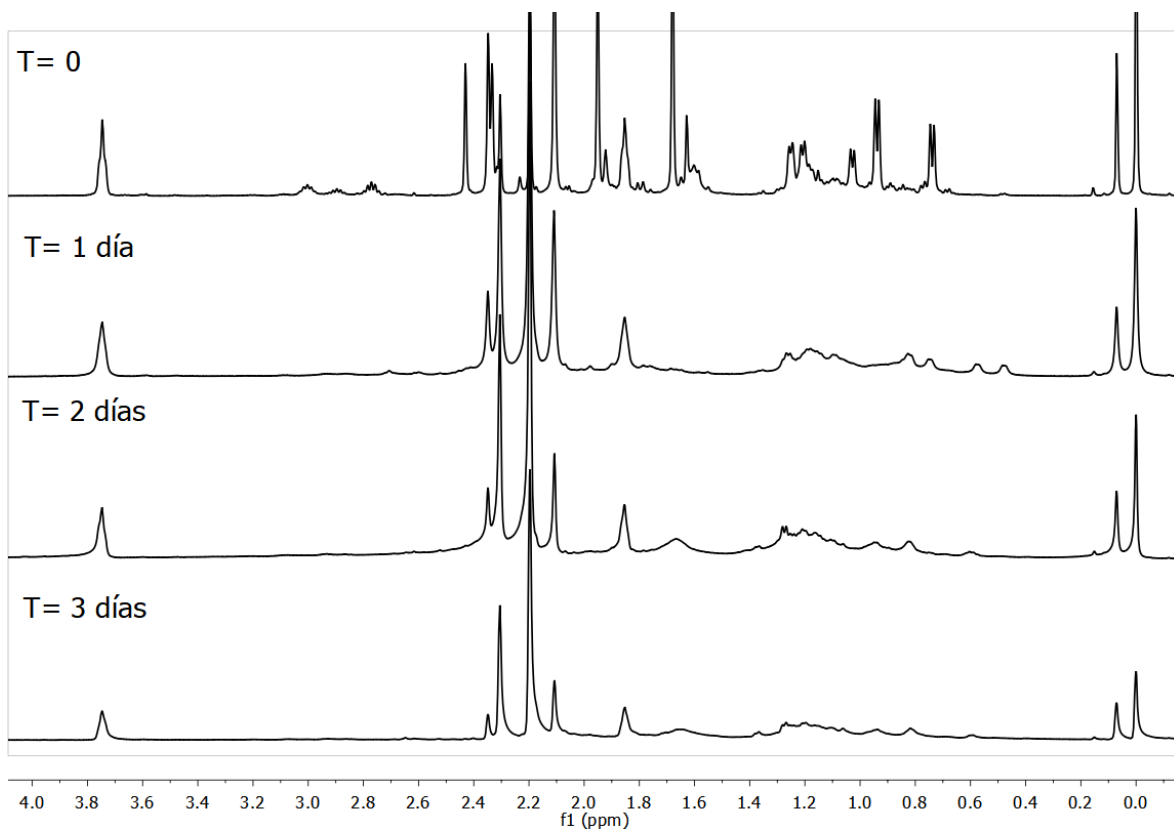
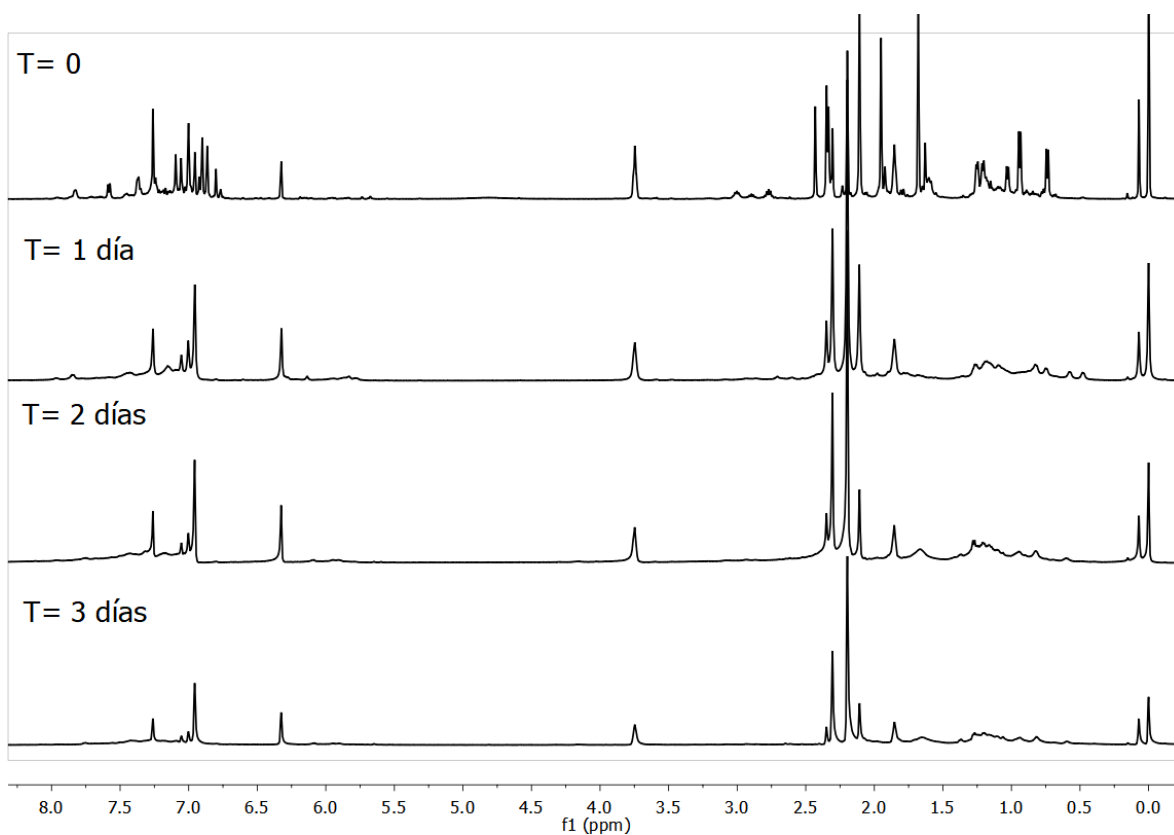
Una estrategia para lograr la síntesis de un complejo de cobre (I) conteniendo un ligante tipo SacNac y un carbeno NHC, ha sido la formación de la sal de un ligante tipo SacNac y la posterior adición del complejo [Imes-Cu-Br]. Se esperaba que el bromo fuera desplazado de la esfera de coordinación para dar espacio al ligante tipo SacNac. Esta estrategia se detalla en Esquema 6. En esta reacción se escogió un SacNac (L<sub>8</sub>) con anillo aromático (di isopropilo), el cual es distinto a los anillos aromáticos del NHC (mesitilo), para poder diferenciar con facilidad las señales que pertenecen a cada ligante respectivo.

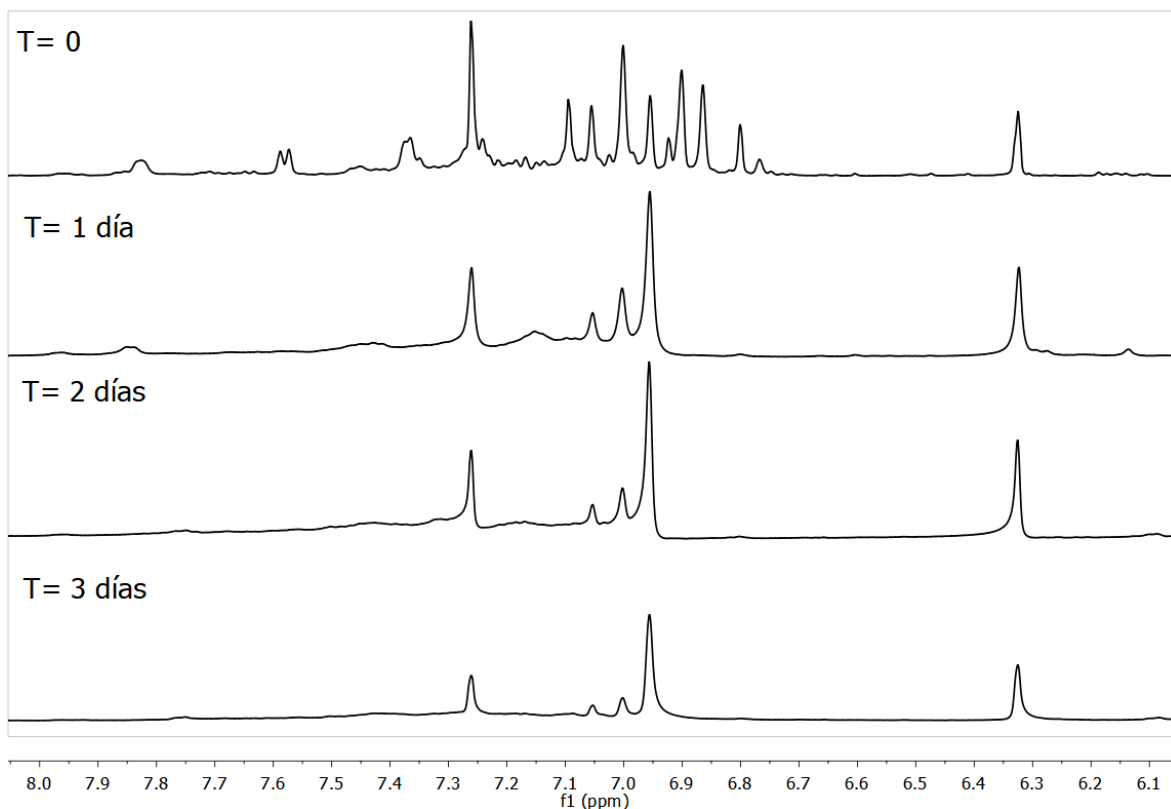
La formación de la sal de ligante SacNac se realiza *in situ* al igual que con otras estrategias de síntesis. Se utilizó un compuesto de organolitio para lograr la remoción del protón puente. Se agregó una disolución que contiene el complejo de cobre. Al realizar la secuencia de reacciones y analizar los productos resultantes, no se evidencia la formación de complejos de cobre los cuales como ligantes un SacNac y un NHC.



**Esquema 6:** Estrategia de síntesis para complejo cobre con ligantes tipo SacNac y NHC.

El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  revela la existencia de señales nuevas y algunas correspondientes al NHC. En un seguimiento que se le realizó a una alícuota de la reacción vía RMN de  $^1\text{H}$  (Ilustración 7) se observa cómo cambian las señales en función del tiempo. A campo alto se observan distintos dobletes en un rango de 0.7 – 1.4 ppm. Estos dobletes son característicos de los metilos de los isopropilos del ligante  $L_8$ . Se observan como estas señales se ensanchan y desaparecen al pasar el tiempo. Posteriormente, de 1.6 – 2.4 ppm se observa como desaparecen varias señales y prevalecen señales que pertenecen al NHC. En el rango de 2.6 – 3.0 ppm se observan 3 señales con acoplamientos parecidos a septupletes (3.00 ppm; 2.90 ppm; 2.78 ppm). Esta multiplicidad es característica de los metilos del isopropilo. La existencia de 3 señales indica la posible formación de distintos intermediarios, mientras que el anillo posee distinto ambiente químico en la formación de estos. A 3.75 ppm se observa un triplete, que disminuye su intensidad con el tiempo perteneciendo probablemente a los isopropilos del ligante  $L_8$ . Analizando los datos a campo bajo de los espectros se observa una nueva señal a 6.32 ppm como un singulete. En el rango de 6.7 ppm en adelante se observan diferentes señales para protones aromáticos, los cuales desaparecen y se ensanchan al paso del tiempo. Nuevamente parecen prevalecer los protones aromáticos pertenecientes al NHC.

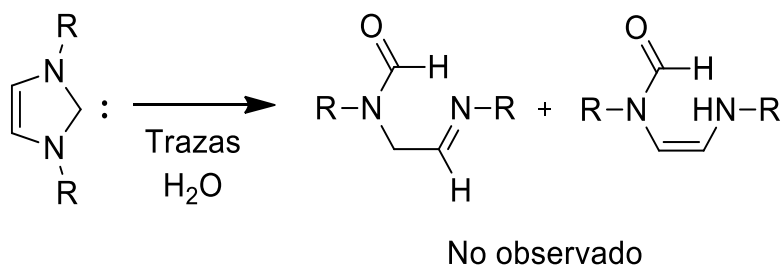




**Ilustración 7:** Seguimiento de la reacción para la formación de complejos de cobre con ligantes NHC y SacNac.

De esta manera, el ligante SacNac resultó lábil frente a estas condiciones de reacción, formando múltiples intermediarios al principio y luego productos de descomposición difíciles de identificar. Mientras que las señales correspondientes al NHC parecen prevalecer y desplazarse.

Revisando la naturaleza de las señales que han prevalecido del NHC, se descarta la posibilidad que las trazas de agua en el THF utilizado como solvente hubieran causado una ruptura en el anillo de imidazol del carbeno. Se ha determinado que los NHC basados en ciclos de imidazol pueden sufrir hidrólisis en presencia de trazas de agua (Esquema 7) (Denk, Rodezno, Gupta, & Lough, 2001). Aun así, la estabilización aromática los anillos NHC insaturados hacen que este proceso sea muy lento y que los NHC sean muy robustos. (Hollóczki et al., 2011). En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  no se observan señales de aldehídos (aproximadamente 8.50 ppm) o formamidas (aproximadamente 7.40 ppm) que sean evidencia que las nuevas señales observadas en esta reacción sean producto de la hidrólisis del NHC.

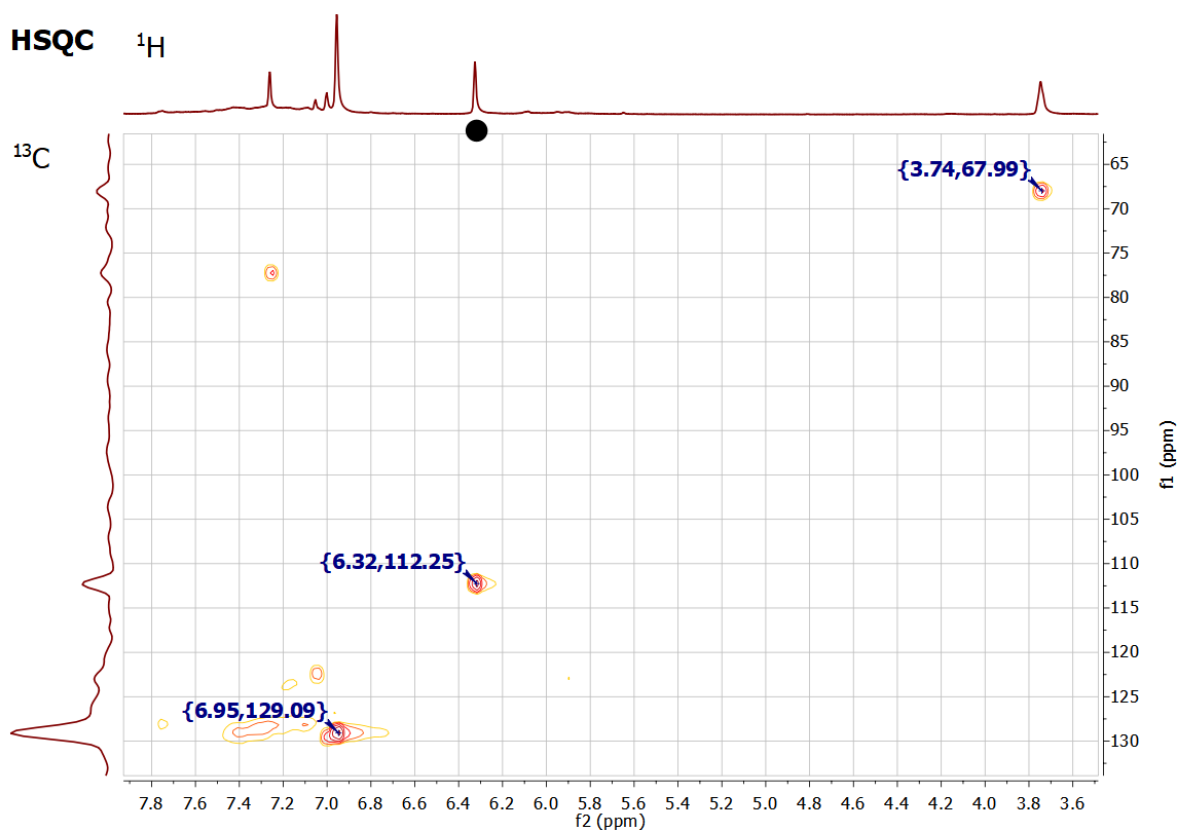
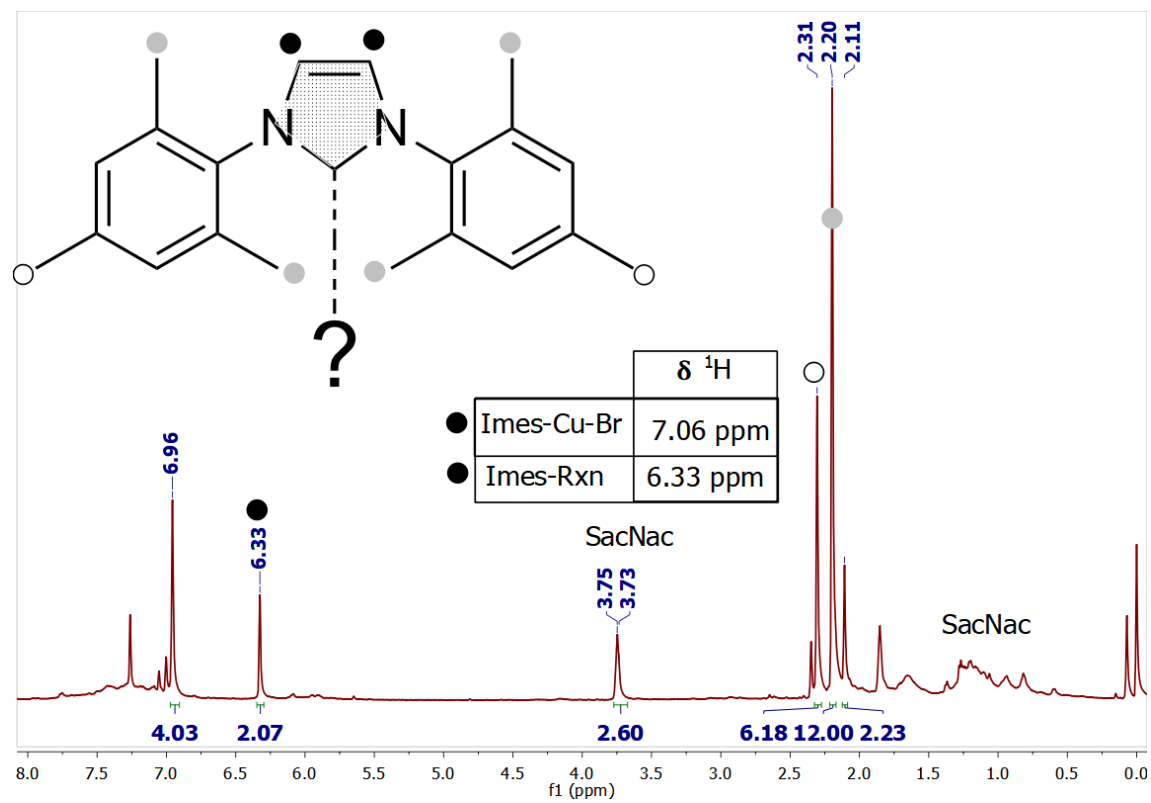


**Esquema 7:** Esquema general para hidrólisis de imidazol-2-ilidenos.

Por lo que en el resultado de esta reacción debe permanecer en el medio la estructura base del carbeno. En una revisión al espectro bidimensional de RMN HSQC, que es utilizado para determinar la naturaleza de la aparición de esta nueva señal, se observa que esta señal nueva a 6.32 ppm contiene correlación a un carbono a 112.25 ppm. Así mismo se integran el resto de las señales en el espectro para determinar el número de núcleos que están asociado a esta señal. Se encuentra que existe una señal a campo alto que integra por 12 núcleos. Esta señal pertenece a los metilos cercanos al núcleo del NHC. Se utiliza esta señal como referencia para integrar otras señales en el espectro. La nueva señal a 6.32 ppm integra por 2 núcleos. Por lo que se puede inferir que esta señal corresponde a los protones de la insaturación del NHC. El cambio considerable en el desplazamiento observado para los protones de la insaturación del NHC (H-C=C-H) indica que el ambiente químico del núcleo del NHC se ha modificado. Estas observaciones se recopilan en la Ilustración 8.

Finalmente, la información de los espectros disponibles no se fue posible determinar qué tipo de especie o complejo se formó durante la serie de reacciones realizadas. Una posible explicación es el impedimento estérico de los grupos aromáticos de ambos ligantes lo cual imposibilita la formación del complejo deseado. Otra explicación es que el ligante SacNac no establezca adecuadamente algún complejo de cobre I con ligantes NHC como sus análogos AcNac.

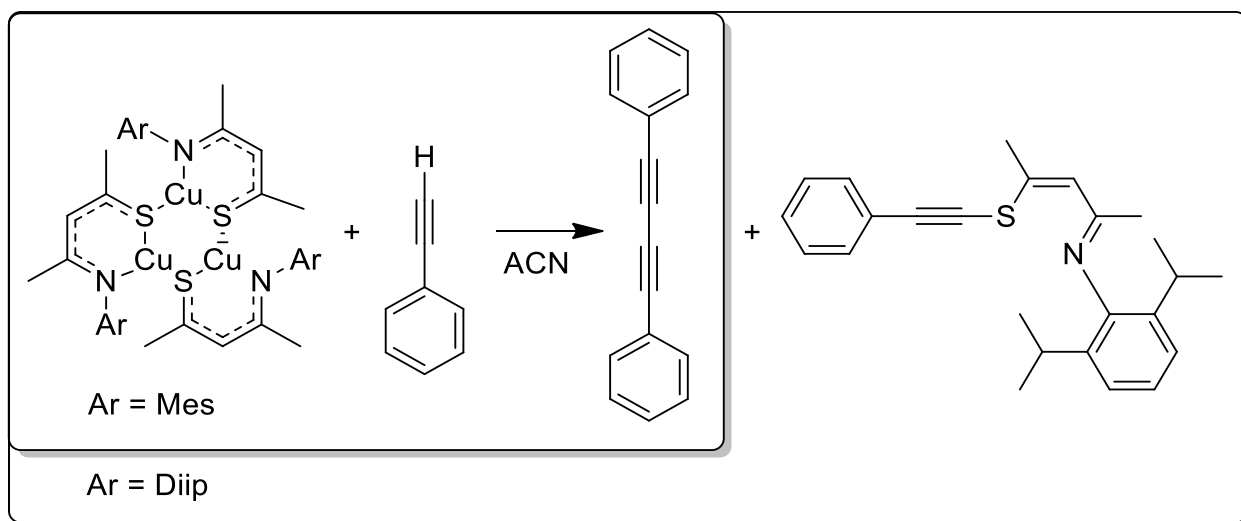




**Ilustración 8:** Espectro RMN  $^1\text{H}$  y experimento HSQC interacción NHC - SacNac.

### IX.3.2 interacción de complejos $[\text{Cu}_3(\text{SacNac})_3]$ y alquino terminal

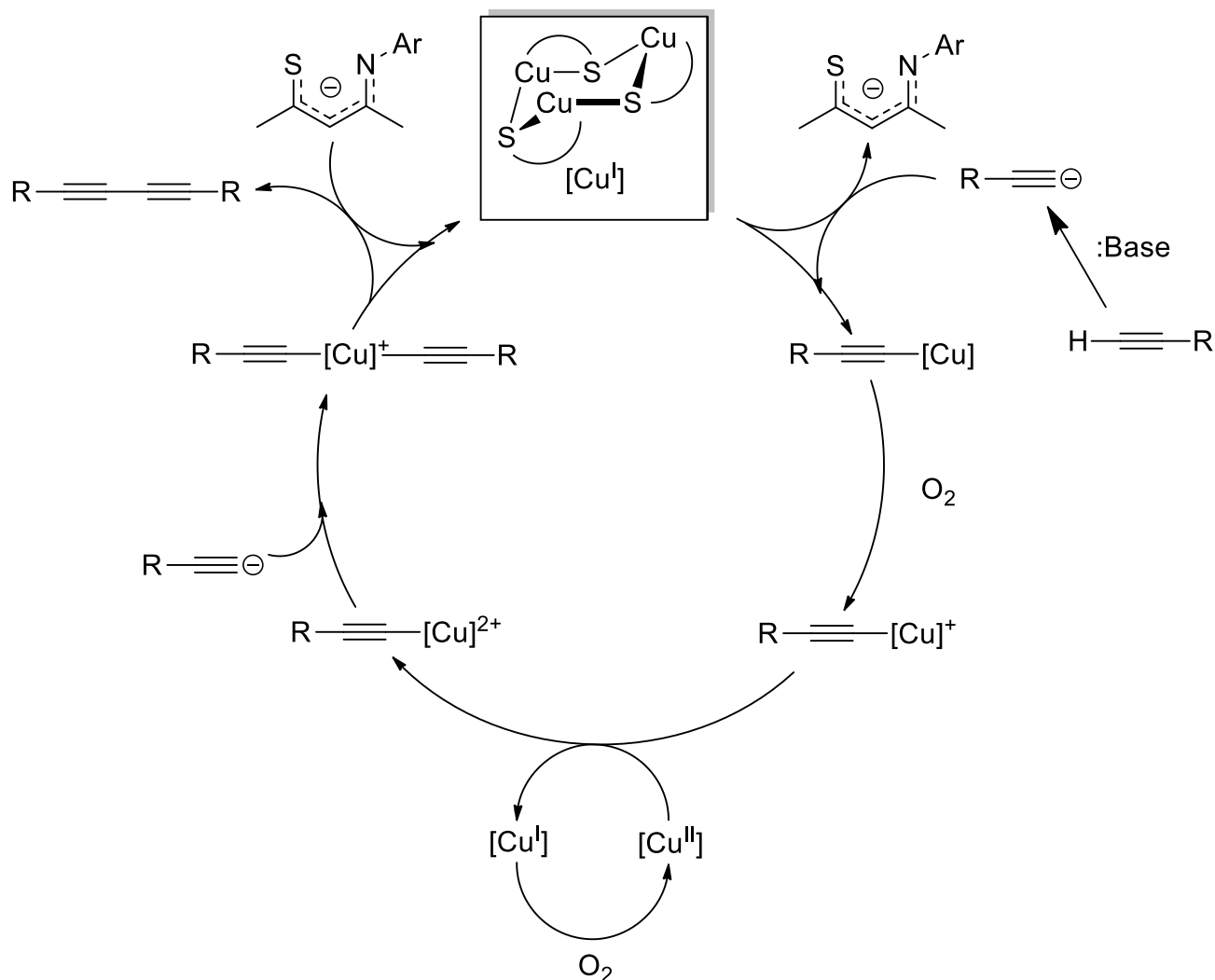
Se evaluó la interacción de los complejos  $[\text{Cu}_3(\text{SacNac})_3]$  y alquinos terminales con el objetivo de aislar intermediarios de la catálisis Click entre alquinos y azidas. Inesperadamente se obtuvieron diferentes compuestos orgánicos los cuales pudieron ser aislados y caracterizados como se muestra en el Esquema 8.



**Esquema 8:** Productos aislados en la interacción de complejos  $[\text{Cu}_3(\text{SacNac})_3]$  y fenilacetileno en acetonitrilo.

Se realizaron pruebas con ambos catalizadores e inicialmente los espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , indicaban la falta de señales del protón del alquino. Los tubos Schlenk se dejaron en reposo durante varias semanas y se realizaron análisis a varias alícuotas para observar su progreso.

En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN se observó la formación progresiva de un doblete de dobletes en el área aromática. Una de las herramientas utilizadas para la determinación de la naturaleza de este compuesto observado fue el espectro de bidimensional de RMN HSQC  $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$  en el cual se evidenció la presencia de una correlación  $^1\text{H} \delta = 7.52 \text{ ppm}$  y  $^{13}\text{C} \delta = 128.72$  y  $132.50 \text{ ppm}$ . Luego de varios ensayos en cromatografía de capa fina con hexanos para determinar los componentes de la mezcla, se utilizó cromatografía en columna y se logró aislar y caracterizar uno de los compuestos principales que se observaron en los espectros iniciales. Se logra aislar un 1,3-diino resultado de un acoplamiento C-C de alquinos terminales.



**Esquema 9:** Ciclo catalítico sugerido Cu(I)/Cu(II)/Cu(III)/Cu(I) para la reacción de acoplamiento Glaser-Hay de alquinos terminales.

*Donde el ligante SacNac (L<sub>3</sub> o L<sub>4</sub>) se espera que estabilice los intermediarios de cobre y un mol de trímero sea capaz de catalizar 3 acoplamientos.*

Es de especial interés ya que los 1,3-diinos son utilizados como sintones sintéticos de otros grupos funcionales. Esta reacción se podría utilizar para la síntesis total de poliinos característicos en productos naturales que tienen un gran rol biológico (Ross, Scherlach, Kloss, & Hertweck, 2014). Se mencionan ejemplos de alquinos conjugados como las caryoynencinas con actividad antibiótica (Kusumi, Ohtani, Nishiyama, & Kakisawa, 1987) y las collimoninas A-D con actividad antifúngica (Kai, Sogame, Sakurai, Nasu, & Fujita, 2018). Se considera que el mecanismo que dio paso a este producto fue un acoplamiento Glaser-Hay,

utilizando el cobre disponible en el medio. (Esquema 9). Se ha observado que los factores que influyen en el rendimiento de esta reacción incluyen la velocidad de agitación y la absorción de aire (Vilhelmsen, Jensen, Tortzen, & Nielsen, 2013). En este caso si la presencia de oxígeno inicio este mecanismo fue por difusión pasiva y en un medio casi estático por lo que se esperaría que la conversión del alquino al acoplamiento es baja. Es necesario realizar nuevamente esta reacción fuera de la línea Schlenk para determinar efectivamente las condiciones y el rendimiento de esta reacción para los trimeros de cobre con ligantes SacNac.

Así mismo, el tiempo prologado de reposo del medio de reacción permitió que del tubo que contenía el complejo con el ligante L<sub>3</sub>, cristalizara un sólido orgánico amarillo. De los cristales obtenidos se aisló un monocristal el cual fue analizado por difracción de rayos X de monocristal (Figura 9). De manera inesperada, se obtuvo un compuesto orgánico que resultó del acoplamiento del azufre del ligante SacNac con el alquino terminal, formando un nuevo enlace C-S.

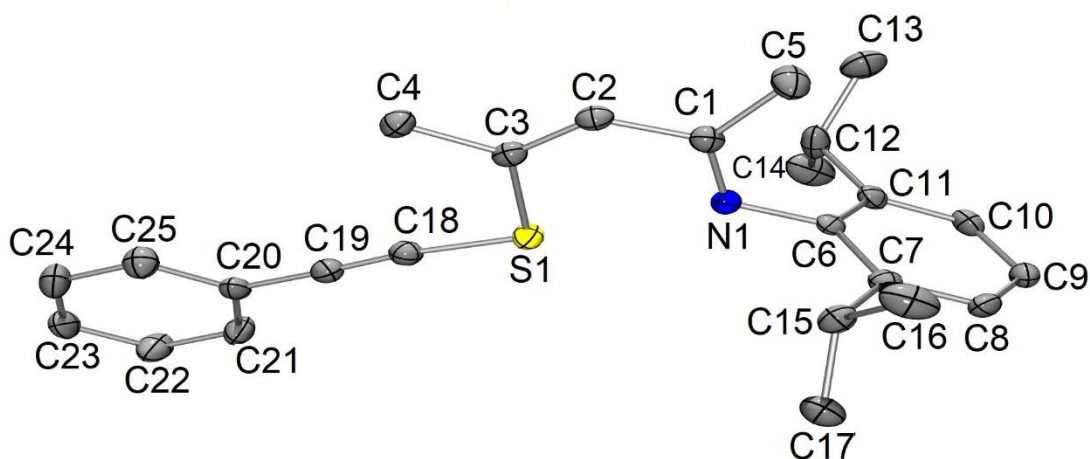


Ilustración 9: Diagrama ORTEP con elipsoides al 50% de probabilidad del compuesto orgánico.

*Los hidrógenos se omiten para mayor claridad.*

En una revisión estructural de los datos en estado sólido se encontró que para el fragmento de la molécula que pertenecía al ligante SacNac (S-C-C-C-N) el valor del ángulo diedro: [ $\omega$  (S1-C3-C2-C1) = 2.5(3) ° &  $\omega$  (N1-C1-C2-C3) = 6.1(4) °]. Por lo tanto, hay una distorsión en los ángulos del fragmento SacNac con el objetivo de evitar las repulsiones estéricas de mejor manera de los grupos voluminosos a los que está enlazado. Otro ángulo que resulta interesante señalar, es el debido al fragmento C3-S1-C18 con 101.11(10) °, el cual es casi recto y poco usual para un enlace C-S-C. Así mismo, en relación con las longitudes de enlace destacadas, se pueden mencionar las del sistema SacNac (S-C-C-C-N): S1-C3 1.771(2) Å, C3-C2 1.338(3) Å, C2-C1 1.464(3) Å y N1-C1 1.286(2) Å. Estos valores concuerdan para la distancia promedio de un doble enlace  $C_{sp^2}=S$  1.67 Å, enlaces dobles conjugados  $C_{sp^2}=C_{sp^2}$  1.45 – 1.46 Å y para las iminas  $C_{sp^2}=N$  1.35 Å (Allen et al., 1987). Otro fragmento de interés en la molécula, es el debido al del enlace azufre – alquino, para el sistema S-C $\equiv$ C-C<sub>Ar</sub> las longitudes son: S1-C18 1.701(2) Å, C18-C19 1.198(3) Å y C19-C20 1.442(3) Å. Para analizar el enlace de tipo S-C<sub>sp</sub> observado se tomó como referencia los datos de química computacional obtenidos por (Frolov, Malkina, & Trofimov, 2005) en los métodos HF, MP2 y B3LYP. En sus resultados se destaca que la distancia promedio para este tipo de enlace en el tioacetileno es de 1.703 Å, el cual es muy cercano al obtenido en esta estructura. En contraste para el sistema conjugado y ciclado del tiofeno C=C-S-C=C el enlace C-S mide 1.712 Å. Mientras que el resto de valores del fragmento de la molécula son coherentes con las distancias promedio para enlaces de tipo  $C_{sp}-C_{sp}$  1.18 Å y  $C_{Ar}-C_{sp}$  1.43 Å (Allen et al., 1987).

Los espectros de RMN (en disolución) para este producto concuerdan con las observaciones en estado sólido. En la Tabla 6 se recogen los desplazamientos químicos para los espectros de RMN <sup>1</sup>H. Se destacan que las señales del compuesto orgánico concuerdan más con los desplazamientos para el ligante libre que del complejo trinuclear de partida. En el espectro de RMN <sup>13</sup>C se destacan los carbonos alquínílicos a 79.42 y 97.19 ppm. La diferencia en los desplazamientos es debido a que los sustituyentes del alquino modifican el ambiente químico entre estos carbonos.

**Tabla 6:** Desplazamientos en los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  por formación de compuesto orgánico (SacNac-Alquino)

$^1\text{H}$	$\delta \text{ L}_3\text{H}$ ppm	$\delta [\text{Cu}_3(\text{L}_3)_3]$ ppm	$\delta$ Compuesto orgánico (SacNac-Alquino) ppm
$\text{CHMe}_2$	1.21 <sub>(m)</sub>	1.12	1.13 <sub>(m)</sub> / 1.17 <sub>(m)</sub>
$(\text{C}=\text{N})\text{Me}$	1.81	1.24 <sub>(m)</sub>	1.75
$(\text{C}=\text{S})\text{Me}$	2.65	1.69	-
$(\text{C}-\text{S})\text{Me}$	-	-	2.52
$\text{CHMe}_2$	2.94 <sub>(m)</sub>	2.93	2.74 <sub>(m)</sub>
$\text{CH}$	6.31	5.94	6.30
$m\text{-CH}_{\text{Ar}}$	7.22	7.09 <sub>(m)</sub>	7.13
$p\text{-CH}_{\text{Ar}}$	7.35	7.09 <sub>(m)</sub>	7.05
$\text{S-H-N}$	15.58	-	-
$m\text{-CH}_{\text{Ar}}^{\text{rPh}}$	-	-	7.31
$p\text{-CH}_{\text{Ar}}^{\text{rPh}}$	-	-	7.35
$o\text{-CH}_{\text{Ar}}^{\text{rPh}}$	-	-	7.43

Los rangos de los desplazamientos de los multipletes se muestran como promedios y se identifican con <sub>(m)</sub>.

El sólido fue analizado por espectroscopia IR (pastilla de KBr) encontrándose desplazamientos de las bandas de absorción con respecto al ligante libre. Estas señales se recogen en la Tabla 7. Las frecuencias debidas a la vibración del enlace C-N son similares al ligante libre, mientras aquellas correspondientes a la vibración del enlace C-S si hay una diferencia propia debido a la naturaleza del enlace. Finalmente, se observa una vibración media a  $2162 \text{ cm}^{-1}$  la cual confirma la presencia del triple enlace.

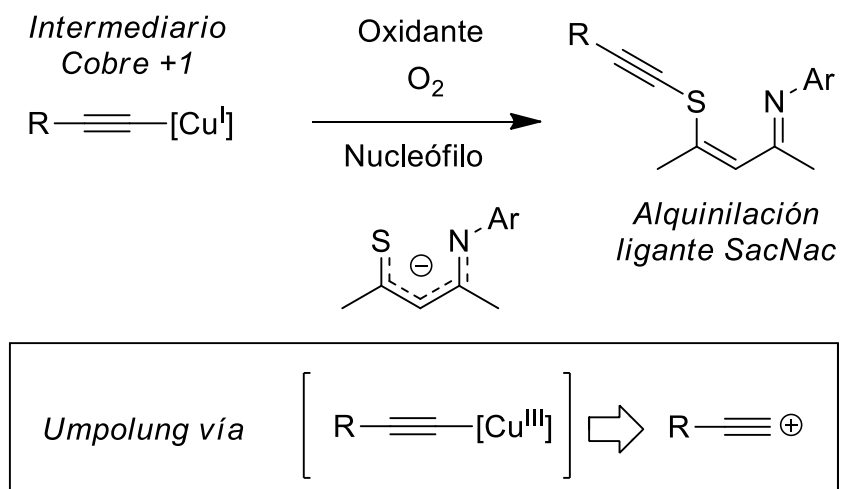
**Tabla 7 :** Comparación espectroscopia IR en compuesto orgánico (SacNac-Alquino)

Compuesto	$\nu(\text{C}=\text{N}) \text{ Cm}^{-1}$	$\nu(\text{C}-\text{S}) \text{ Cm}^{-1}$	$\nu(\text{C}\equiv\text{C}) \text{ Cm}^{-1}$
$\text{L}_3\text{H}$	1570	1102	-
Compuesto orgánico (SacNac-Alquino)	1567	1189	2162

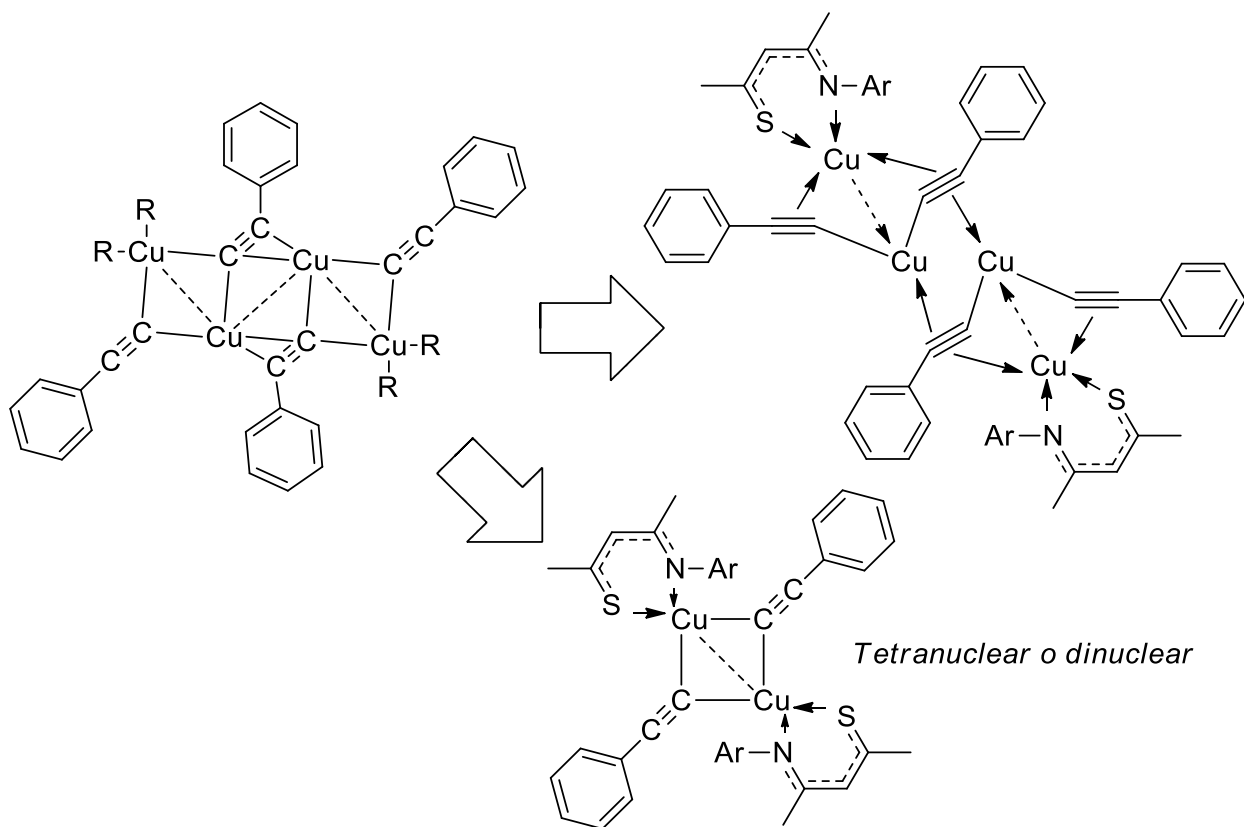
Para la formación de este producto se cree que el mecanismo debe ser poco usual ya que las reactividades usuales para el fenil acetiluro y el ligante SacNac son de nucleófilos. Así, se propone que ocurre una alquinilación vía *umpolung* (inversión de la polaridad) sobre el ligante SacNac como se describe en el Esquema 10 (Evano et al., 2014). En donde el acetiluro cambia su polaridad usual de nucleófilo a un electrófilo vía oxidación a un acetiluro de cobre III. Este intermediario de organocobre III se comporta como un carbocatión acetilénico altamente electrofílico, lo cual le permite reaccionar fácilmente con cualquier especie nucleofílica del medio, en este caso, el azufre del ligante SacNac correspondiente. Las especies de organocobre III como intermediarios son capaces de funcionar como intermediarios en la formación de enlaces carbono – heteroátomos (nitrógeno) (Casitas et al., 2010). Así mismo, se ha observado que este mecanismo permite la alquinilación de nucleófilos con heteroátomos como el nitrógeno y el fósforo para formar ynamidas (amidas sustituidas con alquinos), yminas (imidas sustituidas con alquinos) y alquinilfosfonatos (especies de fósforo sustituidas con alquinos) (Theunissen et al., 2014). Estos procesos utilizan un acetiluro de cobre y la adición de una molécula con el heteroátomo de interés (amida, imina o dialquil fosfitos) en acetonitrilo en presencia de una base de Lewis nitrogenada y oxígeno. Por lo que es plausible que mecanismos similares hayan formado el enlace C-S sobre el ligante SacNac. Siendo este ligante libre como el nucleófilo en el medio, se prevé que esta reacción pueda funcionar con tiolatos (los cuales son nucleófilos potentes) u otras especies azufradas con naturaleza nucleofílica en condiciones suaves.

Finalmente, se hace énfasis en el hecho que para la interacción entre los complejos  $[Cu_3(SacNac)_3]$  y alquinos terminales, ocurren dos reacciones competitivas: acoplamiento de los alquinos terminales (Glaser-Hay) y la alquinilación del ligante SacNac del complejo utilizado en el mismo medio de reacción. Pueden existir factores que favorezcan un mecanismo sobre otro. Es necesario determinar cómo afecta la estequiometría del alquino o el complejo en la proporción de los productos obtenidos, se esperaría que al aumentar la concentración del alquino se obtenga mayor producto por la reacción Glaser-Hay y

la reducción de la concentración del alquino favorezca la alquinilación del ligante SacNac.



**Esquema 10:** Propuesta de *Umpolung* oxidativo con acetiluro de cobre que genera el compuesto orgánico (SacNac-Alquino).



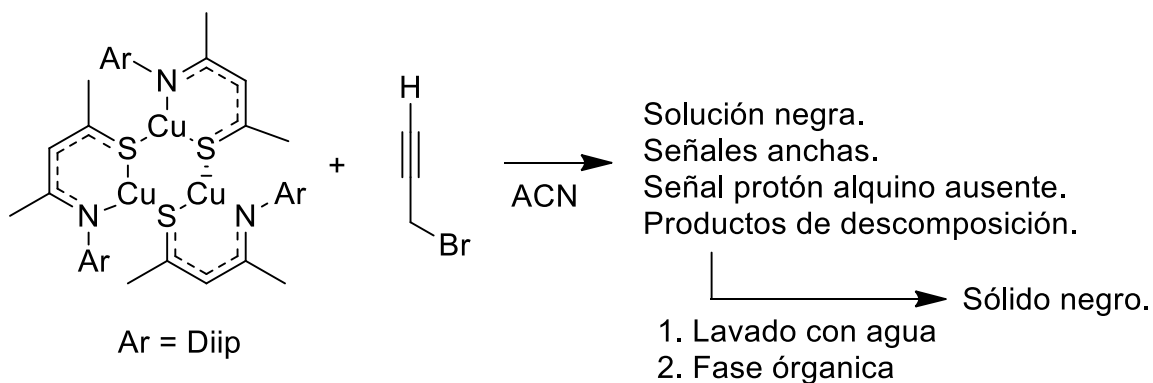
**Esquema 11:** Representación de propuesta de posibles intermediarios que generen el compuesto orgánico (SacNac-Alquino).



*Intermediario basado en el complejo  $[Cu(C\equiv CPh)PMe_3]_4$  descrito en las observaciones de (Corfield & Shearer, 1966), donde R = Trifenilfosfina.*

Así mismo, para que ambas reacciones ocurran es posible que exista la formación de algún intermediario que permita acercarse lo suficiente a los ligandos SacNac y los alquinos terminales y reaccionen en alguna de las dos rutas observadas. Se proponen intermediarios tetranucleares o dinucleares que pueden formarse en el medio de reacción los cuales se ilustran en el Esquema 11. En estas propuestas se considera la afinidad del cobre I para formar estructuras polinucleares, y hacer uso de sus modos de coordinación usuales con los alquinos y los ligandos SacNac.

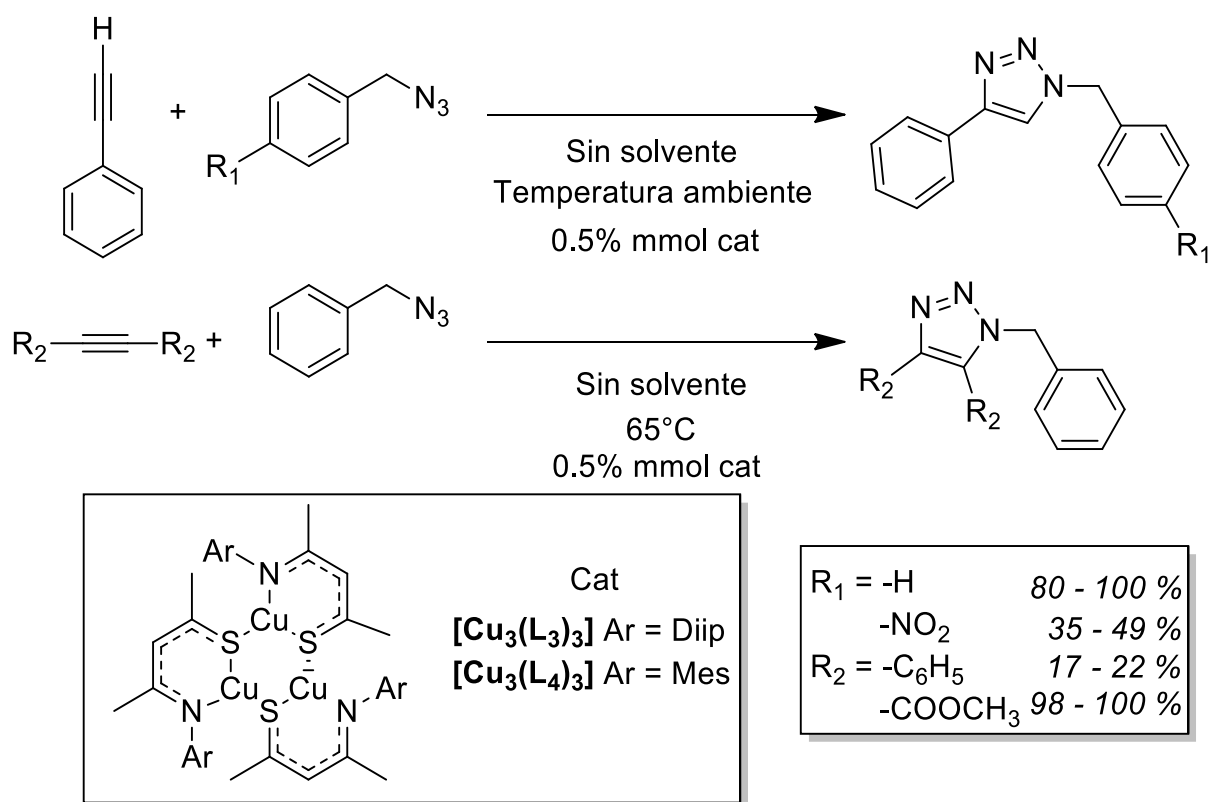
Para la interacción con 3-bromopropino con complejos  $[Cu_3(SacNac)_3]$  las condiciones de reacción fueron similares a los experimentos anteriores. En el Esquema 12 se resumen las observaciones del proceso. Luego de una revisión de los espectros de RMN  $^1H$ ,  $^{13}C$  y HSQC, no se logra caracterizar ningún compuesto de estas reacciones. Es posible que el carbono enlazado al bromo pueda sufrir reacciones de sustitución nucleofílica resultando en una mezcla compleja de productos.



**Esquema 12:** Proceso en la interacción de complejo  $[Cu_3(SacNac)_3]$  y 3-bromopropino en acetonitrilo.

## IX.4 EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD CATALÍTICA EN QUÍMICA CLICK DE CICLOADICIONES DEL TIPO CUAAC.

Las cicloadiciones entre Alquinos y Azidas utilizando catalíticos de cobre son unas de las reacciones claves en la Química Click. Parte de esta línea de investigación es la búsqueda constante de nuevos ligandos que puedan estabilizar al Cobre (I), y que puedan ser más robustos. En este trabajo los complejos que pudieron ser aislados y evaluados son:  $[\text{Cu}_3(\text{L}_3)_3]$  y  $[\text{Cu}_3(\text{L}_4)_3]$ . Para esto se llevaron a cabo las reacciones con diferentes azidas y alquinos con el propósito de obtener los triazoles sustituidos correspondientes. En el Esquema 13 se resumen las reacciones evaluadas durante este trabajo. De esta manera, en la Tabla 1 se pueden observar los resultados de las diferentes reacciones realizadas.



**Esquema 13:** Resumen de reacciones evaluadas con actividad catalítica en Química Click de cicloadiciones del tipo CuAAC.

Se puede determinar que existe cierta influencia del impedimento estérico de los sustituyentes aromáticos de los ligantes SacNac por lo que se obtuvieron diferentes rendimientos para un mismo producto.

Para los alquinos terminales, se obtuvo un producto regioselectivo encontrándose solamente el producto 1,4-disustituido. No se observaron en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  otro tipo de productos, ni el regioisómero 1,5-disustituido. Por lo que estos complejos son atractivos como catalizadores para este tipo de reacciones. Los complejos sintetizados poseen actividad catalítica Click para alquinos internos y terminales. Aunque es probable que sean por mecanismos diferentes.

Una característica interesante de esta secuencia de reacciones es que pudieron ser llevadas a cabo sin el uso de solventes; es decir, solamente utilizando los alquinos y las azidas en estado líquido con el catalizador pesado en viales en agitación. Las pruebas en agua dieron malos resultados por dificultad para disolver los reactivos de partida. De esta manera bajo las condiciones de reacción utilizadas se trata de apegar a los principios de la Química Verde. En varios de los productos obtenidos, para aislarlos se pueden recrystalizar utilizando la menor cantidad solvente posible.

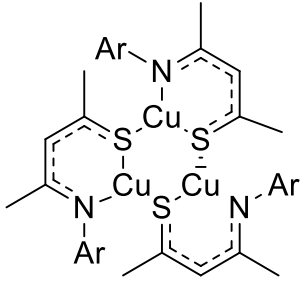
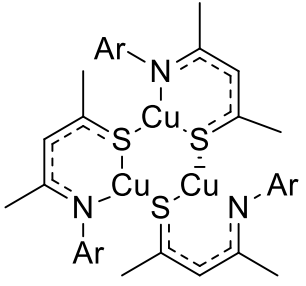
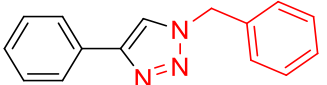
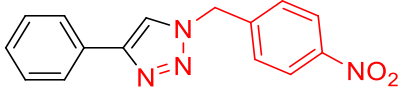
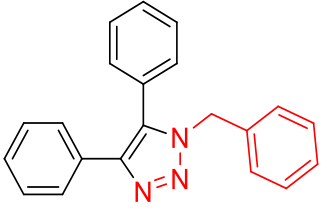
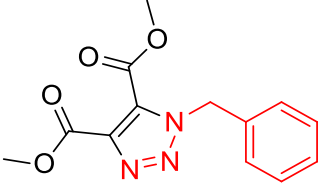
Desde el punto de vista del mecanicista, se le considera cómo una cicloadición con demanda electrónica inversa. La reacción se lleva a cabo por la interacción entre el orbital LUMO del dipolo y el HOMO del dipolarófilo. En estas reacciones, la azida actúa como un dipolo y el alquino como dipolarófilo. De esta manera se favorecen las reacciones con grupos electrón donadores para las azidas y las reacciones con grupos electrón atractores para los alquinos. Esto se evidencia en los rendimientos de reacción (Tabla 1) para alquinos internos, donde se obtuvieron rendimientos bajos para aquellos alquinos sustituidos con fenilos, en contraste a los resultados cuantitativos para alquinos sustituidos con ésteres.

No se logró obtener el triazol correspondiente para el 3-bromopropino con ninguno de los dos catalizadores. Luego de un seguimiento de 5 días en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  para ambos complejos no se evidencia la formación del triazol

esperado. Utilizando las observaciones de la interacción entre 3-bromopropino y  $[\text{Cu}_3(\text{L}_3)_3]$ , se puede inferir que el alquino reacciona con el ligante del complejo, evitando la formación del triazol.

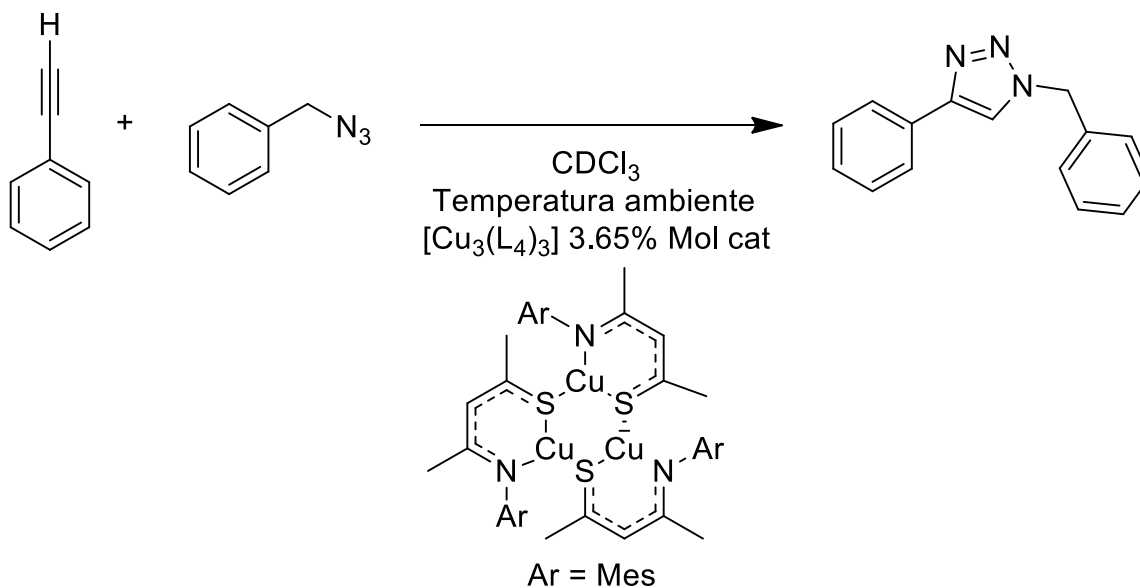
En cuanto a la influencia de los sustituyentes de los ligantes de los complejos utilizados como catalizadores sobre la reacción, esta se puede denotar de mejor manera en una revisión de los valores de TON y TOF (Tabla 8). El complejo  $[\text{Cu}_3(\text{L}_3)_3]$  cataliza mejor la reacción entre fenil acetileno y bencil azida. El complejo  $[\text{Cu}_3(\text{L}_4)_3]$  cataliza mejor la reacción con difenilactileno (poco favorecido). Sin embargo, es necesario realizar pruebas con más grupos funcionales para determinar cual tiene una ventaja significativa en actividad catalítica.

**Tabla 8:** Rango de TON y TOF para actividad catalítica en Química Click de cicloadiciones del tipo CuAAC.

Catalizador	 $[\text{Cu}_3(\text{L}_3)_3]$ Ar = Diip		 $[\text{Cu}_3(\text{L}_4)_3]$ Ar = Mes	
	TON	TOF h <sup>-1</sup>	TON	TOF h <sup>-1</sup>
	200 <sup>a</sup>	>133 <sup>a</sup>	160 <sup>a</sup>	>107 <sup>a</sup>
	70 <sup>a</sup>	>47 <sup>a</sup>	90 <sup>a</sup>	>60 <sup>a</sup>
	34 <sup>b</sup>	>0.79 <sup>b</sup>	44 <sup>b</sup>	>1.02 <sup>b</sup>
	200 <sup>b</sup>	>10 <sup>b</sup>	196 <sup>b</sup>	>10 <sup>b</sup>

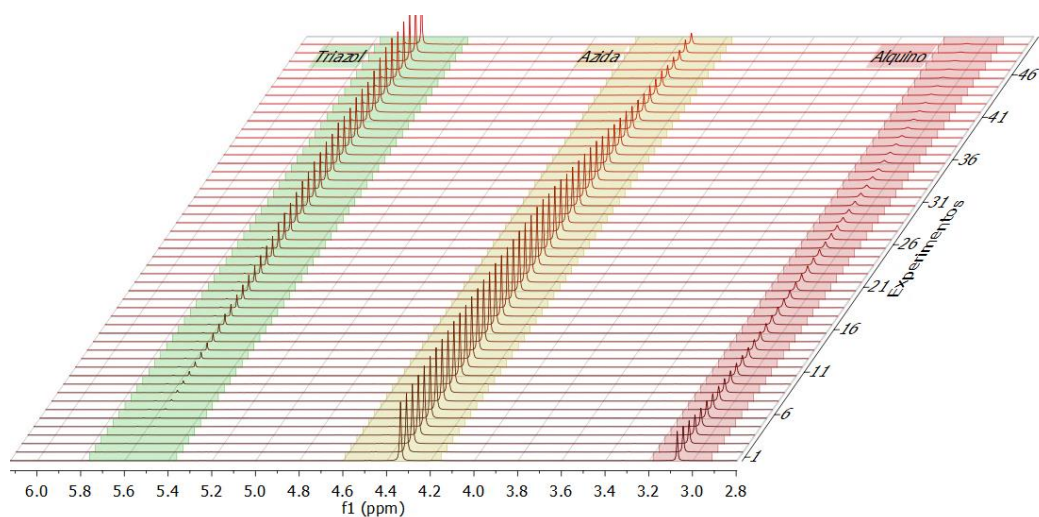
Condiciones: <sup>a</sup>: Sin solvente, temperatura ambiente, % cat 0.5 <sup>b</sup>: Sin solvente, 65°C, % cat 0.5. **TON**: mmol sustrato que ha reaccionado / mmol de catalizador. **TOF**: mmol sustrato que ha reaccionado / (mmol de catalizador x tiempo) [h<sup>-1</sup>]. Valores de TON y TOF aproximados en la última medición.

Paralelamente, se realizó el seguimiento por RMN <sup>1</sup>H de la reacción utilizando condiciones que se detallan en el Esquema 14.



**Esquema 14:** Seguimiento por RMN  $^1\text{H}$  de reacción de cicloadición de alquino y azida.

De este se obtuvieron diferentes espectros los cuales se apilaron, se identificaron e integraron las señales correspondientes al protón del alquino terminal y los protones bencílicos de la azida y el triazol como referencia para el seguimiento de la reacción. (Ilustración 10)



**Ilustración 10:** Asignación de señales de triazol, azida y alquino en espectros de protón apilados para seguimiento de reacción por RMN  $^1\text{H}$ .

Realizando una corrección en el tiempo de adquisición de los espectros, normalizar las señales al número de núcleos de hidrogeno y una estimación de la

concentración se construyó la gráfica en la Ilustración 1. Los espectros apilados y la gráfica de concentraciones dan un panorama de la forma en la que se consumen los reactivos al paso del tiempo. En la región de 1.5 a 2.5 ppm se observa cómo se desplazan las diferentes señales del ligante SacNac en el medio de reacción. Estas señales pertenecen a los intermediarios que forman los ligantes SacNac para estabilizar los distintos complejos de cobre que se forman. En la región de 3.0 a 5.8 ppm se definieron las señales para el monitoreo de la reacción. Finalmente, en la región de 7.0 a 8.8 ppm se observa la formación progresiva de señales aromáticas que corresponden al triazol.

Al graficar los resultados se distingue como en los primeros minutos de la reacción la concentración del alquino disminuye con mayor pendiente en comparación a la azida. Se infiere que en este periodo inicial se consume el alquino en mayor proporción, ya que éste forma intermediarios en complejo con el cobre. Luego se observa un consumo, con menor pendiente, lo cual se encuentra en concordancia con las observaciones de los experimentos entre los complejos  $[\text{Cu}_3(\text{SacNac})_3]$  y alquinos terminales. La señal del protón del alquino se reduce inmediatamente. Posteriormente, la azida interactúa con este complejo alquino – cobre – SacNac, en un consumo constante y evitando reacciones alternas. Finalmente se obtiene un triazol en disolución, y se observa como las señales correspondientes a este compuesto aumentan al paso del tiempo.

Finalmente, estos espectros apilados de RMN de  $^1\text{H}$  muestran que con el complejo  $[\text{Cu}_3(\text{L}_4)_3]$  la reacción es regioselectiva. Solo se observan señales para el producto 1,4-disustituido. No se observan señales de otro tipo de productos (acoplamiento de alquinos) o del regioisomero 1,5-disustituido.

## X. CONCLUSIONES

---

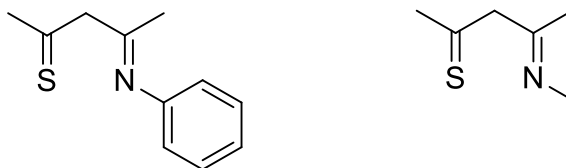
1. Se logró la síntesis de catalizadores de cobre (I) soportados por ligantes SacNac (N, S-donadores) y ligantes bases de Lewis.
2. Se aislaron y caracterizaron los complejos:  $[\text{Cu}_3(\text{L}_3)_3]$ ,  $[\text{Cu}_3(\text{L}_4)_3]$ ,  $[\text{Cu}_3(\text{L}_{10})_3]$ ,  $[\text{Cu}(\text{L}_7)(\text{PPh}_3)]$ ,  $[\text{Cu}(\text{L}_8)(\text{PPh}_3)]$  y IMes-Cu-Br.
3. No se logró preparar ningún complejo heteroléptico de cobre (I) soportado por ligantes SacNac y ligantes carbenos *N*-heterocíclicos, posiblemente por razones estéricas. Es conveniente determinar qué tipo de ligantes SacNac permiten estabilizar un complejo de esta naturaleza.
4. Los catalizadores del tipo  $[\text{Cu}_3(\text{SacNac})_3]$  frente alquinos terminales fueron capaces de realizar reacciones de acoplamiento de alquinos terminales (Glaser-Hay) y alquilación de nucleófilos.
5. Se logró aislar un nuevo compuesto orgánico [(*E*)-2,6-diisopropil-*N*-((*Z*)-4-((feniletinil)tio)pent-3-en-2-ilideno)anilina] resultado del acoplamiento entre un alquino terminal y un ligante SacNac.
6. Los complejos del tipo  $[\text{Cu}_3(\text{SacNac})_3]$  resultaron buenos catalizadores para llevar a cabo reacciones del tipo Click (CuAAC) con diferentes azidas y alquinos (internos y terminales). Es necesario determinar el alcance de estos.



## XI. RECOMENDACIONES

---

1. Sintetizar los SacNac: 4-(fenilimino)penten-2-tiona y 4-(metilimino)penten-2-tiona (con menor impedimento estérico) y evaluar su interacción con complejo [NHC-Cu-Br].



2. Evaluar la solubilidad de los trímeros en solventes orgánicos.
3. Evaluar la catálisis con otros alquinos y azidas.
4. Determinar las condiciones óptimas de catálisis y determinar el TOF.
5. Determinar las condiciones óptimas para realizar las reacciones de acoplamiento de alquinos terminales (Glaser-Hay) y la alquínación de nucleófilos para obtener el compuesto orgánico SacNac-Alquino y diinos sustituidos.
6. Realizar la actividad catalítica CuAAC sobre el alquino nuevo reportado y evaluar sus propiedades.
7. Evaluar la formación de complejos de plata (I) con los ligantes SacNac y su actividad catalítica AAC para la síntesis de 1,2,3-triazoles a partir de azidas y alquinos.
8. Evaluar la capacidad de utilizar los complejos trimericos de cobre (I) SacNac para realizar actividad catalítica Click CuAAc y lograr bioconjugación de biomoléculas modificadas frente a los estabilizantes comunes de cobre (I): TBTA, TTTA y THPTA (Pickens, Johnson, Pressnall, Leon, & Berkland, 2018).
9. Se recomienda a la Escuela de Química de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala estrechar sus relaciones con su homóloga en la Dirección de Ciencias Naturales y Exactas de la Universidad de Guanajuato.

## XII. REFERENCIAS

---

- Allen, F. H., Kennard, O., Watson, D. G., Brammer, L., Orpen, A. G., & Taylor, R. (1987). Tables of bond lengths determined by x-ray and neutron diffraction. Part 1. Bond lengths in organic compounds. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, (12), 1–19. <http://doi.org/10.1039/P298700000S1>
- Anastas, P. T., & Warner, J. C. (1998). *Green chemistry: theory and practice*. Oxford University Press.
- Arduengo III, A. J., Dias, H. V. R., Harlow, R. L., & Kline, M. (1992). Electronic stabilization of nucleophilic carbenes. *J. Am. Chem. Soc.*, *114*(14), 5530–5534. <http://doi.org/10.1021/ja00040a007>
- Bai, G., Wei, P., Das, A. K., & Stephan, D. W. (2006). P–H and P–P bond activation by Ni (i) and Fe(i)  $\beta$ -diketiminato-complexes. *Dalton Trans.*, *1955*(9), 1141–1146. <http://doi.org/10.1039/B513892B>
- Ben El Ayouchia, H., Bahsis, L., Anane, H., Domingo, L. R., & Stiriba, S.-E. (2018). Understanding the mechanism and regioselectivity of the copper(i) catalyzed [3 + 2] cycloaddition reaction between azide and alkyne: A systematic DFT study. *RSC Advances*, *8*(14), 7670–7678. <http://doi.org/10.1039/c7ra10653j>
- Bock, V. D., Hiemstra, H., & Van Maarseveen, J. H. (2006). Cu I-catalyzed alkyne-azide “click” cycloadditions from a mechanistic and synthetic perspective. *European Journal of Organic Chemistry*, (1), 51–68. <http://doi.org/10.1002/ejoc.200500483>
- Broggi, J., Díez-González, S., Petersen, J. L., Berteina-Raboin, S., Nolan, S. P., & Agrofoglio, L. A. (2008). Study of copper(I) catalysts for the synthesis of carbanucleosides via azide-alkyne 1,3-dipolar cycloaddition. *Synthesis*, (1), 141–148. <http://doi.org/10.1055/s-2007-990943>
- Casitas, A., King, A. E., Parella, T., Costas, M., Stahl, S. S., & Ribas, X. (2010). Direct observation of CuI/CuIII redox steps relevant to Ullmann-type coupling reactions. *Chemical Science*, *1*(3), 326–330. <http://doi.org/10.1039/c0sc00245c>

- Casitas, A., & Ribas, X. (2013). The role of organometallic copper(III) complexes in homogeneous catalysis. *Chemical Science*, 4(6), 2301. <http://doi.org/10.1039/c3sc21818j>
- Chan, T. R., Hilgraf, R., Sharpless, K. B., & Fokin, V. V. (2004). Polytriazoles as copper(I)-stabilizing ligands in catalysis. *Organic Letters*, 6(17), 2853–2855. <http://doi.org/10.1021/ol0493094>
- Clavier, H., & Nolan, S. P. (2010). Percent buried volume for phosphine and N-heterocyclic carbene ligands: steric properties in organometallic chemistry. *Chemical Communications*, 46(6), 841. <http://doi.org/10.1039/b922984a>
- Corfield, P. W. R., & Shearer, H. M. M. (1966). The crystal structure of phenylethynyl(trimethylphosphine)copper(I). *Acta Crystallographica*, 21(6), 957–965. <http://doi.org/10.1107/S0365110X66004249>
- Crabtree, R. H. (2005). *The organometallic Chemistry of the transition metals*. Wiley-Interscience (Vol. 148). <http://doi.org/10.1002/crat.2170200510>
- de Frémont, P., Marion, N., & Nolan, S. P. (2009). Carbenes: Synthesis, properties, and organometallic chemistry. *Coordination Chemistry Reviews*, 253(7–8), 862–892. <http://doi.org/10.1016/j.ccr.2008.05.018>
- Denk, M. K., Rodezno, J. M., Gupta, S., & Lough, A. J. (2001). Synthesis and reactivity of subvalent compounds Part 11. Oxidation, hydrogenation and hydrolysis of stable diamino carbenes. *Journal of Organometallic Chemistry*, 617(618), 242–253. Recuperado a partir de [www.elsevier.nl/locate/jorganchem](http://www.elsevier.nl/locate/jorganchem)
- Díez-gonzález, S. (2011). The Use of Ligands in Copper-Catalyzed [ 3 + 2 ] Azide-Alkyne Cycloaddition: Clicker than Click Chemistry? *Current Organic Chemistry*, 0044(1), 2830–2845. <http://doi.org/10.2174/138527211796378488>
- Dolomanov, O. V., Bourhis, L. J., Gildea, R. J., Howard, J. A. K., & Puschmann, H. (2009). OLEX2: A complete structure solution, refinement and analysis program. *Journal of Applied Crystallography*, 42(2), 339–341. <http://doi.org/10.1107/S0021889808042726>

- Egbert, J. D., Cazin, C. S. J., & Nolan, S. P. (2013). Copper N-heterocyclic carbene complexes in catalysis. *Catalysis Science and Technology*, 3(4), 912–926. <http://doi.org/10.1039/c2cy20816d>
- Elwell, C. E., Gagnon, N. L., Neisen, B. D., Dhar, D., Spaeth, A. D., Yee, G. M., & Tolman, W. B. (2017). Copper-Oxygen Complexes Revisited: Structures, Spectroscopy, and Reactivity. *Chemical Reviews*, 117(3), 2059–2107. <http://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00636>
- Emeléus, H. J., & Sharpe, A. G. (1975). Advances in Inorganic Chemistry and Radiochemistry. Volume 17. En Academic Press (Ed.), *Advances in Inorganic Chemistry and Radiochemistry* (1a ed., p. 393).
- Evano, G., Jouvin, K., Theunissen, C., Guissart, C., Laouiti, A., Tresse, C., ... Gaumont, A. C. (2014). Turning unreactive copper acetylides into remarkably powerful and mild alkyne transfer reagents by oxidative umpolung. *Chemical Communications*, 50(70), 10008–10018. <http://doi.org/10.1039/c4cc03198a>
- Fabbrizzi, P., Cicchi, S., Brandi, A., Sperotto, L., & Van Koten, G. (2009). An efficient (2-aminoarenethiolato)copper(I) complex for the copper-catalysed huisgen reaction (CuAAC). *European Journal of Organic Chemistry*, (31), 5423–5430. <http://doi.org/10.1002/ejoc.200900779>
- Falivene, L., Credendino, R., Poater, A., Petta, A., Serra, L., Oliva, R., ... Cavallo, L. (2016). SambVca 2. A Web Tool for Analyzing Catalytic Pockets with Topographic Steric Maps. *Organometallics*, 35(13), 2286–2293. <http://doi.org/10.1021/acs.organomet.6b00371>
- Frolov, Y. L., Malkina, A. G., & Trofimov, B. A. (2005). Isomer structures of thioketene and its cyclic oligomers. Ab initio calculations. *Journal of Structural Chemistry*, 46(1), 28–33. <http://doi.org/10.1007/s10947-006-0005-5>
- Getty, K., Delgado-Jaime, M. U., & Kennepohl, P. (2007). An electronic rationale for observed initiation rates in ruthenium-mediated olefin metathesis: Charge donation in phosphine and N-heterocyclic carbene ligands. *Journal of the American Chemical Society*, 129(51), 15774–15776.

<http://doi.org/10.1021/ja0747674>

- Golas, P. L., Tsarevsky, N. V., Sumerlin, B. S., & Matyjaszewski, K. (2006). Catalyst performance in “click” coupling reactions of polymers prepared by ATRP: Ligand and metal effects. *Macromolecules*, *39*(19), 6451–6457. <http://doi.org/10.1021/ma061592u>
- Gopalan, B., & Balasubramanian, K. K. (2016). *Click Reactions in Organic Synthesis*. <http://doi.org/10.1002/9783527694174.ch2>
- Hagen, J. (2015). *Industrial Catalysis : A Practical Approach* (3a ed.). Wiley-VCH.
- Herrmann, W. A., Elison, M., Fischer, J., Köcher, C., & Artus, G. R. J. (1995). Metal Complexes of N-Heterocyclic Carbenes—A New Structural Principle for Catalysts in Homogeneous Catalysis. *Angewandte Chemie International Edition in English*, *34*(21), 2371–2374. <http://doi.org/10.1002/anie.199523711>
- Hollóczki, O., Terleczyk, P., Szieberth, D., Mourgas, G., Gudat, D., & Nyulászi, L. (2011). Hydrolysis of Imidazole-2-ylidenes. *Journal of the American Chemical Society*, *133*(4), 780–789. <http://doi.org/10.1021/ja103578y>
- Hopkinson, M. N., Richter, C., Schedler, M., & Glorius, F. (2014). An overview of N-heterocyclic carbenes. *Nature*, *510*(7506), 485–496. <http://doi.org/10.1038/nature13384>
- Horne, W. S., Yadav, M. K., Stout, C. D., & Ghadiri, M. R. (2004). Heterocyclic peptide backbone modifications in an  $\alpha$ -helical coiled coil. *Journal of the American Chemical Society*, *126*(47), 15366–15367. <http://doi.org/10.1021/ja0450408>
- Hsu, S. H., Li, C. Y., Chiu, Y. W., Chiu, M. C., Lien, Y. L., Kuo, P. C., ... Cheng, C. P. (2007). Synthesis and characterization of Cu(I) and Cu(II) complexes containing ketiminate ligands. *Journal of Organometallic Chemistry*, *692*(24), 5421–5428. <http://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2007.08.028>
- Ison, E. A., & Ison, A. (2012). Synthesis of Well-Defined Copper N -Heterocyclic Carbene Complexes and Their Use as Catalysts for a “Click Reaction”: A

- Multistep Experiment That Emphasizes the Role of Catalysis in Green Chemistry. *Journal of Chemical Education*, 89(12), 1575–1577. <http://doi.org/10.1021/ed300243s>
- Janssen, M. D., Grove, D. M., & Van Koten, G. (1997). Copper(I), lithium, and magnesium thiolate complexes: an overview with due mention of selenolate and telluroate analogs and related silver(I) and gold(I) species. *Prog. Inorg. Chem.* (Vol. 46). <http://doi.org/10.1002/9780470166475.ch2>
- Jardine, F. H., Vohra, A. G., & Young, F. J. (1971). Copper(I) nitrate and nitrate complexes. *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*, 33(9), 2941–2945. [http://doi.org/10.1016/0022-1902\(71\)80056-8](http://doi.org/10.1016/0022-1902(71)80056-8)
- Jensen, A. W., & O'Brien, B. A. (2001). Simple Preparation and NMR Analysis of mer and fac Isomers of Tris(1,1,1-trifluoro-2,4-pentanedionato)cobalt(III). An Experiment for the Inorganic Chemistry Laboratory. *Journal of Chemical Education*, 78(7), 954. <http://doi.org/10.1021/ed078p954>
- Kai, K., Sogame, M., Sakurai, F., Nasu, N., & Fujita, M. (2018). Collimonins A-D, Unstable Polyynes with Antifungal or Pigmentation Activities from the Fungus-Feeding Bacterium *Collimonas fungivorans* Ter331. *Organic Letters*, 20(12), 3536–3540. rapid-communication. <http://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b01311>
- Knotter, D. M., van Maanen, H. L., Grove, D. M., van Koten, G., & Spek, A. L. (1991). Synthesis and Properties of Trimeric Ortho-Chelated (Arenethiolato)copper(I) Complexes. *Inorganic Chemistry*, 30(17), 3309–3317. <http://doi.org/10.1021/ic00017a017>
- Kolb, H. C., Finn, M. G., & Sharpless, K. B. (2001). Click chemistry: Diverse chemical function from a few good reactions. *Angewandte Chemie - International Edition*, 40, 2004–2021. [http://doi.org/10.1002/1521-3773\(20010601\)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.3.CO;2-X](http://doi.org/10.1002/1521-3773(20010601)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.3.CO;2-X)
- Kolthoff, I. M., & Coetzee, J. F. (1957). Polarography in Acetonitrile. II. Metal Ions Which Have Significantly Different Polarographic Properties in Acetonitrile and in Water. Anodic Waves. Voltammetry at Rotated Platinum Electrode. *Journal*

of the American Chemical Society, 79(8), 1852–1858.  
<http://doi.org/10.1021/ja01565a023>

- Krause, N. (2002). *Modern Organocopper Chemistry* (Vol. 1). John Wiley & Sons.
- Kusumi, T., Ohtani, I., Nishiyama, K., & Kakisawa, H. (1987). Caryophenencins, potent antibiotics from a plant pathogen. *Tetrahedron Letters*, 28(34), 3981–3984.  
[http://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)96437-2](http://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)96437-2)
- Lal, S., Rzepa, H. S., & Díez-González, S. (2014). Catalytic and computational studies of N-heterocyclic carbene or phosphine-containing copper(I) complexes for the synthesis of 5-iodo-1,2,3-triazoles. *ACS Catalysis*, 4(7), 2274–2287.  
<http://doi.org/10.1021/cs500326e>
- Lang, H., Jakob, A., & Milde, B. (2012). Copper(I) alkyne and alkynide complexes. *Organometallics*, 31(22), 7661–7693. <http://doi.org/10.1021/om300628g>
- Mahmoud, A. G., Guedes da Silva, M. F. C., Sokolnicki, J., Smoleński, P., & Pombeiro, A. J. L. (2018). Hydrosoluble Cu(I)-DAPTA complexes: synthesis, characterization, luminescence thermochromism and catalytic activity for microwave-assisted three-component azide–alkyne cycloaddition click reaction. *Dalton Transactions*. <http://doi.org/10.1039/C8DT01232F>
- Momma, K., & Izumi, F. (2011). VESTA 3 for three-dimensional visualization of crystal, volumetric and morphology data. *Journal of Applied Crystallography*, 44(6), 1272–1276. <http://doi.org/10.1107/S0021889811038970>
- Moses, J. E., & Moorhouse, A. D. (2007). The growing applications of click chemistry. *Chem. Soc. Rev.*, 36(8), 1249–1262.  
<http://doi.org/10.1039/B613014N>
- Nolan, S. P. (2014). *N-Heterocyclic Carbenes: Effective Tools for Organometallic Synthesis*. Wiley-VCH. <http://doi.org/10.1002/9783527671229>
- Ozturk, T., Ertas, E., & Mert, O. (2007). Use of Lawesson's reagent in organic syntheses. *Chemical Reviews*, 107(11), 5210–5278.  
<http://doi.org/10.1021/cr040650b>

- Pettinari, C., Marchetti, F., & Drozdov, A. (2004).  $\beta$ -Diketones and Related Ligands. *Comprehensive Coordination Chemistry II*, 1, 97–115. <http://doi.org/10.1016/B0-08-043748-6/01181-6>
- Pickens, C. J., Johnson, S. N., Pressnall, M. M., Leon, M. A., & Berkland, C. J. (2018). Practical Considerations, Challenges, and Limitations of Bioconjugation via Azide-Alkyne Cycloaddition. *Bioconjugate Chemistry*, 29(3), 686–701. <http://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.7b00633>
- Poater, A., Ragone, F., Giudice, S., Costabile, C., Dorta, R., Nolan, S. P., & Cavallo, L. (2008). Thermodynamics of N-heterocyclic carbene dimerization: The balance of sterics and electronics. *Organometallics*, 27(12), 2679–2681. <http://doi.org/10.1021/om8001119>
- Rendón-López, V. M., Castro, Á. J. A., Alvarado Monzón, J. C., Cristóbal, C., Gonzalez, G. G., Montiel, S. G., ... Lopez, J. A. (2019). Ni(II), Pd(II) and Pt(II) complexes with SacNac tridentate ligand. *Polyhedron*, 162(li), 207–218. <http://doi.org/10.1016/j.poly.2019.01.021>
- Ross, C., Scherlach, K., Kloss, F., & Hertweck, C. (2014). The molecular basis of conjugated polyynes biosynthesis in phytopathogenic bacteria. *Angewandte Chemie - International Edition*, 53(30), 7794–7798. <http://doi.org/10.1002/anie.201403344>
- Ruiz Plaza, D., Alvarado-Monzón, J. C., Andreu de Riquer, G. A., González-García, G., Höpfl, H., de León-Rodríguez, L. M., & López, J. A. (2016). Synthesis and Characterization of Methyl-Palladium and -Platinum Complexes Supported by N,O- and N,S-Donor Ligands. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2016(6), 874–879. <http://doi.org/10.1002/ejic.201501140>
- Santoro, O., Collado, A., Slawin, A. M. Z., Nolan, S. P., & Cazin, C. S. J. (2013). A general synthetic route to [Cu(X)(NHC)] (NHC = N-heterocyclic carbene, X = Cl, Br, I) complexes. *Chemical Communications*, 49(89), 10483. <http://doi.org/10.1039/c3cc45488f>
- Sasamori, T., Matsumoto, T., Takeda, N., & Tokitoh, N. (2007). Synthesis and



- properties of a rhodium complex having a novel  $\beta$ -ketophosphenato ligand, a heavier congener of a  $\beta$ -ketoiminato ligand. *Organometallics*, 26(15), 3621–3623. <http://doi.org/10.1021/om700412g>
- Shaw, P., Kennedy, A. R., & Nelson, D. J. (2016). Synthesis and characterisation of an N-heterocyclic carbene with spatially-defined steric impact. *Dalton Trans.*, 45(29), 11772–11780. <http://doi.org/10.1039/C6DT02100J>
- Sheldrick, G. M. (2008). A short history of SHELX. *Acta Crystallographica Section A: Foundations of Crystallography*, 64(1), 112–122. <http://doi.org/10.1107/S0108767307043930>
- Sheldrick, G. M. (2015). Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry*, 71(Md), 3–8. <http://doi.org/10.1107/S2053229614024218>
- Shriver, D. F., Atkins, P. W., & Langford, C. H. (1998). *Química inorgánica. II*. Reverte.
- Stange, A. F., Klein, A., Klinkhammer, K. W., & Kaim, W. (2001). Aggregation control of copper(I) thiolates through substituent size and ancillary chelate ligands: Closely related mono-, di-, tri- and tetranuclear complexes. *Inorganica Chimica Acta*, 324(1–2), 336–341. [http://doi.org/10.1016/S0020-1693\(01\)00535-7](http://doi.org/10.1016/S0020-1693(01)00535-7)
- Stollenz, M., & Meyer, F. (2012). Mesitylcopper - A powerful tool in synthetic chemistry. *Organometallics*, 31(22), 7708–7727. <http://doi.org/10.1021/om3007689>
- Straub, B. F. (2010). *Organotransition Metal Chemistry. From Bonding to Catalysis. Angewandte Chemie International Edition* (Vol. 49). <http://doi.org/10.1002/anie.201004890>
- Tfiofimenko, S. (1971). Polypyrazolylborates, a New Class of Ligands. *Accounts of Chemical Research*, 4(1), 17–22. <http://doi.org/10.1021/ar50037a003>
- Theunissen, C., Lecomte, M., Jouvin, K., Laouiti, A., Guissart, C., Heimburger, J., ... Evano, G. (2014). Convenient and Practical Alkynylation of Heteronucleophiles

with Copper Acetylides. *Synthesis*, 46(09), 1157–1166. <http://doi.org/10.1055/s-0033-1341025>

Vilhelmsen, M. H., Jensen, J., Tortzen, C. G., & Nielsen, M. B. (2013). The Glaser-Hay Reaction: Optimization and Scope Based on  $^{13}\text{C}$  NMR Kinetics Experiments. *European Journal of Organic Chemistry*, 2013(4), 701–711. <http://doi.org/10.1002/ejoc.201201159>

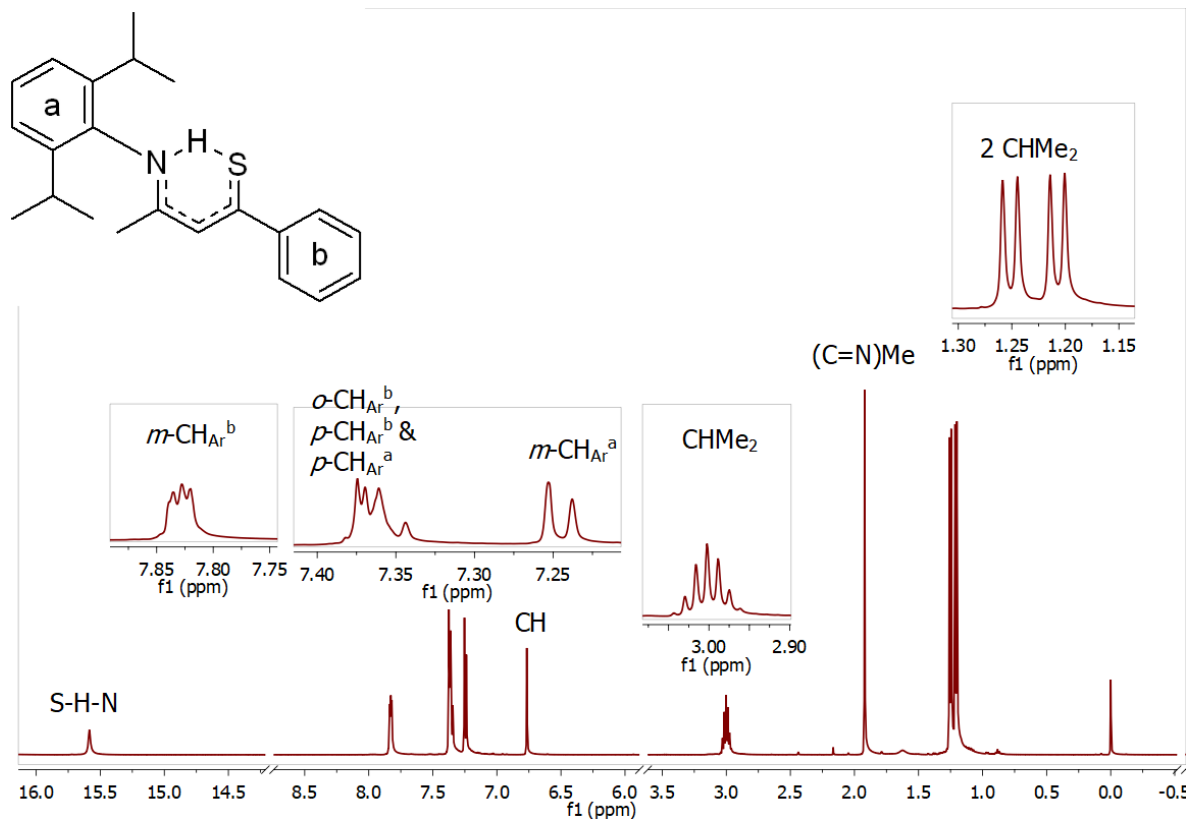
Wang, C., Ikhlef, D., Kahlal, S., Saillard, J. Y., & Astruc, D. (2016). Metal-catalyzed azide-alkyne “click” reactions: Mechanistic overview and recent trends. *Coordination Chemistry Reviews*, 316, 1–20. <http://doi.org/10.1016/j.ccr.2016.02.010>

Wang, G., Gibbons, S. K., Glueck, D. S., Sibbald, C., Fleming, J. T., Higham, L. J., & Rheingold, A. L. (2018). Copper – Phosphido Intermediates in Cu(IPr)-Catalyzed Synthesis of 1 - Phosphapyracenes via Tandem Alkylation/Arylation of Primary Phosphines. *Organometallics*, 37. <http://doi.org/10.1021/acs.organomet.8b00198>

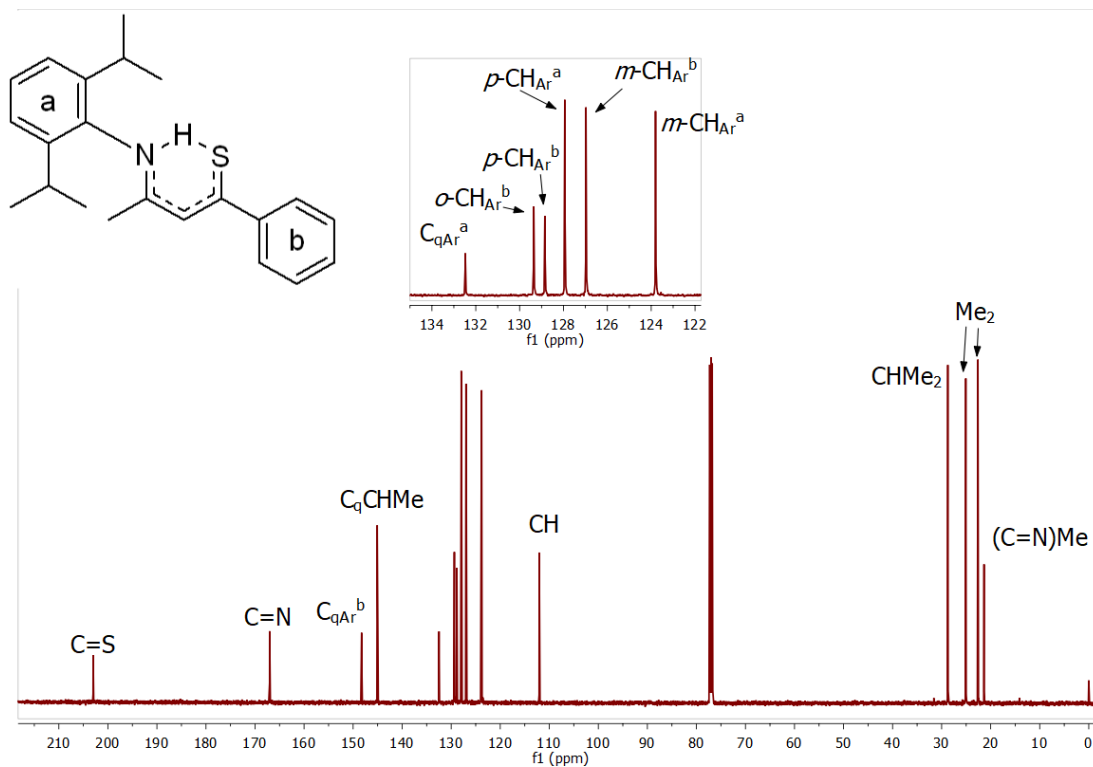
Wells, A. F. (1975). *Structural Inorganic Chemistry*. (C. Press, Ed.) (4a ed.). CLARENDON PRESS - OXFORD.

### XIII. ANEXOS

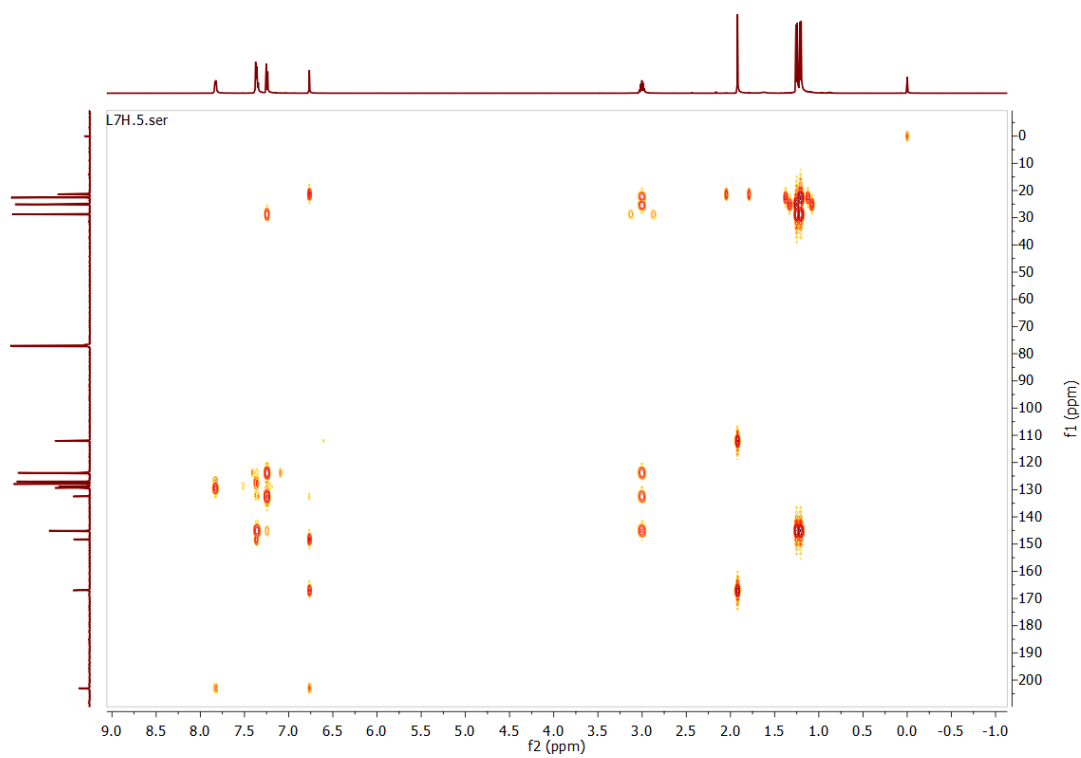
#### XIII.1 ESPECTROS RMN SELECCIONADOS



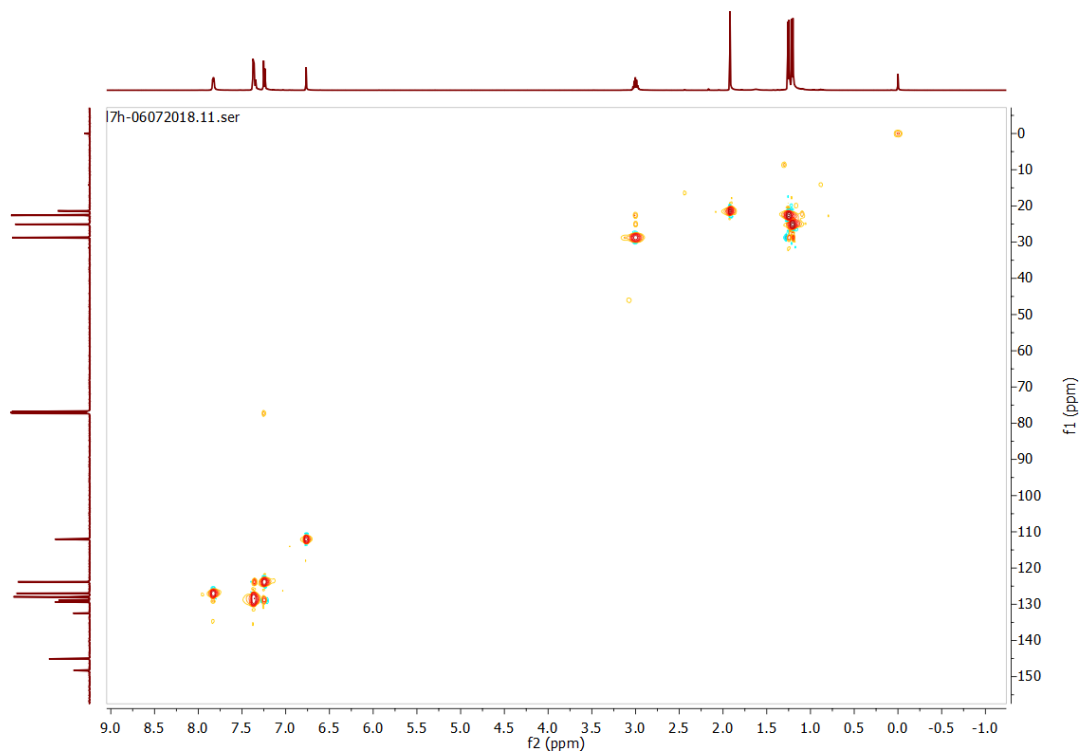
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz) de L7H en  $\text{CDCl}_3$



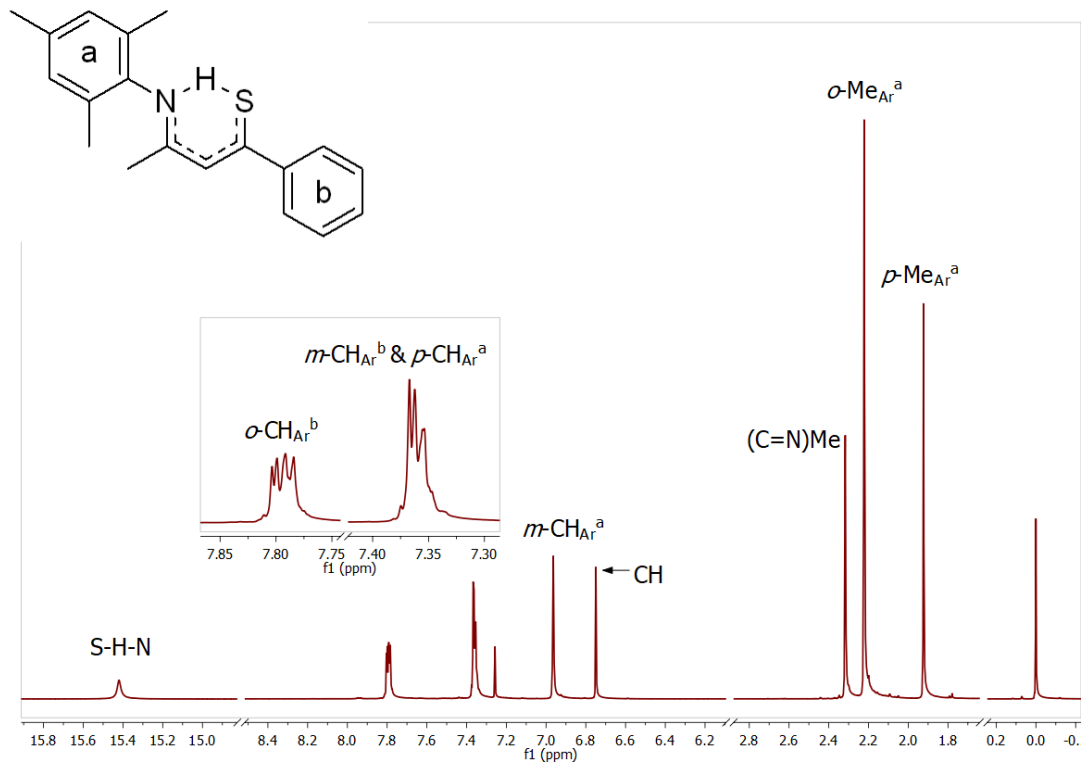
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (125 MHz) de L<sub>7</sub>H en  $\text{CDCl}_3$

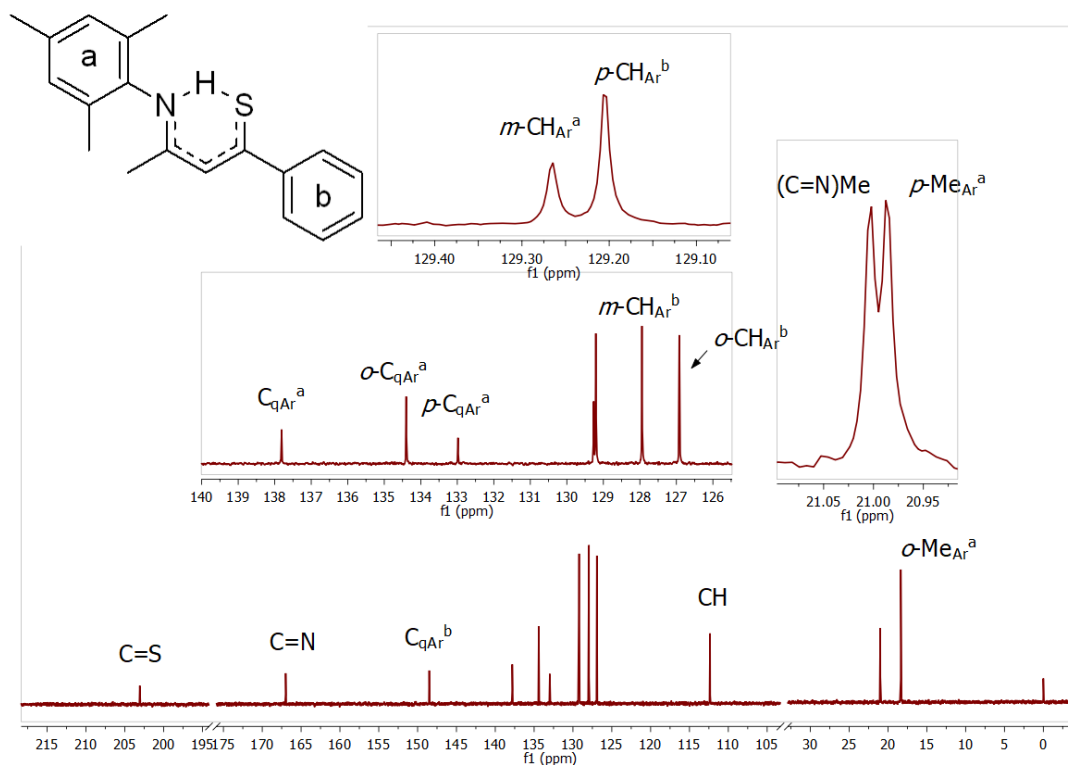


Experimento HMBC de L<sub>7</sub>H

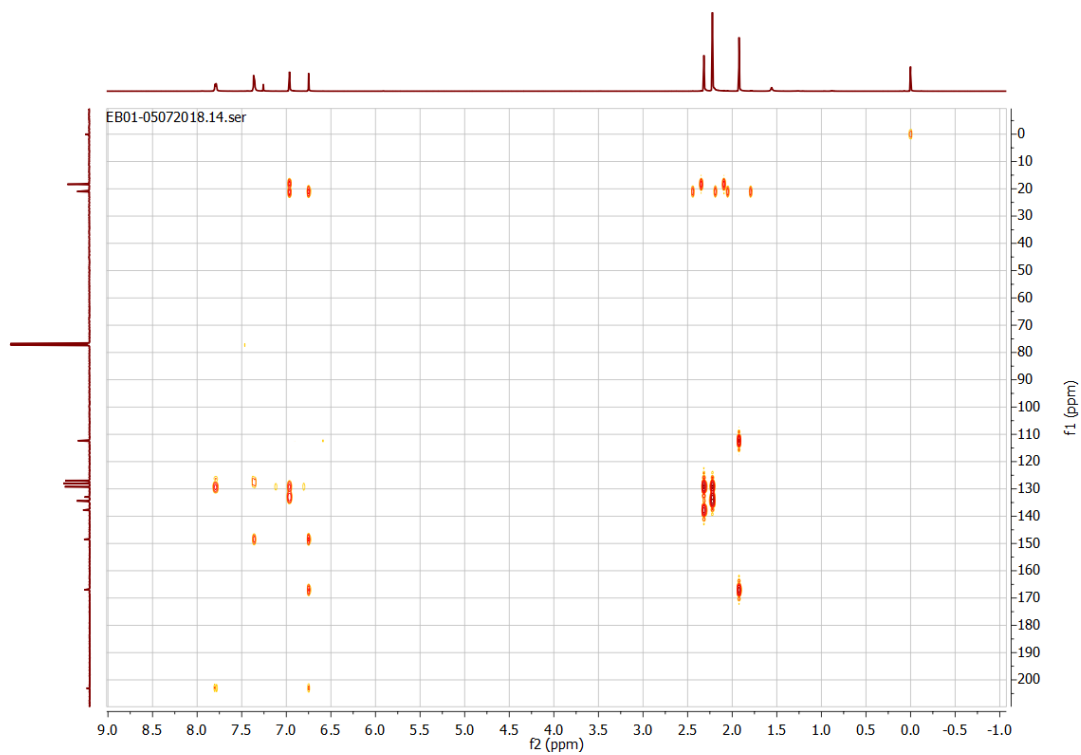


Experimento HSQC de L7H

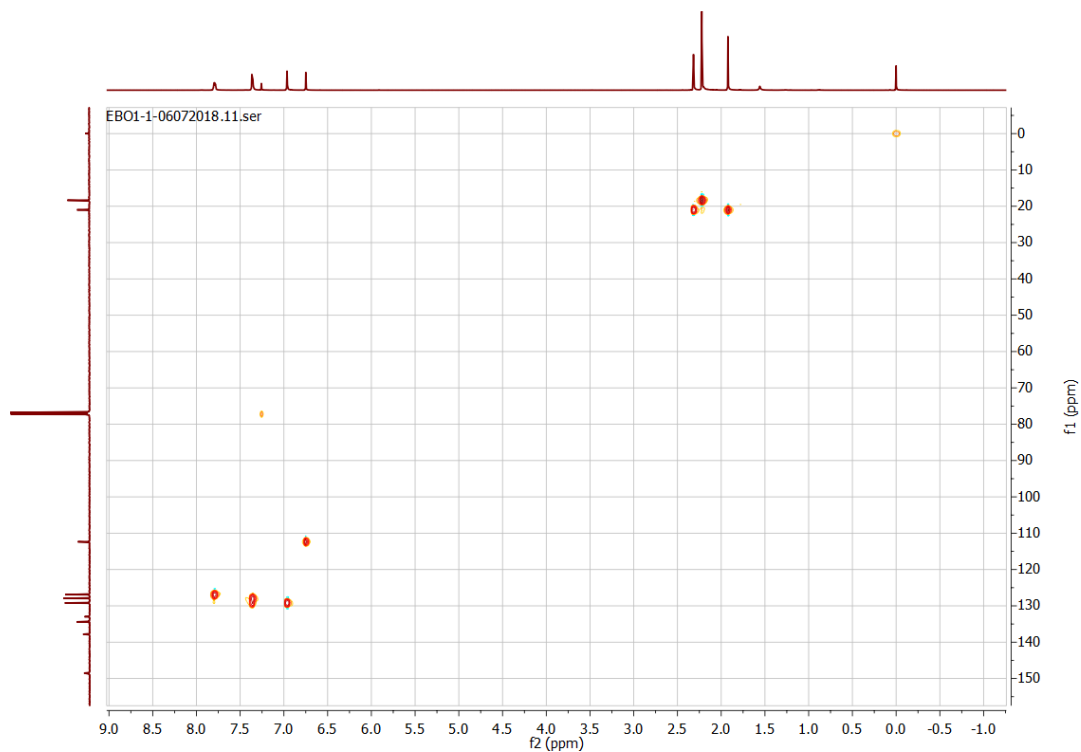
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz) de L<sub>8</sub>H en  $\text{CDCl}_3$



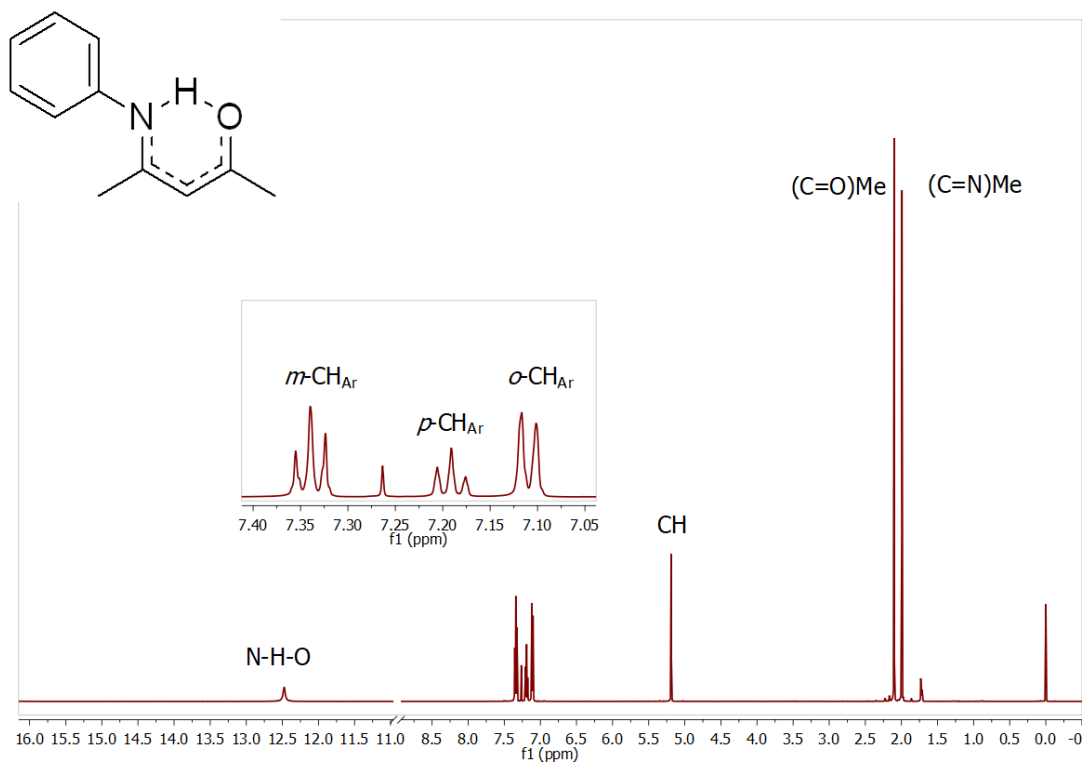
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (125 MHz) de L<sub>8</sub>H en CDCl<sub>3</sub>



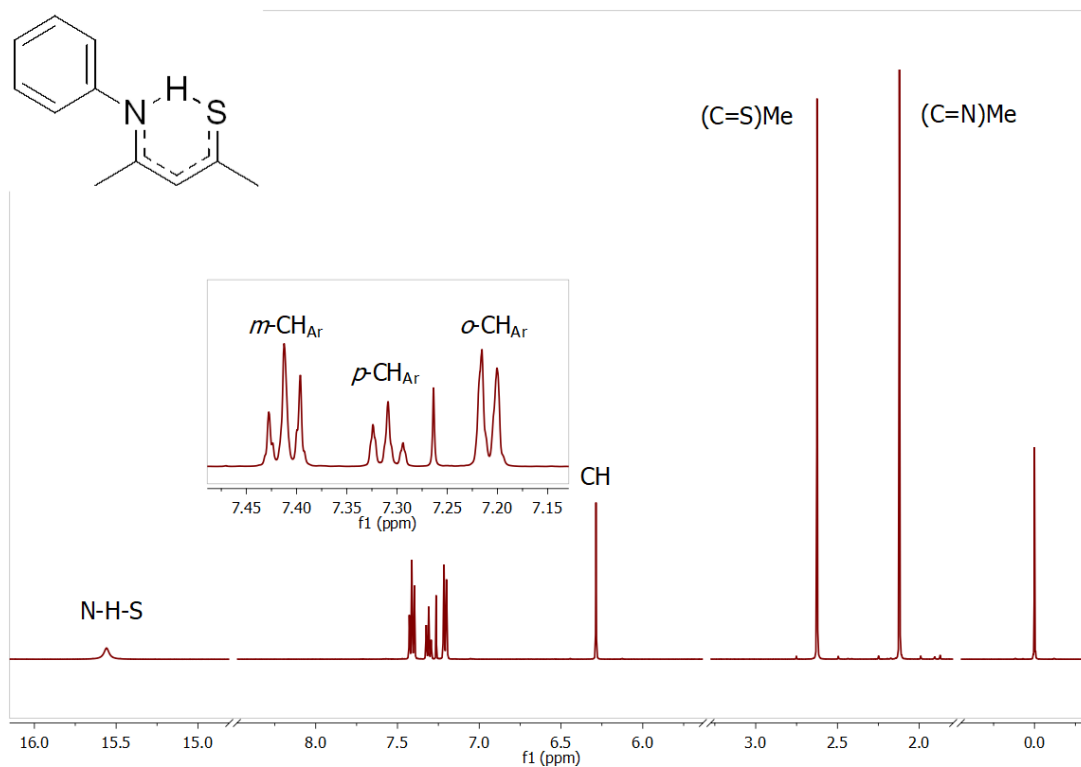
Experimento HMBC de L<sub>8</sub>H



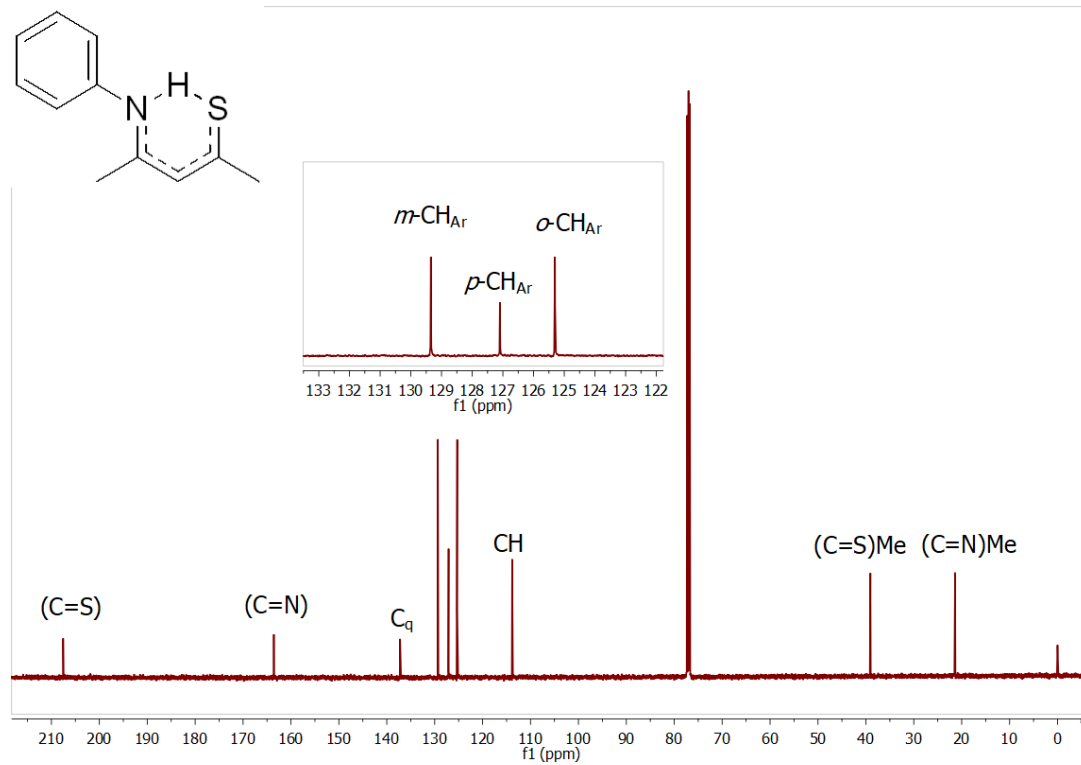
### Experimento HSQC de L<sub>8</sub>H



### Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz) de L<sub>9</sub>H en CDCl<sub>3</sub>

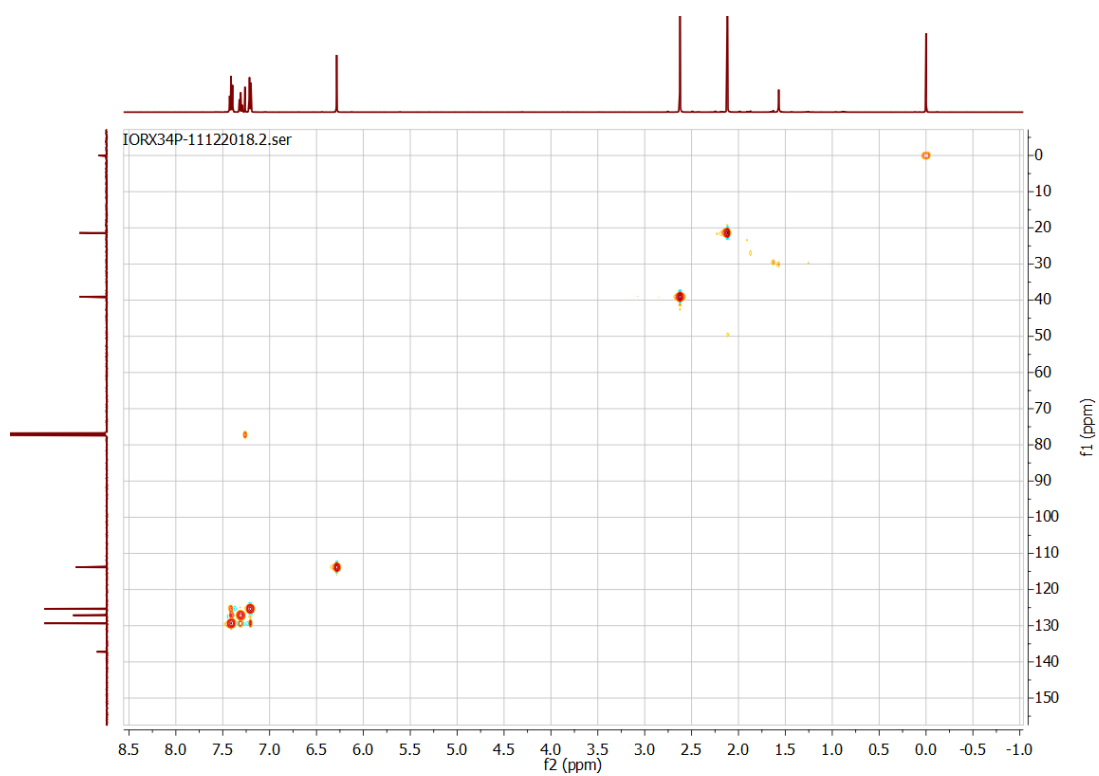
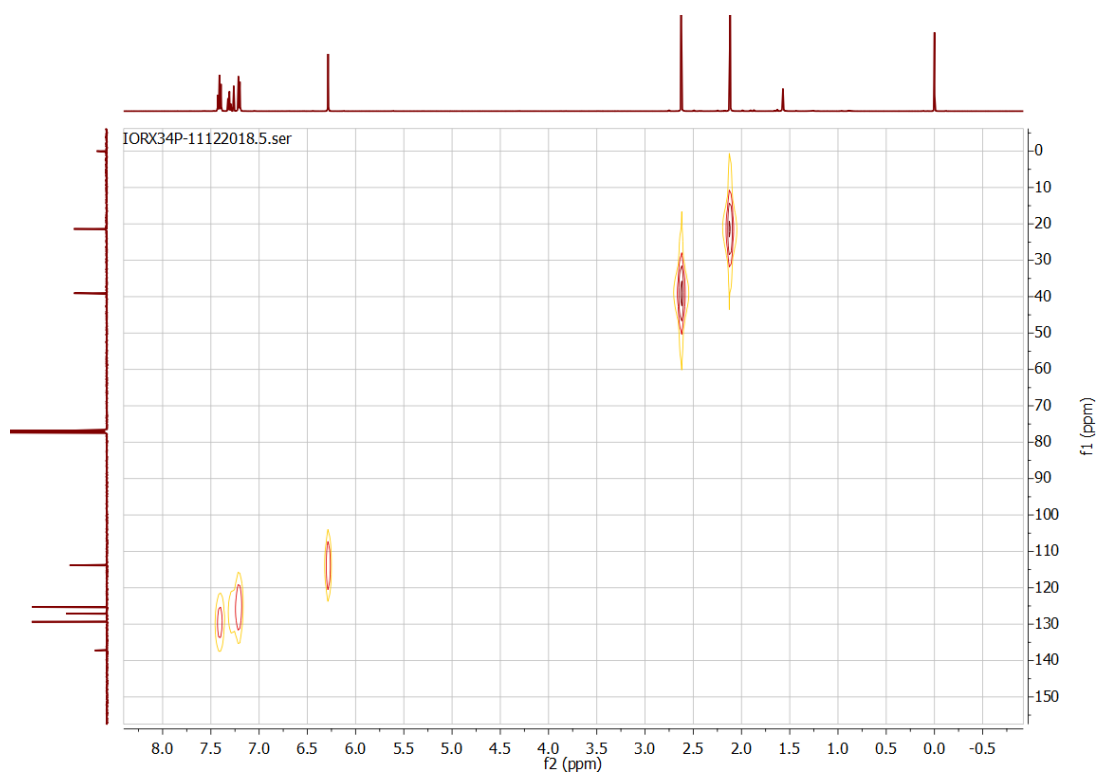


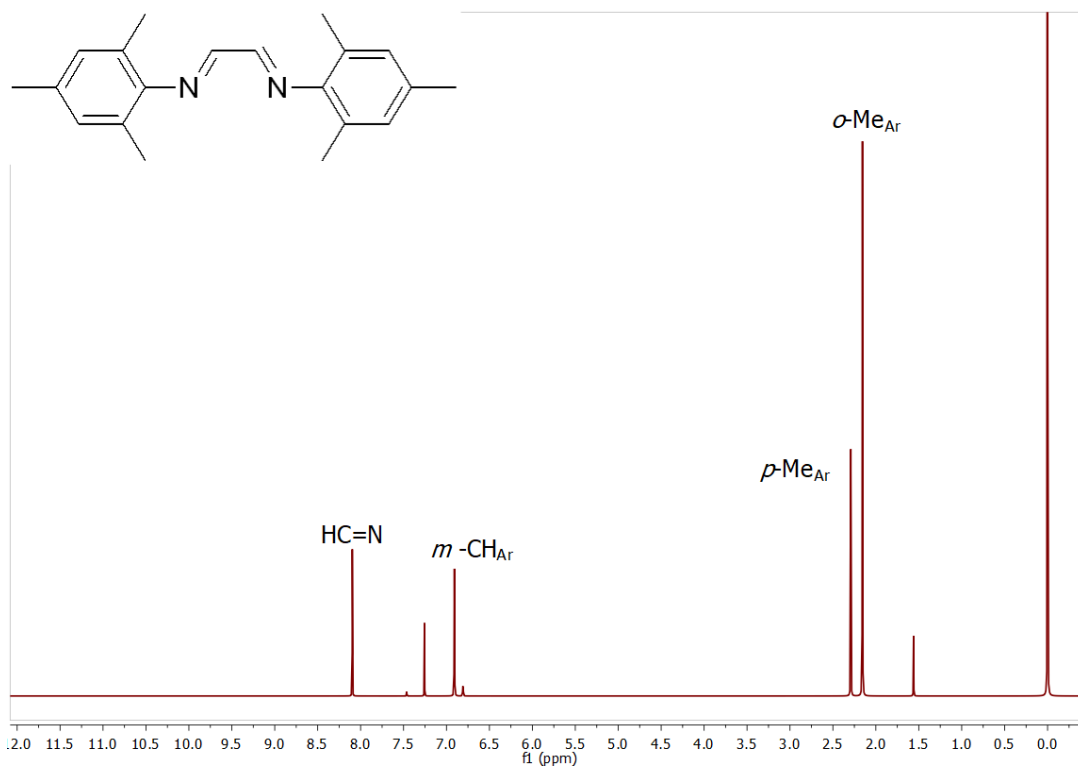
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz) de L<sub>10</sub>H en CDCl<sub>3</sub>



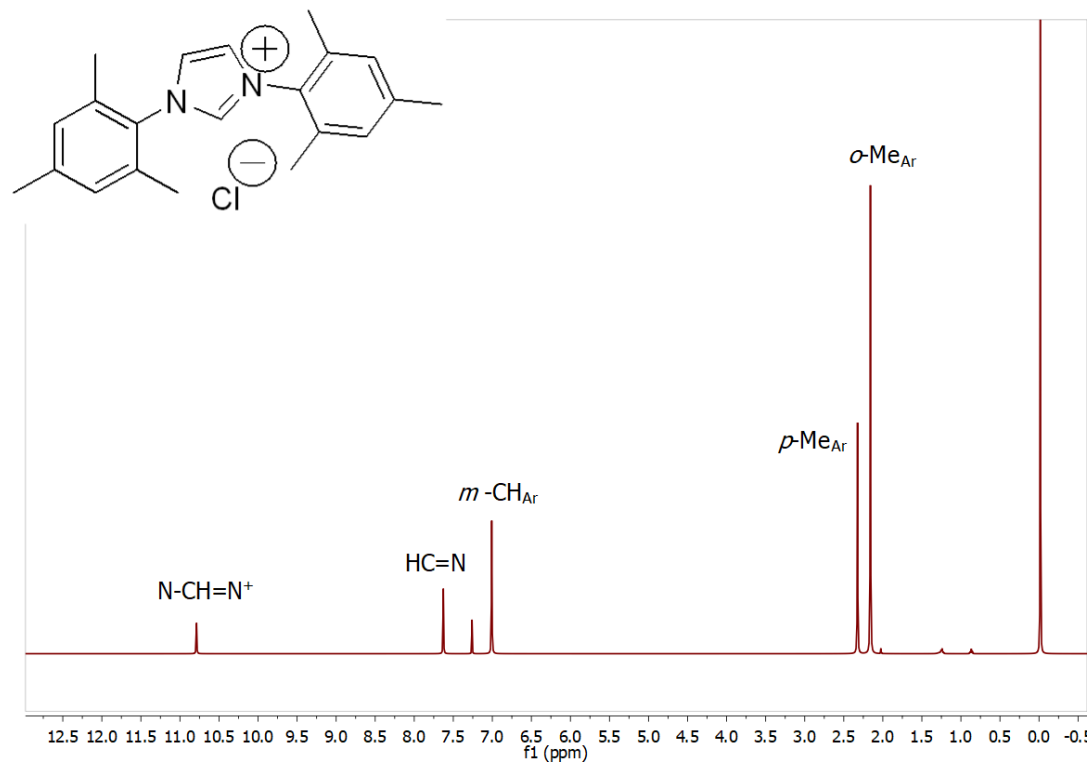
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (125 MHz) de L<sub>10</sub>H en CDCl<sub>3</sub>



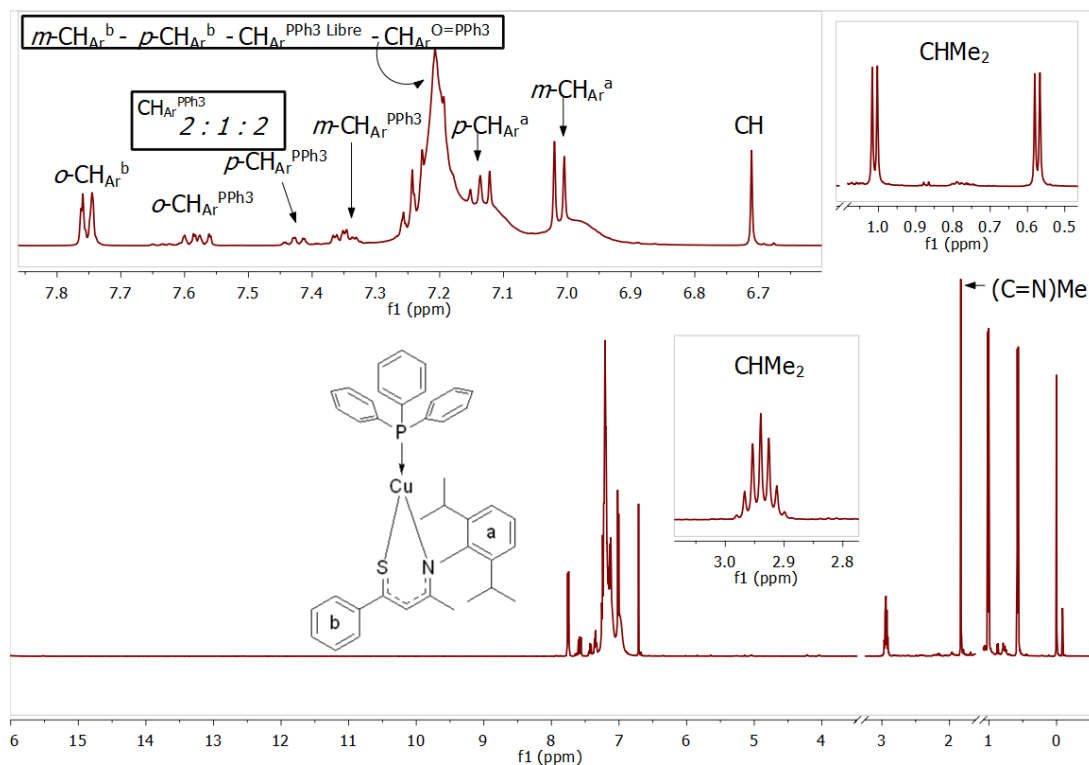
Experimento HSQC de L<sub>10</sub>HExperimento HMQC de L<sub>10</sub>H



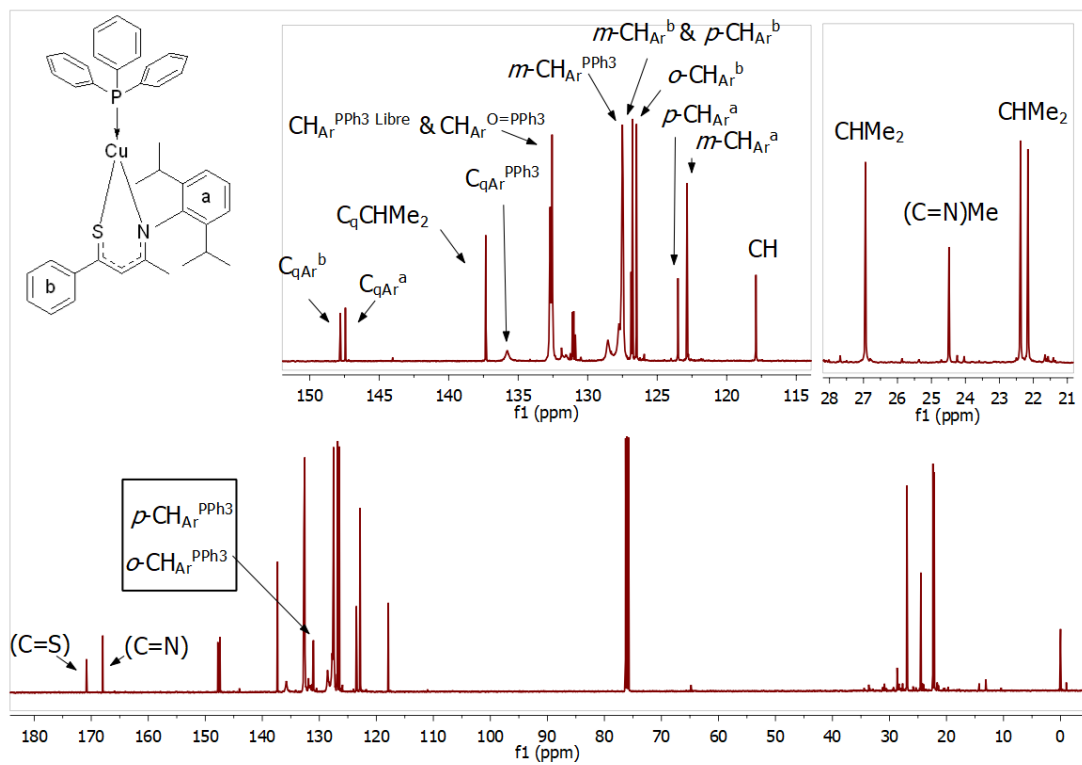
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz) de alfa-diimina en  $\text{CDCl}_3$



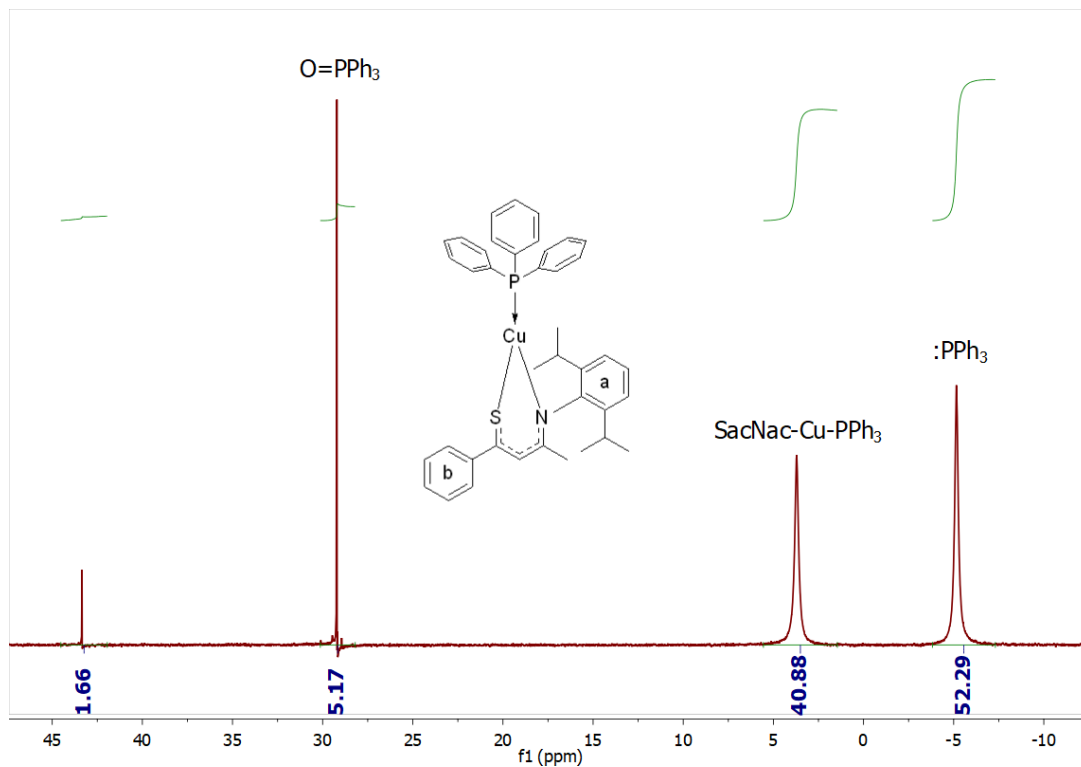
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz) de sal de imidazolio en  $\text{CDCl}_3$



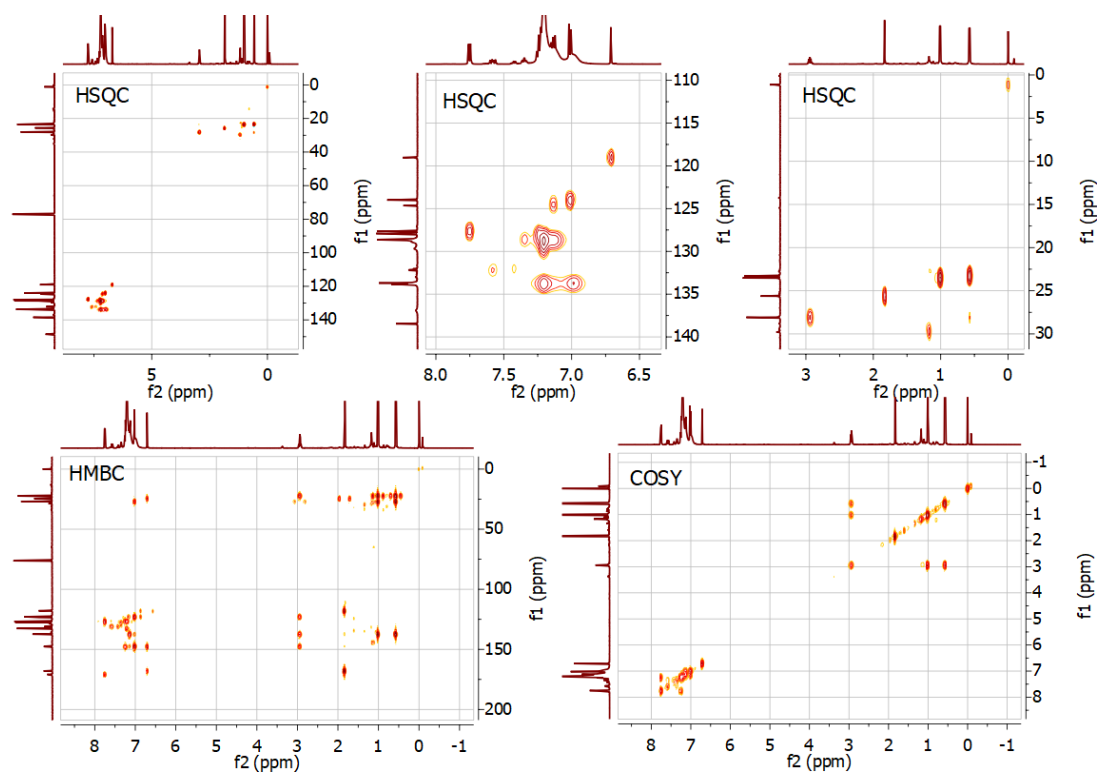
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz) de  $[\text{Cu}(\text{L}7)(\text{PPh}_3)]$  en  $\text{CDCl}_3$



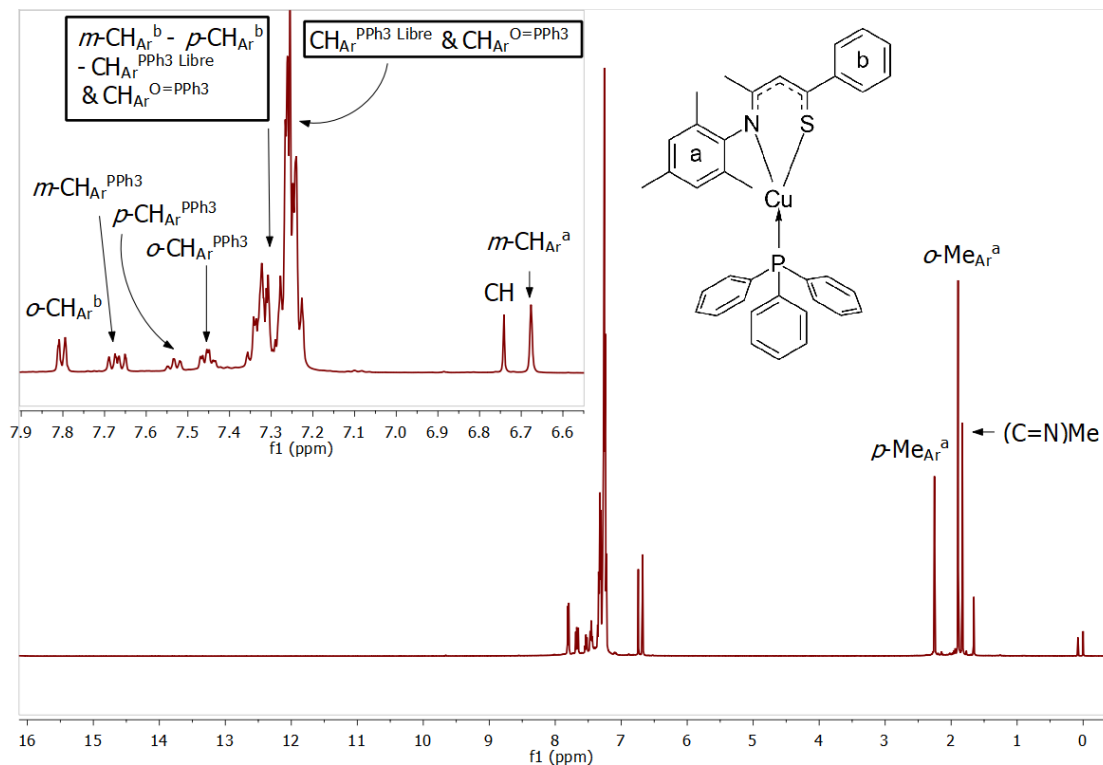
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (125 MHz) de  $[\text{Cu}(\text{L}7)(\text{PPh}_3)]$  en  $\text{CDCl}_3$



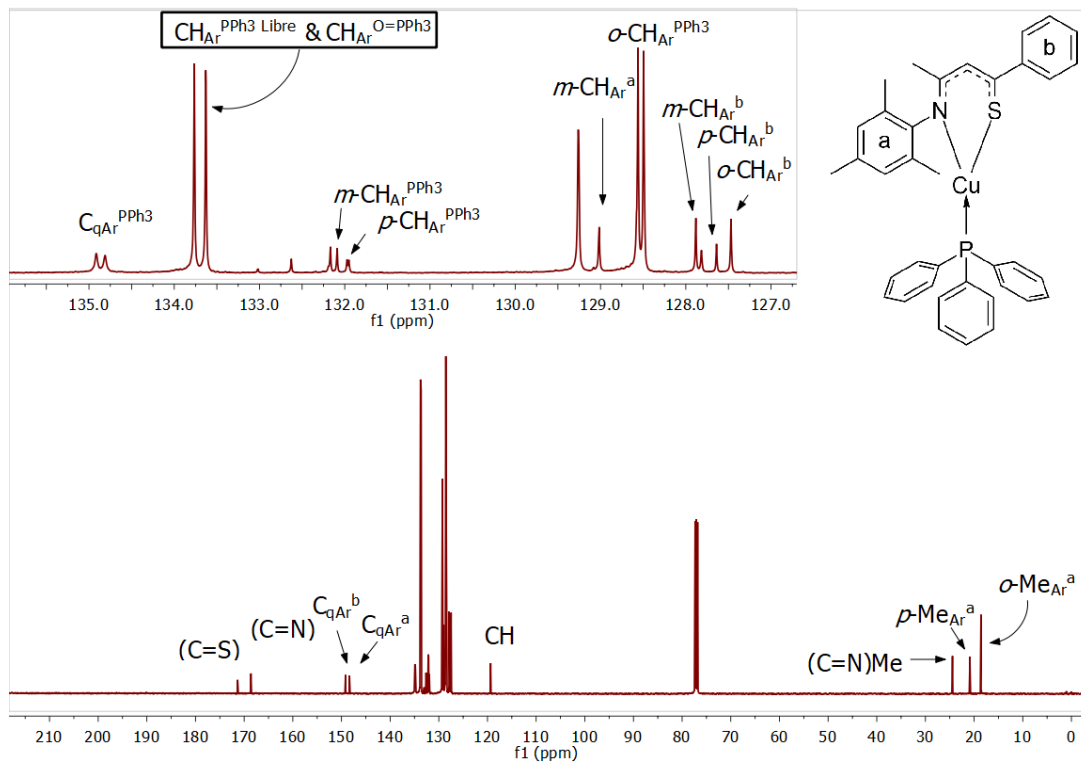
Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (500 MHz) de  $[\text{Cu}(\text{L}_7)(\text{PPh}_3)]$  en  $\text{CDCl}_3$



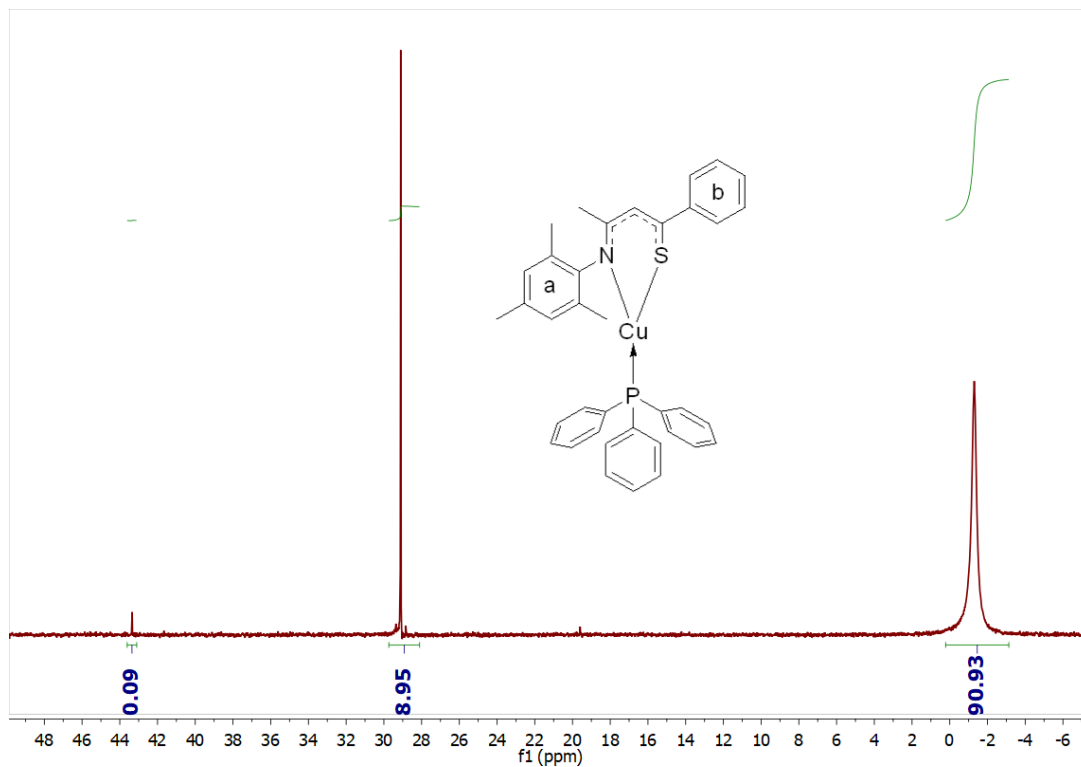
Espectros de experimentos bidimensionales de RMN (HSQC-HMBC-COSY)



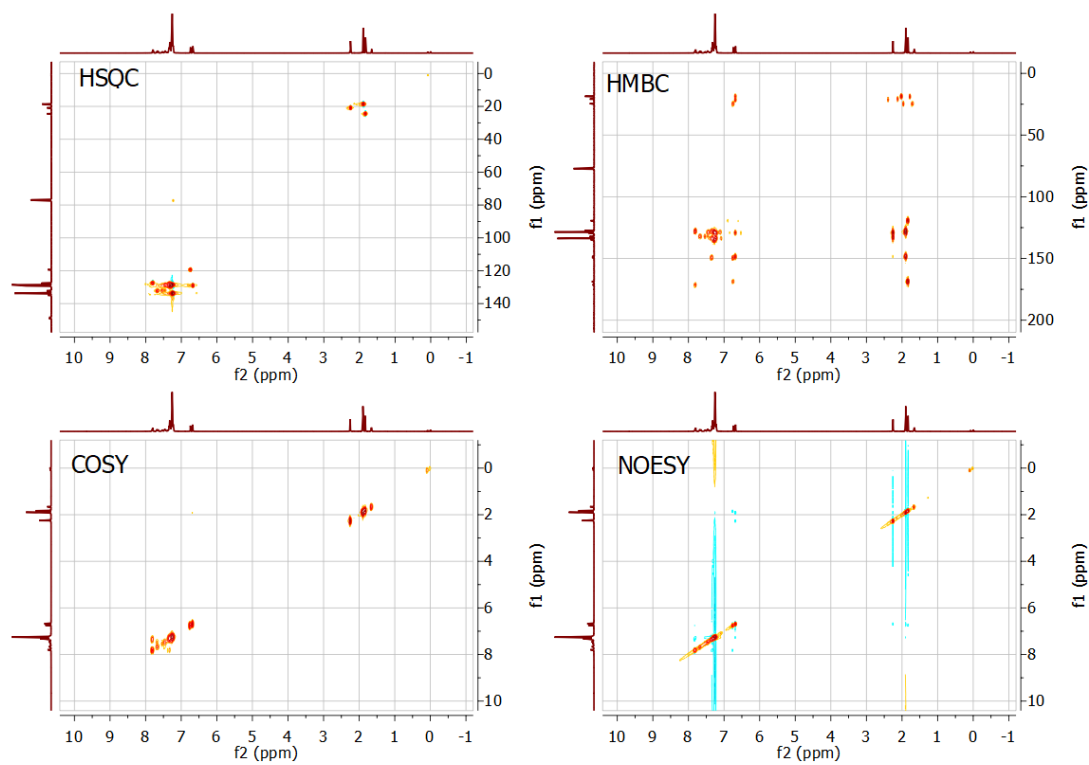
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz) de  $[\text{Cu}(\text{L}_8)(\text{PPh}_3)]$  en  $\text{CDCl}_3$



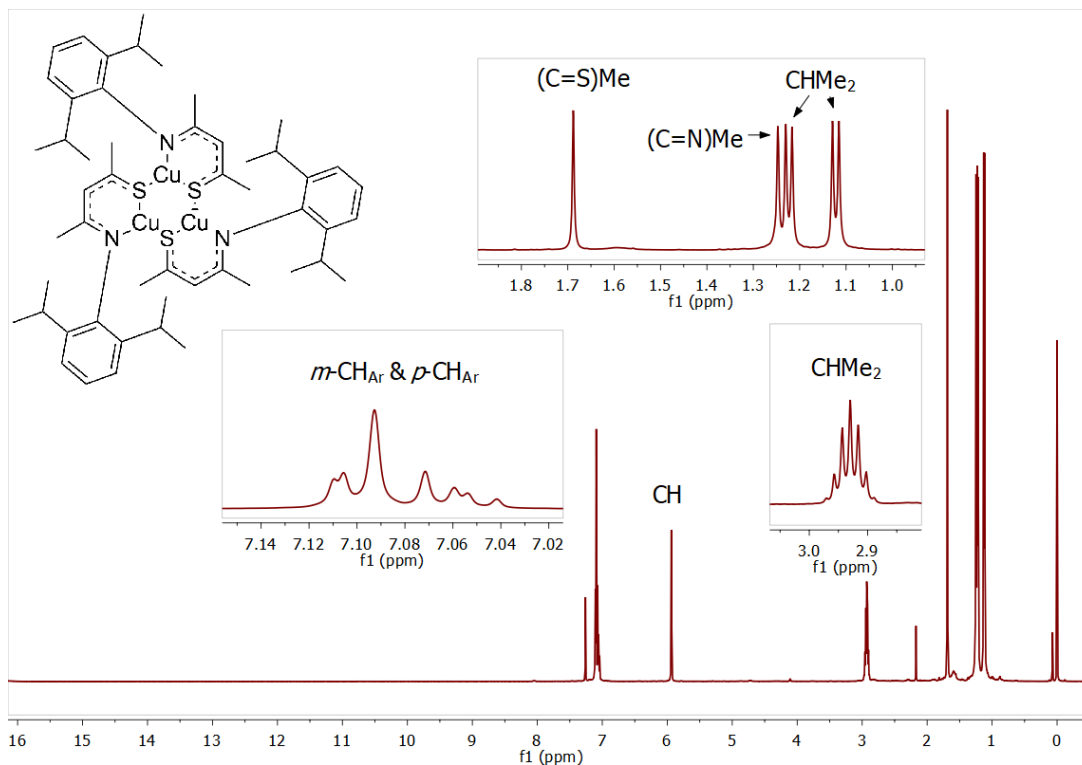
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (125 MHz) de  $[\text{Cu}(\text{L}_8)(\text{PPh}_3)]$  en  $\text{CDCl}_3$



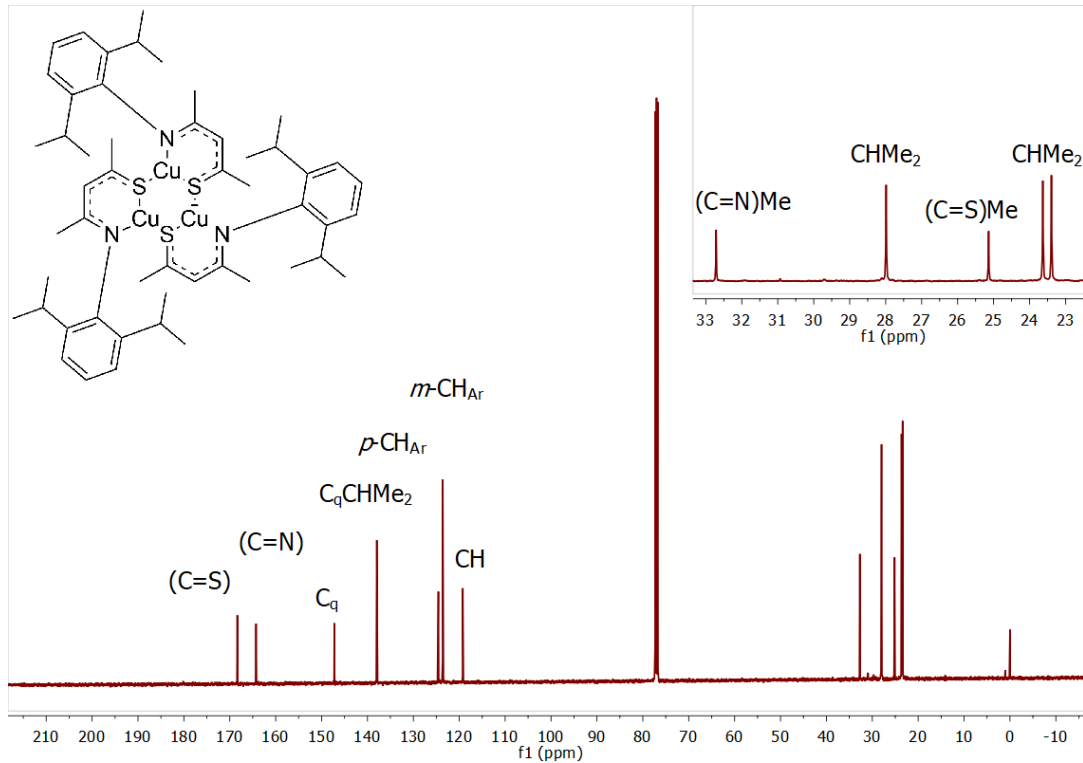
Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (500 MHz) de  $[\text{Cu}(\text{L}_8)(\text{PPh}_3)]$  en  $\text{CDCl}_3$



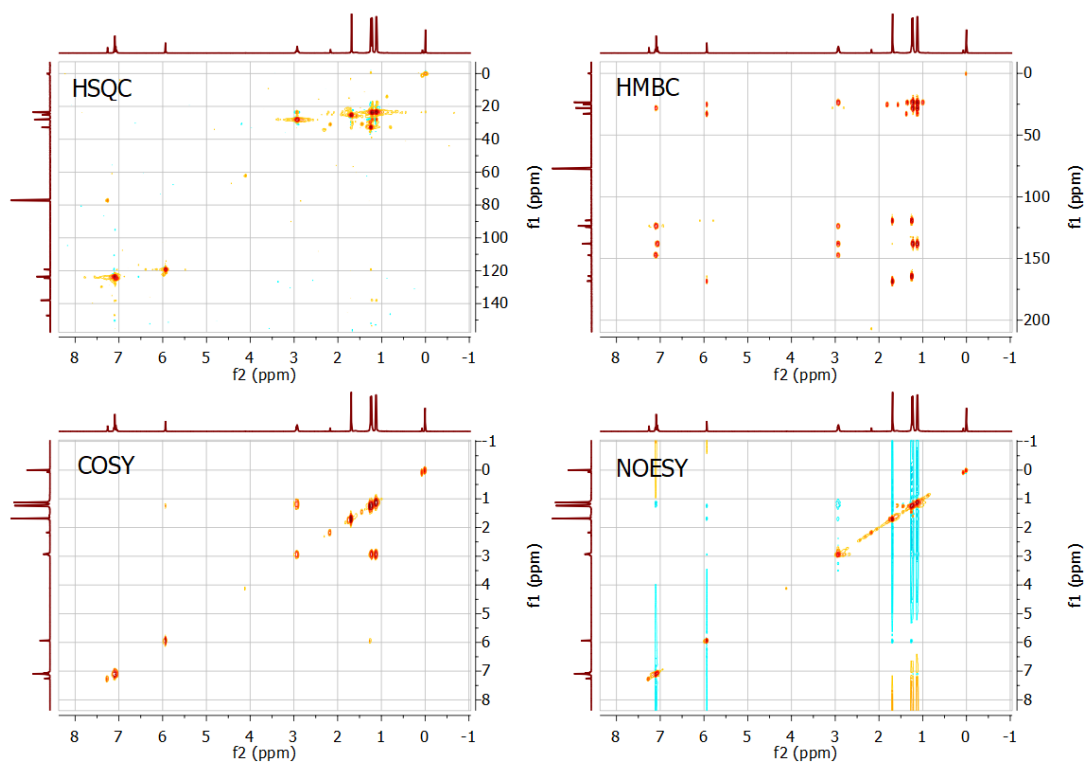
Espectros de experimentos bidimensionales de RMN (HSQC-HMBC-COSY-NOESY)



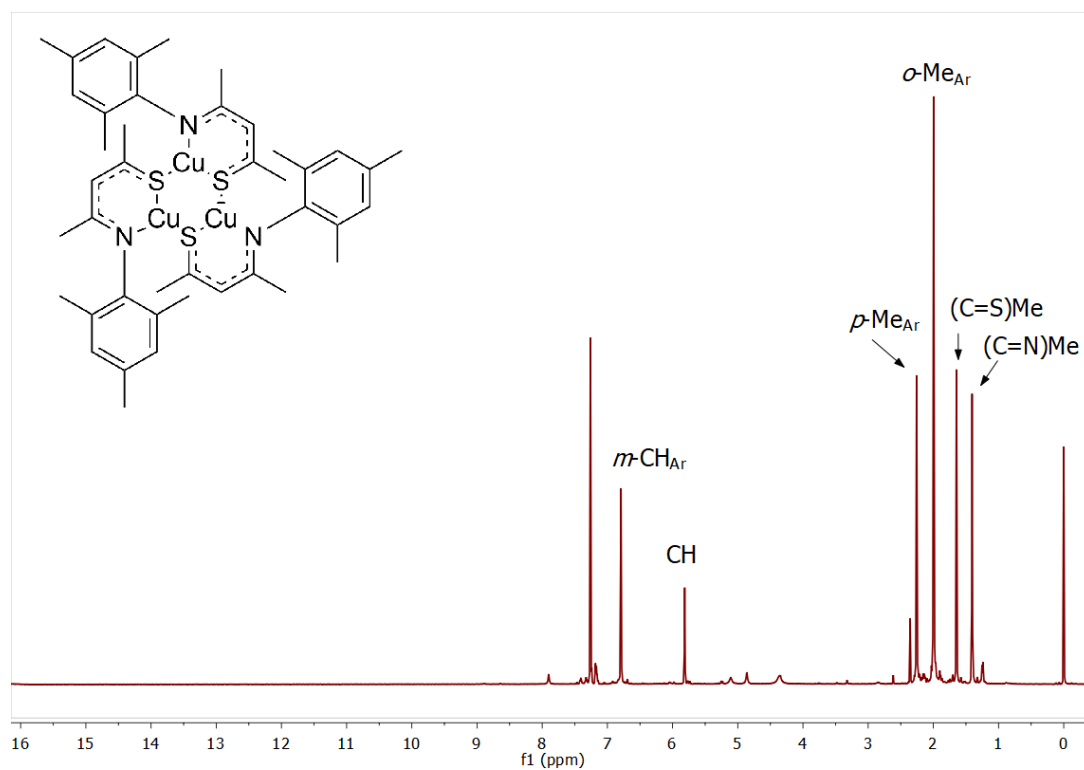
Espectro de RMN de  $^1H$  (500 MHz) de  $[Cu_3(L_3)_3]$  en  $CDCl_3$



Espectro de RMN de  $^{13}C\{^1H\}$  (125 MHz) de  $[Cu_3(L_3)_3]$  en  $CDCl_3$

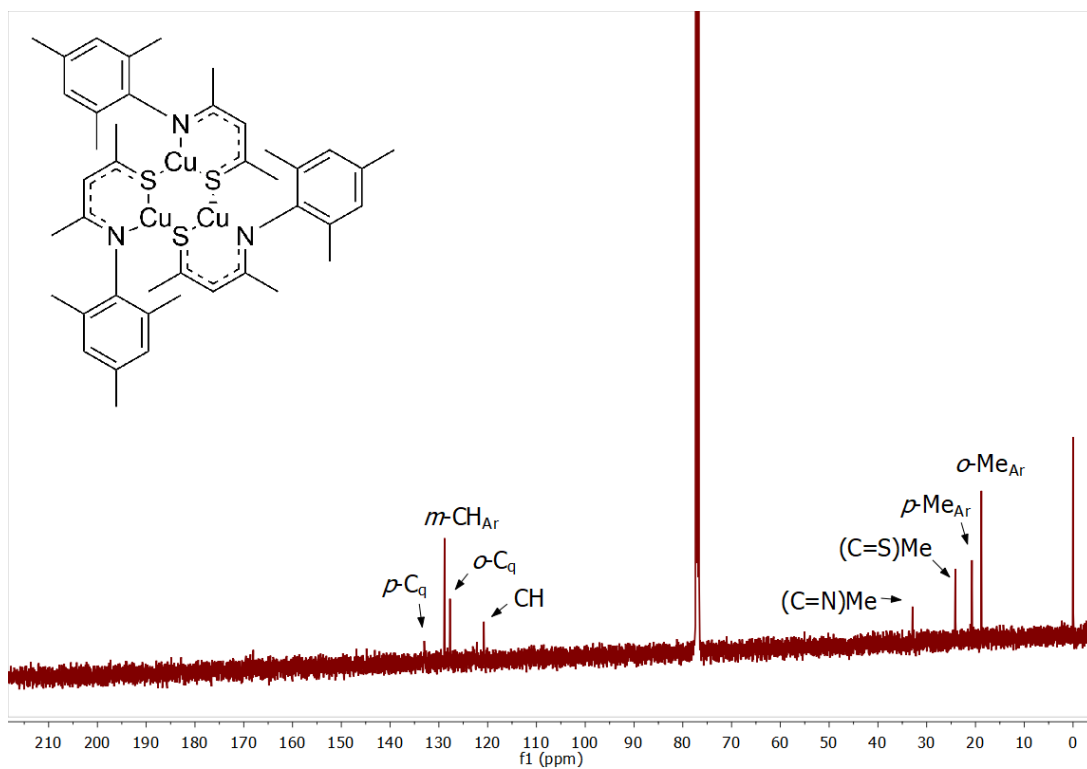


Espectros de experimentos bidimensionales de RMN (HSQC-HMBC-COSY-NOESY)

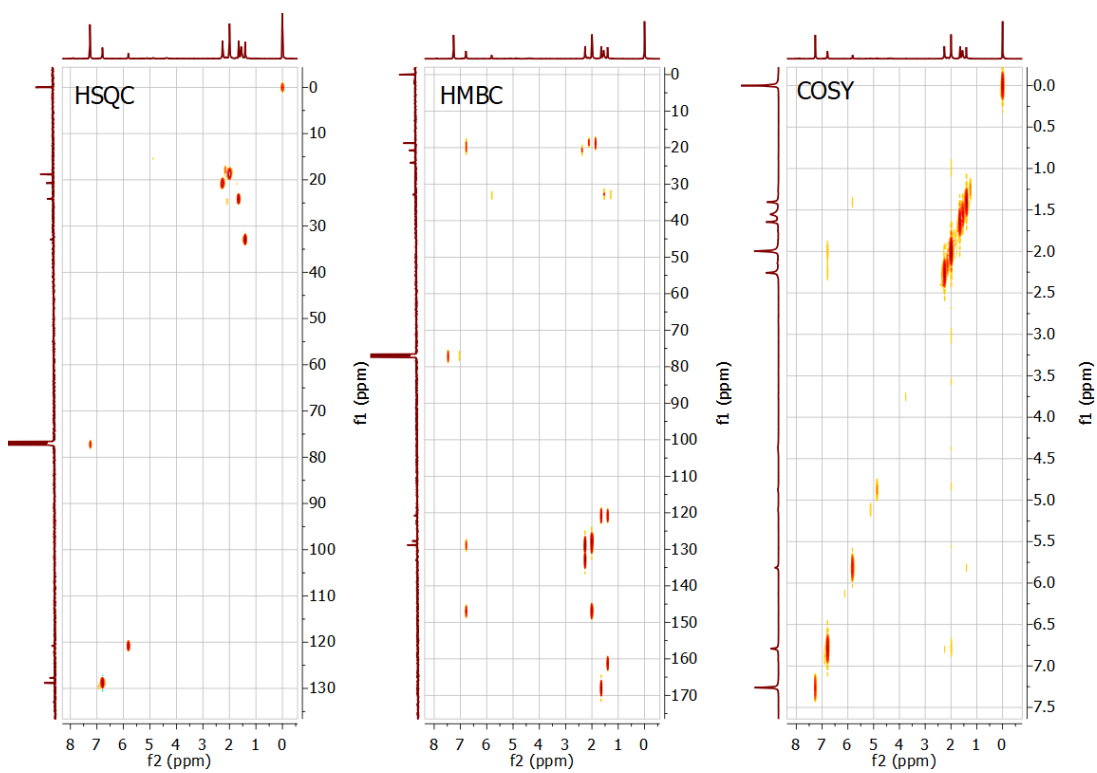


Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz) de [Cu<sub>3</sub>(L<sub>4</sub>)<sub>3</sub>] en CDCl<sub>3</sub>

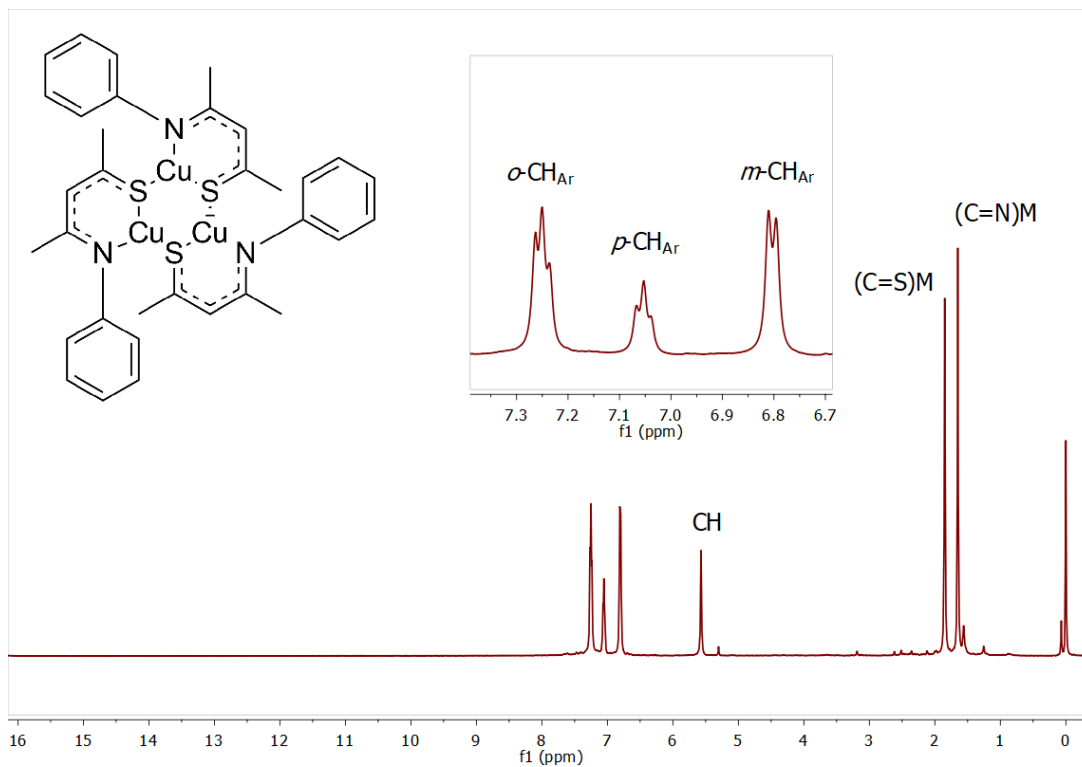




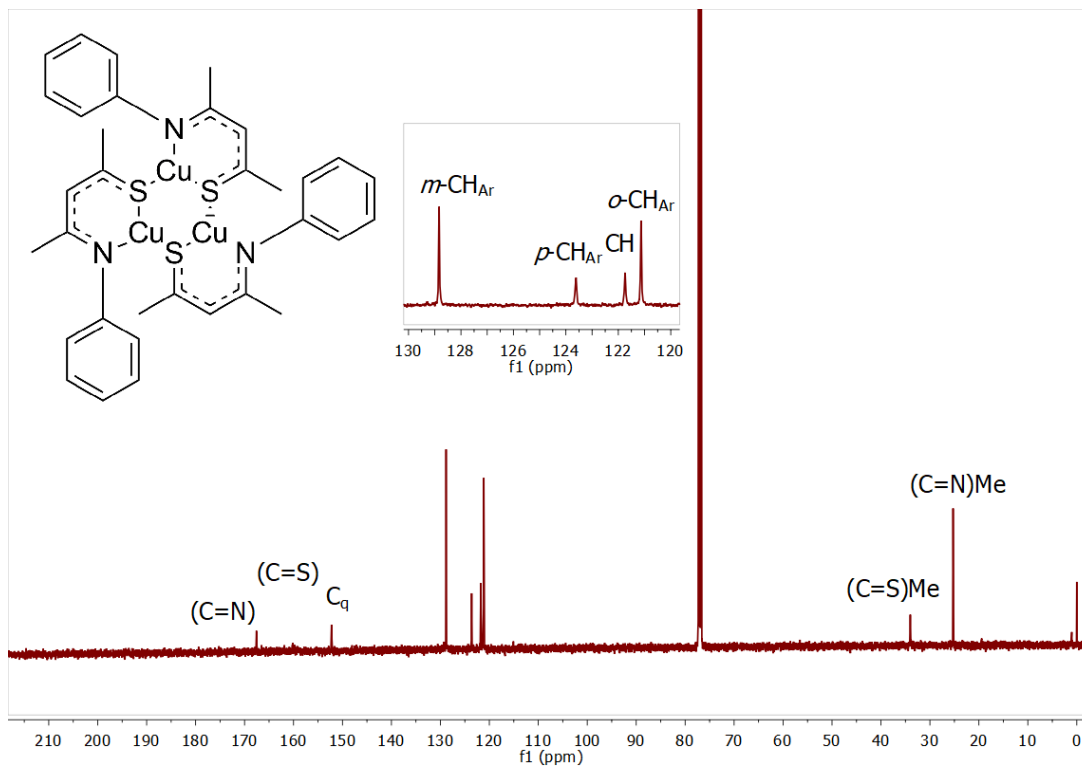
Espectro de RMN de  $^{13}C\{^1H\}$  (125 MHz) de  $[Cu_3(L_4)_3]$  en  $CDCl_3$



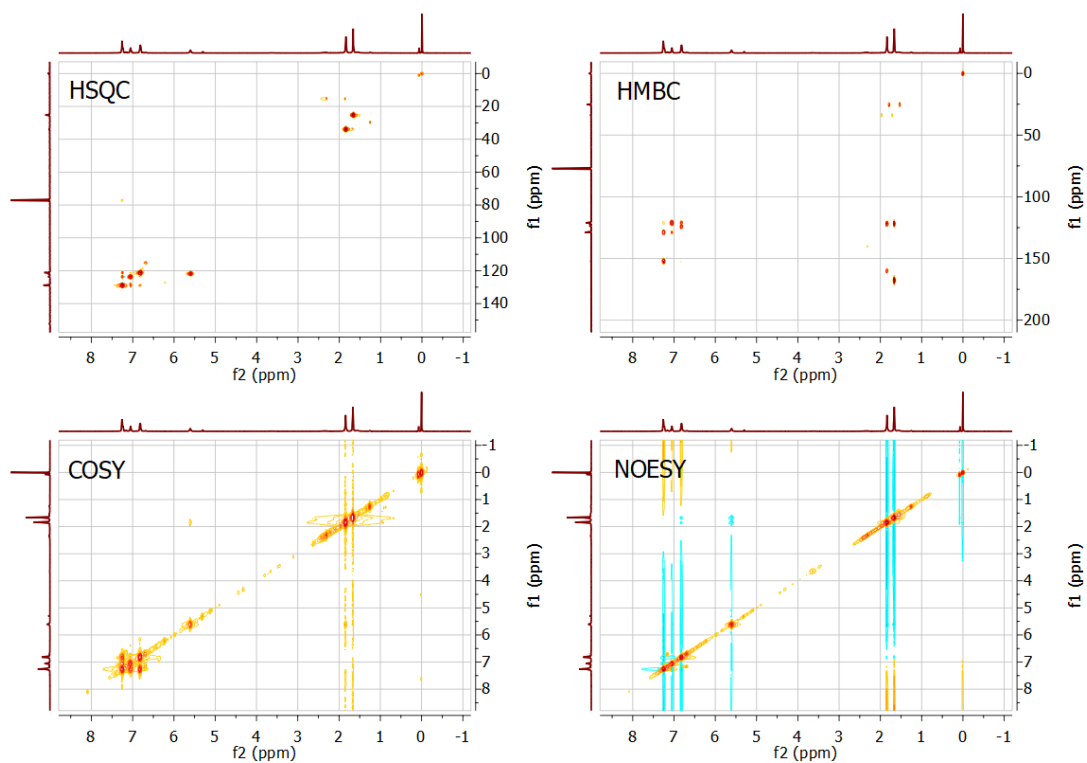
Espectros de experimentos bidimensionales de RMN (HSQC-HMBC-COSY)



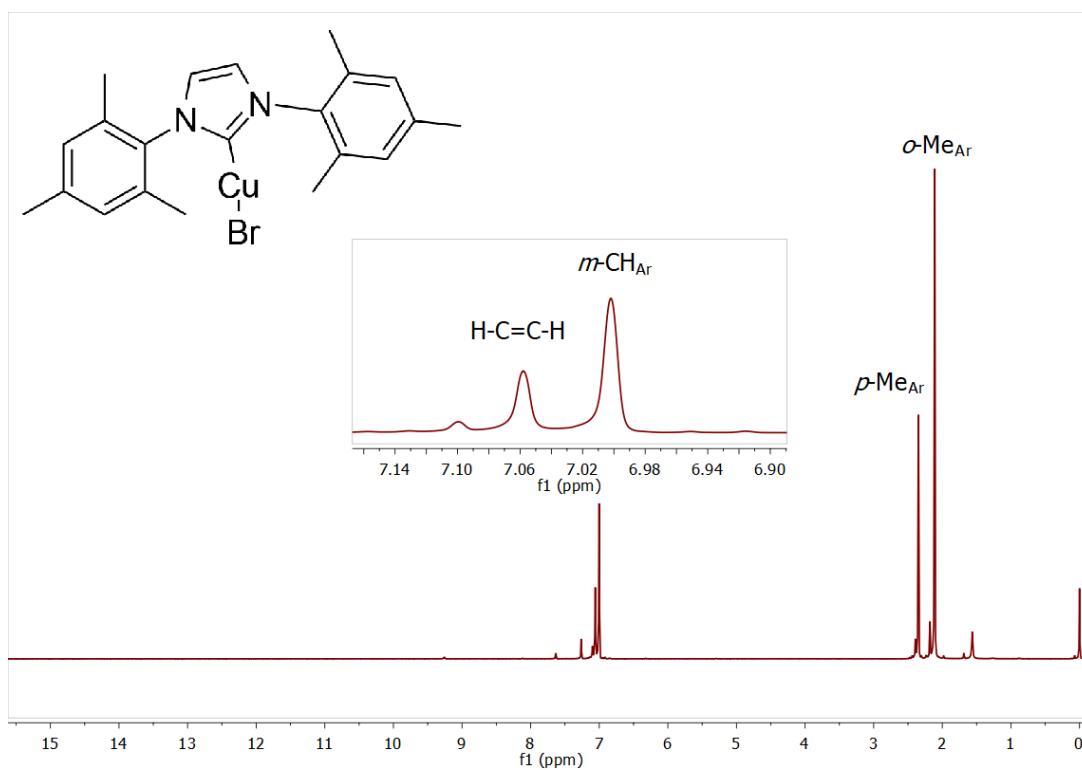
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz) de  $[\text{Cu}_3(\text{L}_{10})_3]$  en  $\text{CDCl}_3$

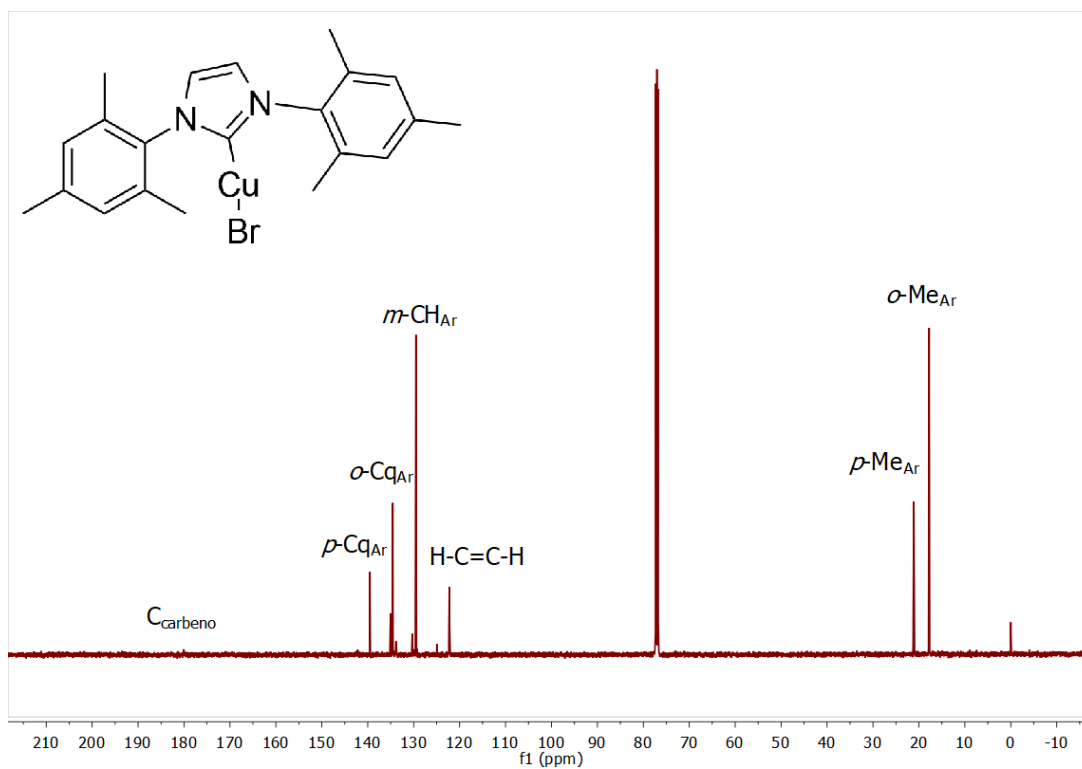


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (125 MHz) de  $[\text{Cu}_3(\text{L}_{10})_3]$  en  $\text{CDCl}_3$

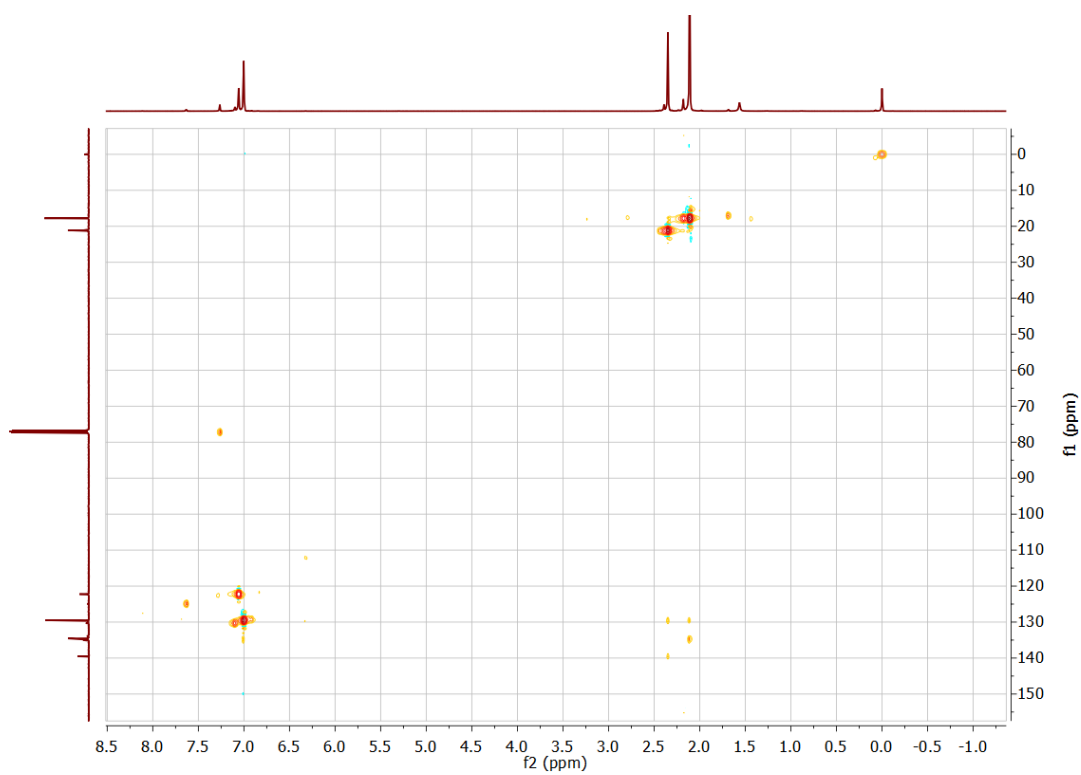


Espectros de experimentos bidimensionales de RMN (HSQC-HMBC-COSY-NOESY)

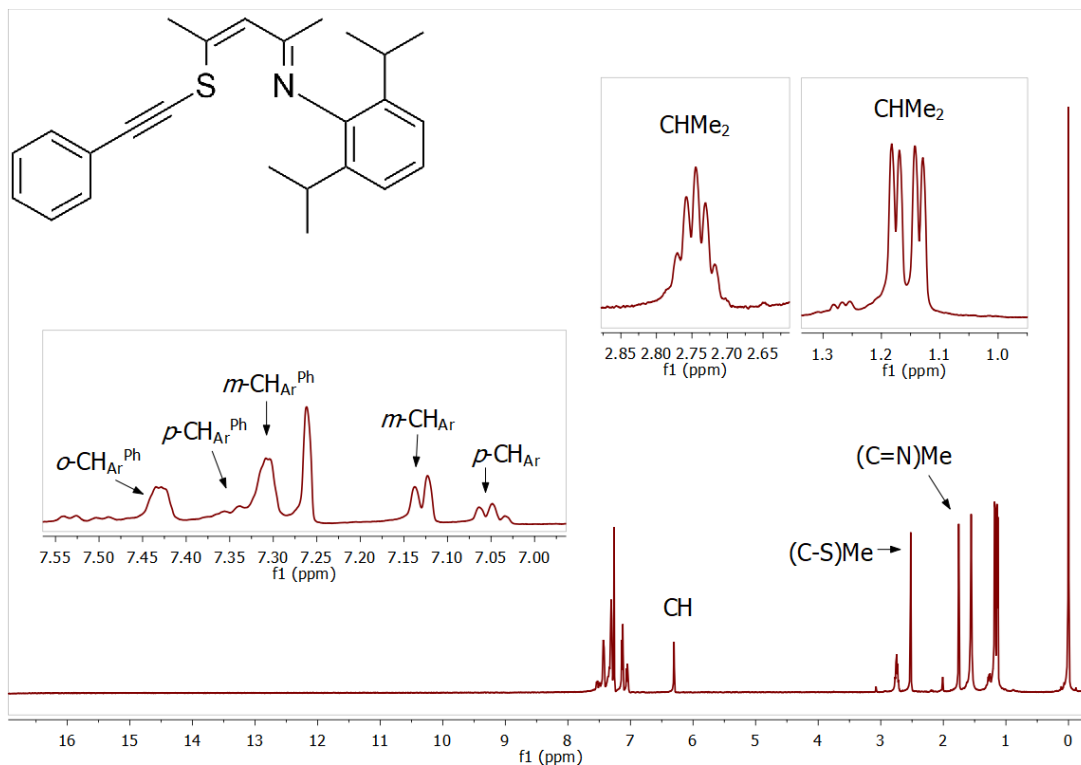
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz) de IMes-Cu-Br en CDCl<sub>3</sub>



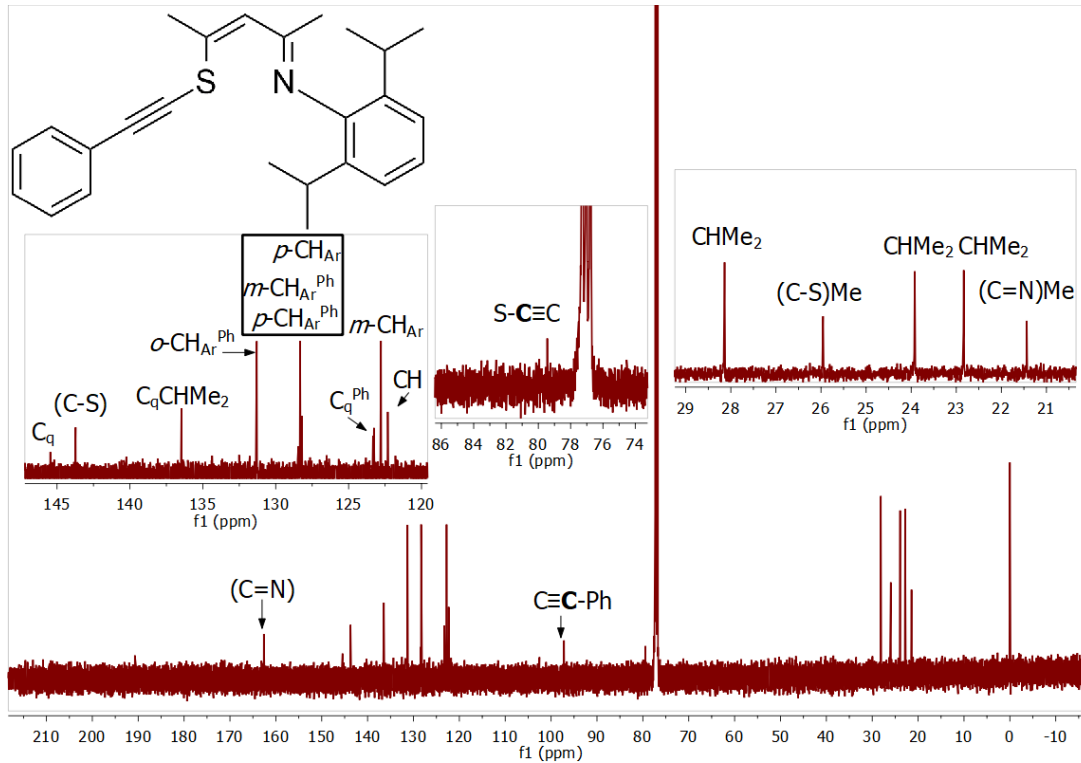
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (125 MHz) de IMes-Cu-Br en  $\text{CDCl}_3$



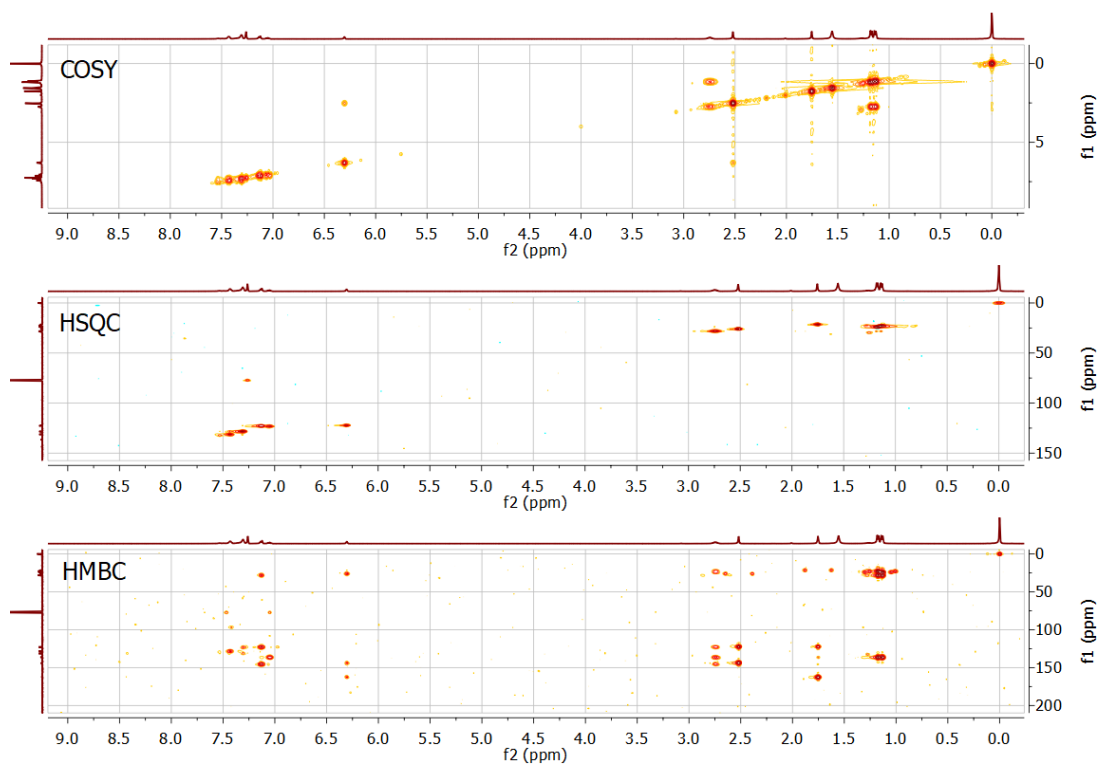
Espectros de experimento bidimensional de RMN (HSQC)



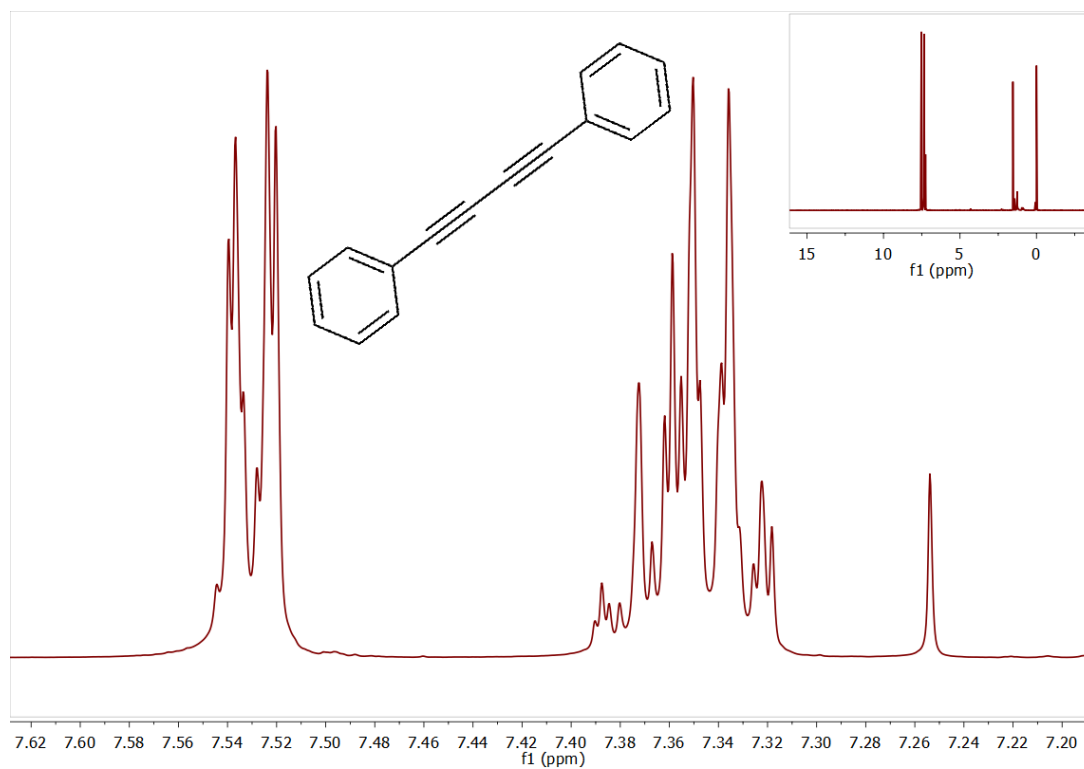
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz) de compuesto SacNac Alquino en  $\text{CDCl}_3$



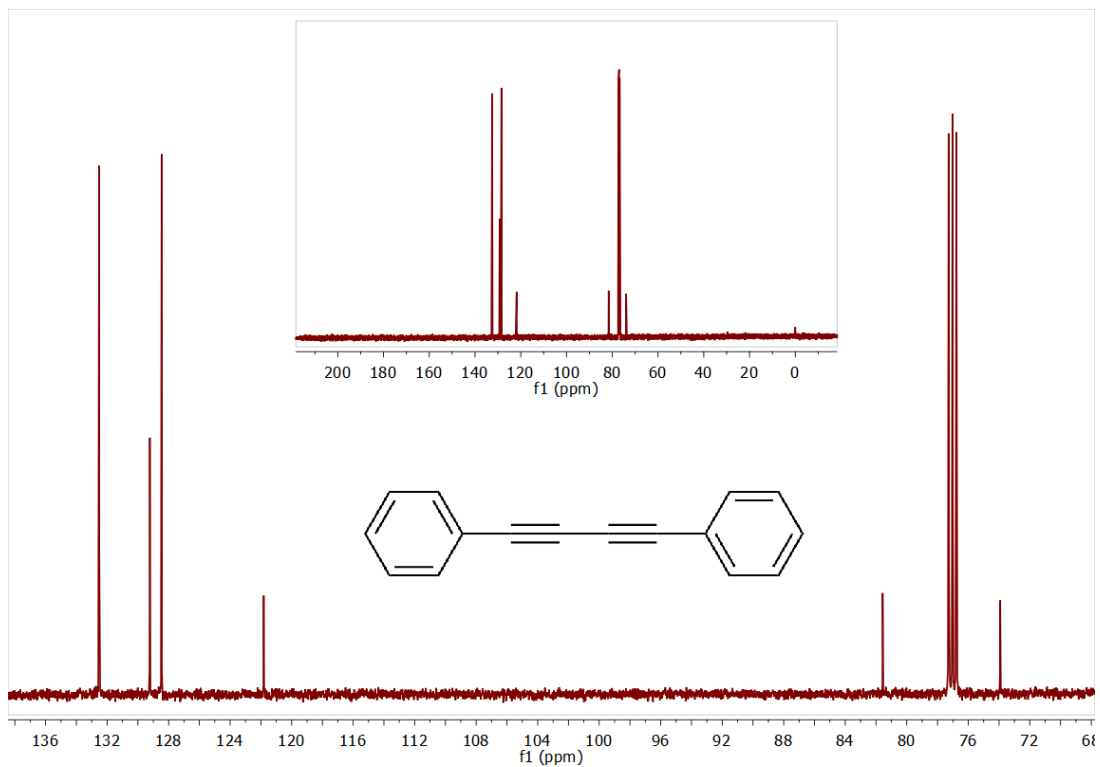
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (125 MHz) de compuesto SacNac Alquino en  $\text{CDCl}_3$



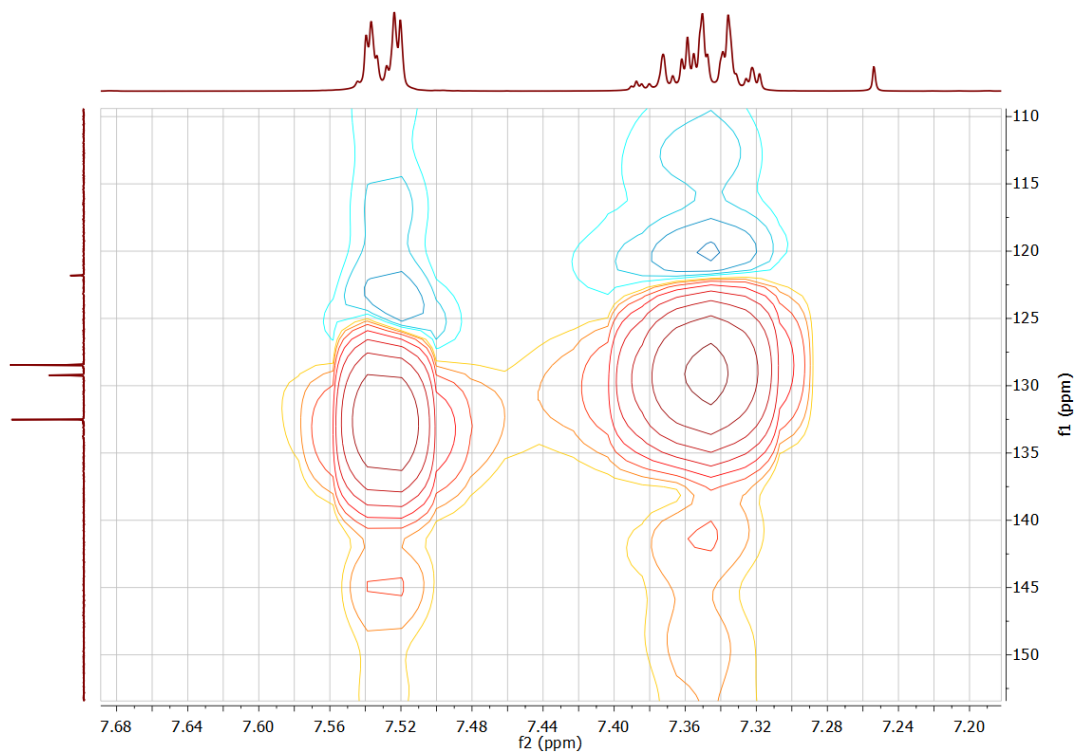
Espectros de experimentos bidimensionales de RMN (HSQC-HMBC-COSY)



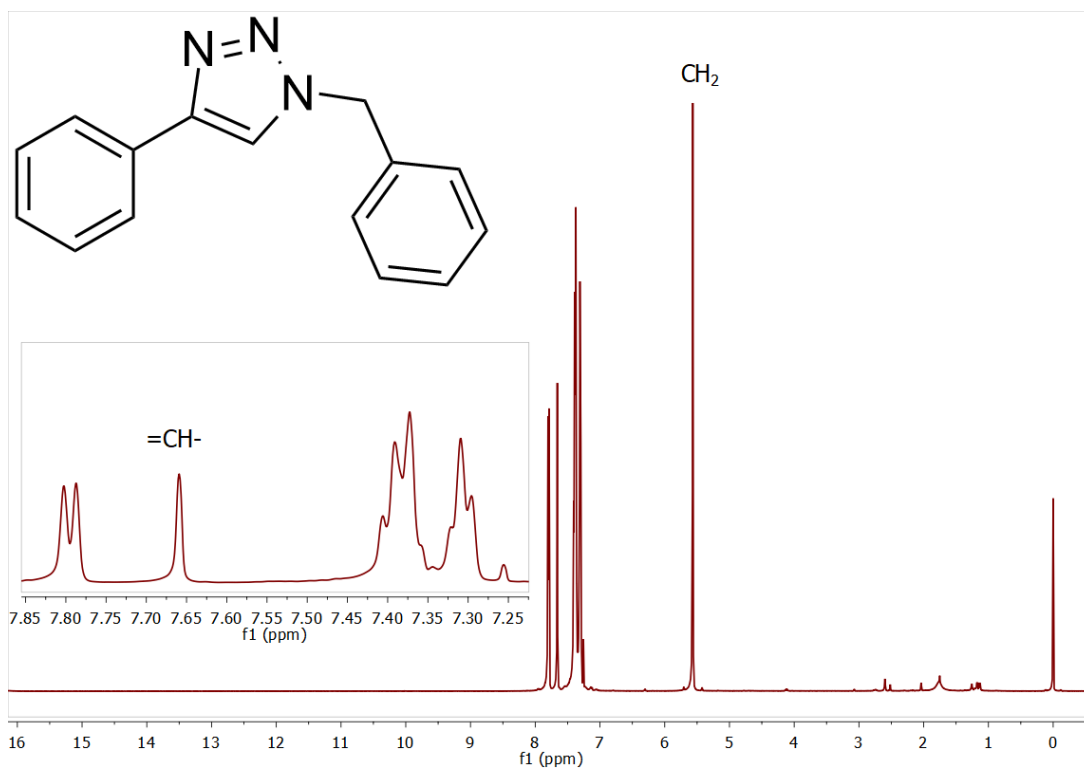
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz) de 1,4-difenilbuta-1,3-diino en  $\text{CDCl}_3$



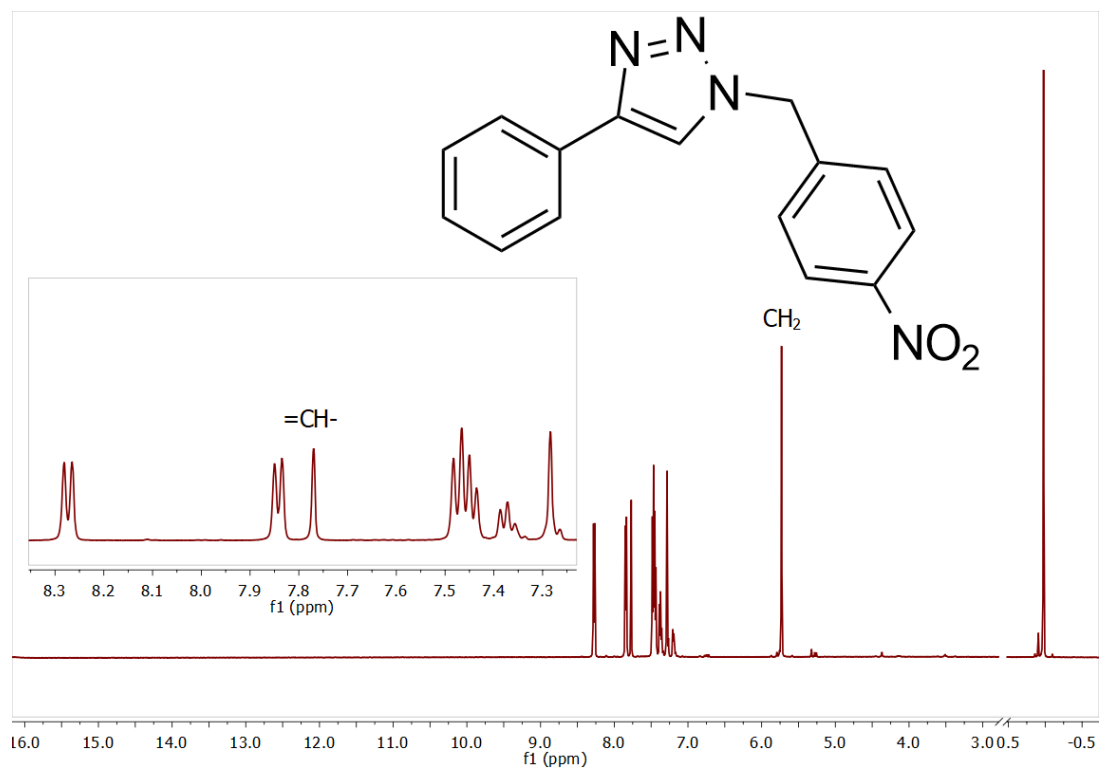
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (125 MHz) de 1,4-difenilbuta-1,3-diino en  $\text{CDCl}_3$



Espectro de experimento bidimensional de RMN (HSQC)

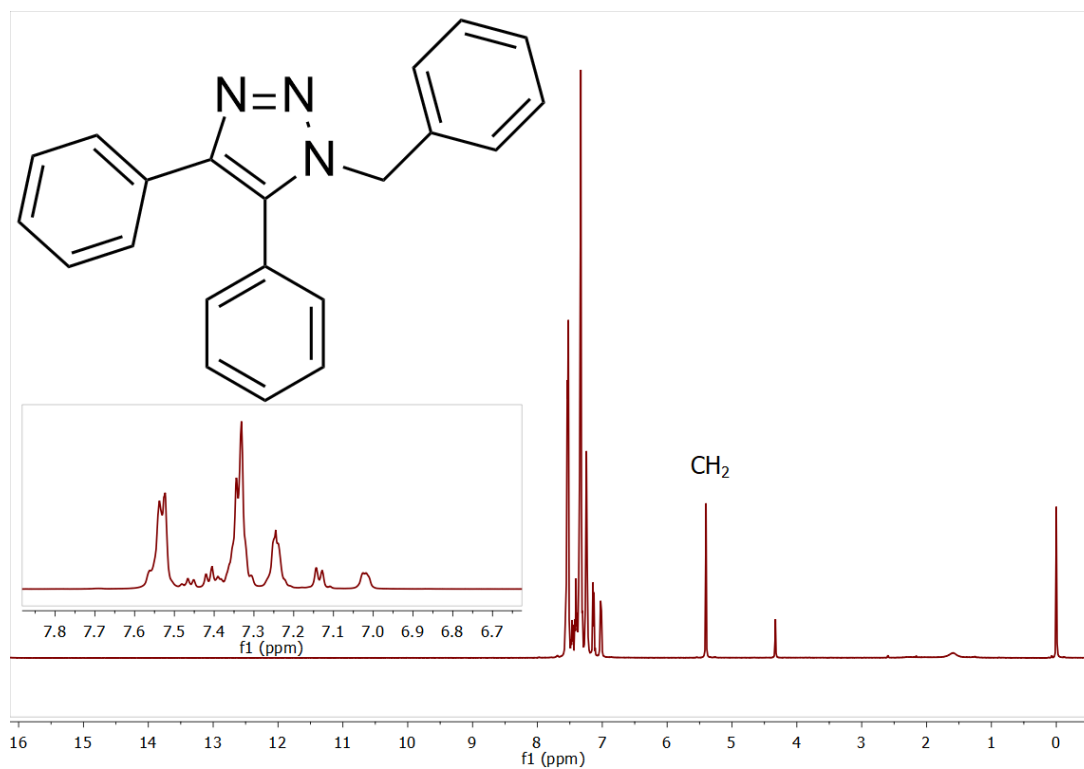


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz) de 1-bencil-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol en  $\text{CDCl}_3$

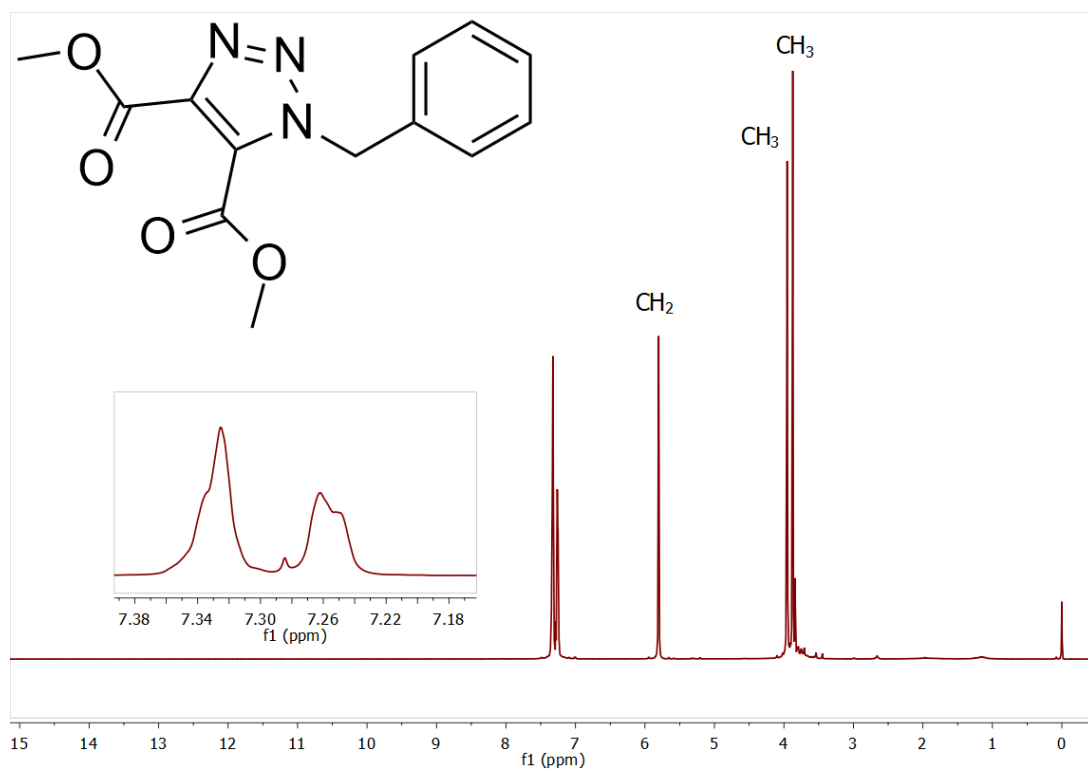


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz) de 1-(4-nitrobenzil)-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol en  $\text{CDCl}_3$



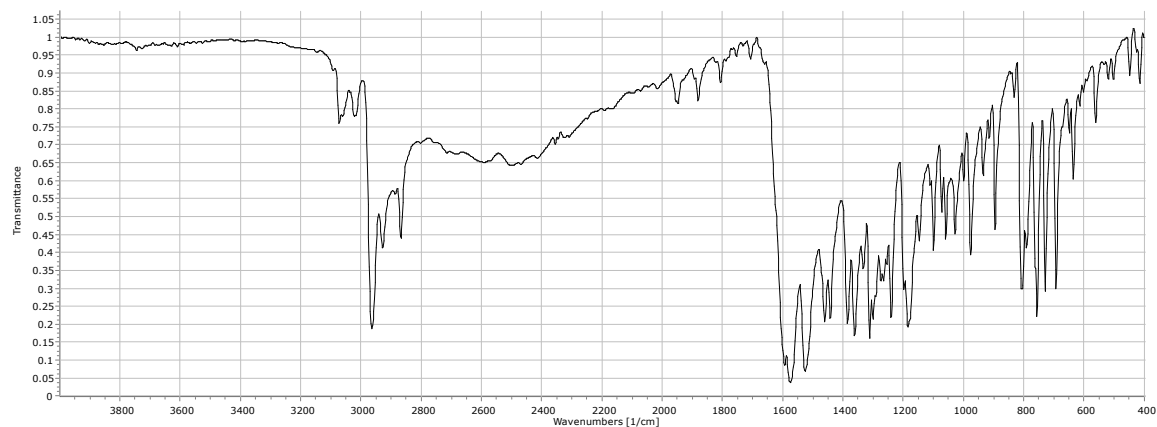


Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz) de 1-bencil-4,5-difenil-1*H*-1,2,3-triazol en CDCl<sub>3</sub>

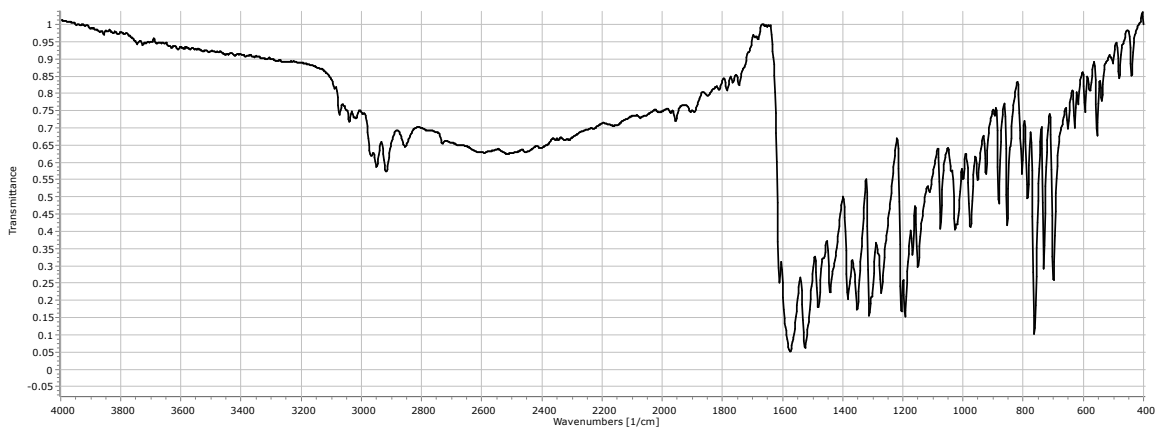


Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz) de Dimetil 1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxilato en CDCl<sub>3</sub>

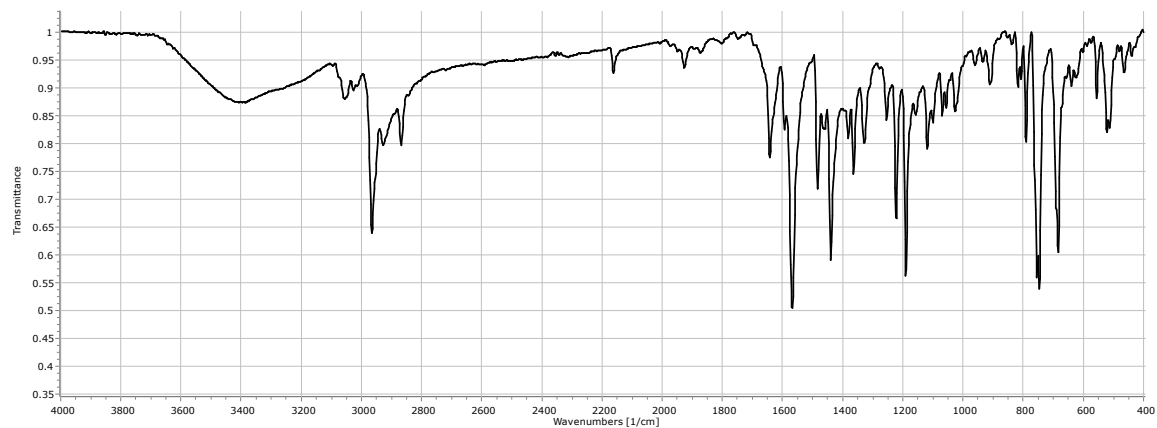
## XIII.2 ESPECTROS IR SELECCIONADOS



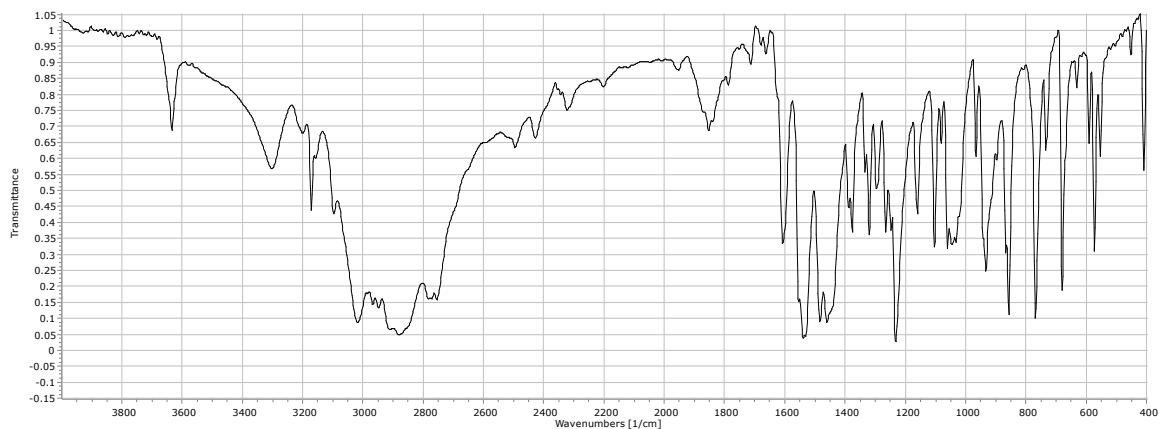
Espectro infrarrojo de ligante L<sub>7</sub>H



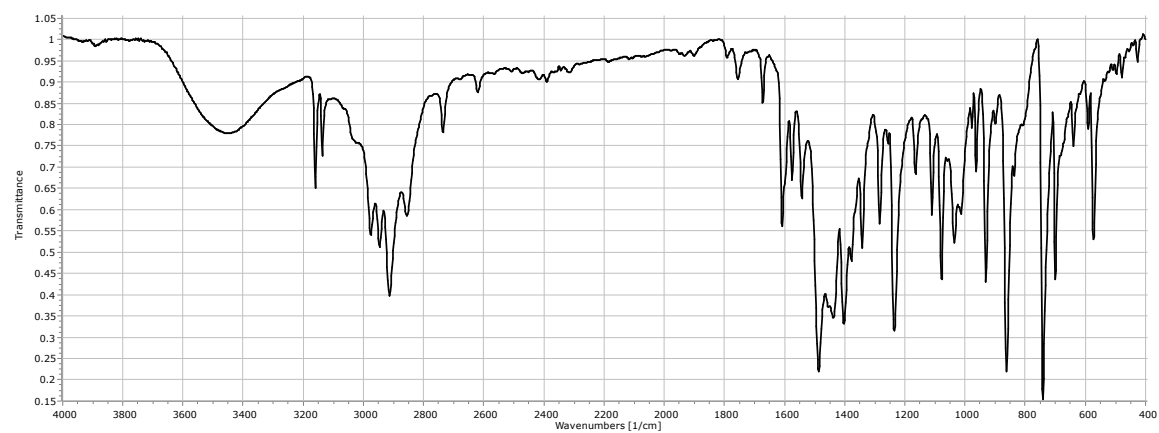
Espectro infrarrojo de ligante L<sub>8</sub>H



Espectro infrarrojo compuesto SacNac Alquino



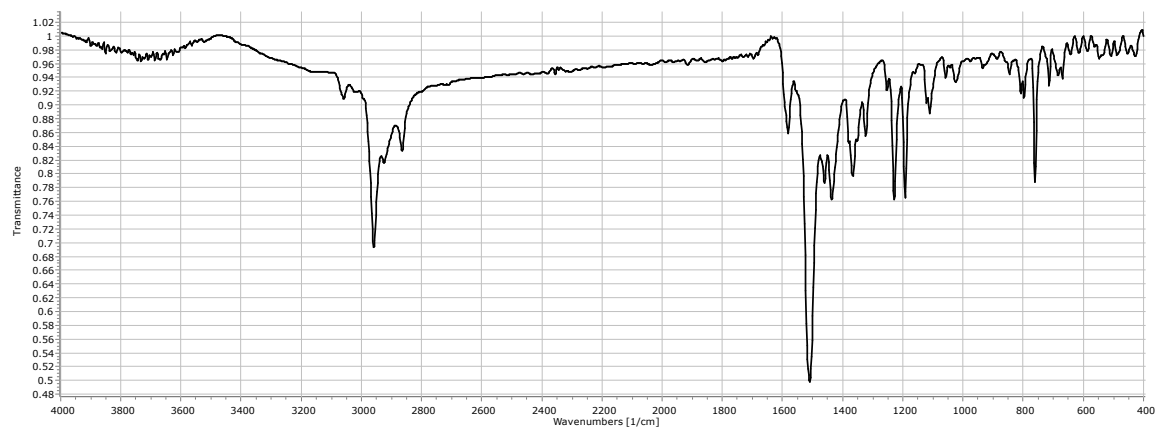
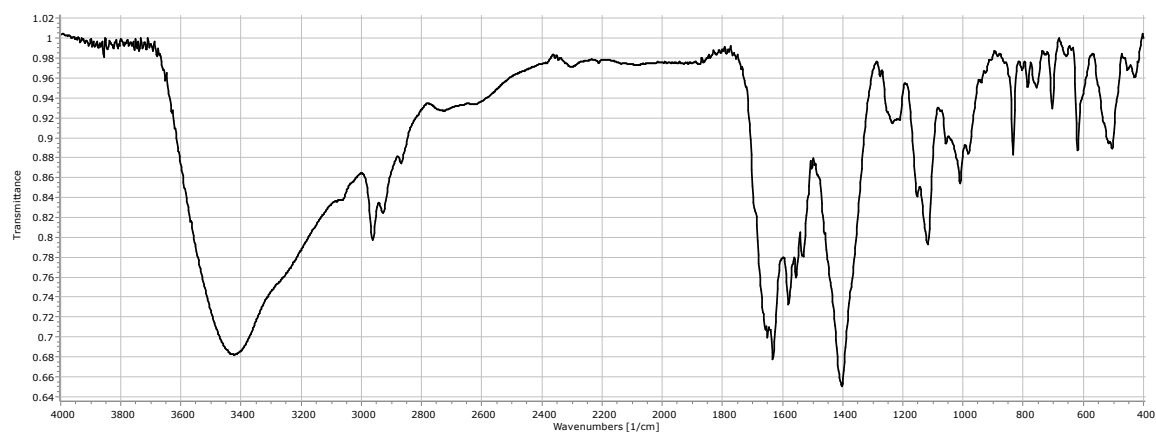
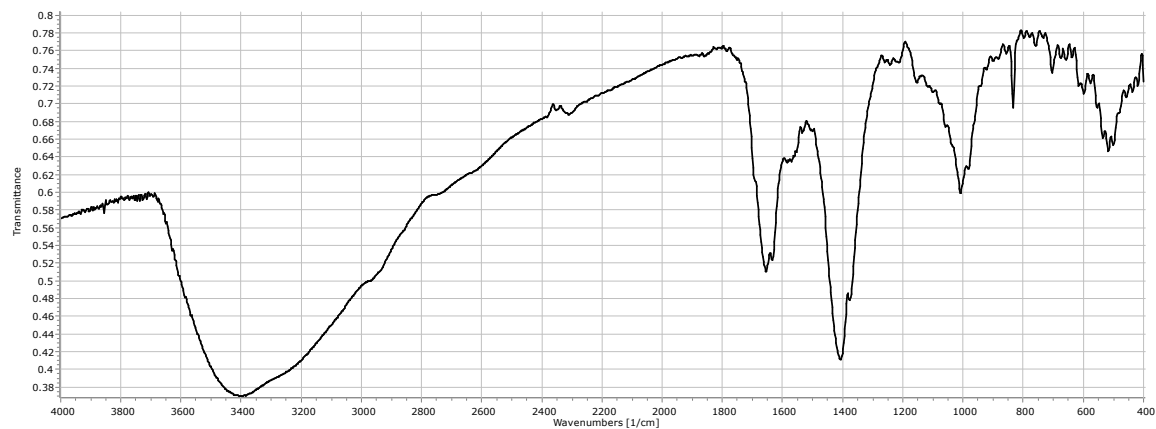
Espectro infrarrojo Sal de imidazolio



Espectro infrarrojo complejo IMes-Cu-Br



Espectro infrarrojo complejo  $[\text{Cu}_3(\text{L}_4)_3]$

Espectro infrarrojo complejo [Cu<sub>3</sub>(L<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]Espectro infrarrojo residuo orgánico resultado reacción L<sub>7</sub>H + CuBrEspectro infrarrojo residuo orgánico resultado reacción L<sub>8</sub>H + CuBr

### XIII.3 DISTANCIAS Y ÁNGULOS DE LAS ESTRUCTURAS DE RAYOS X

#### XIII.3.1 Ligante L<sub>10</sub>H

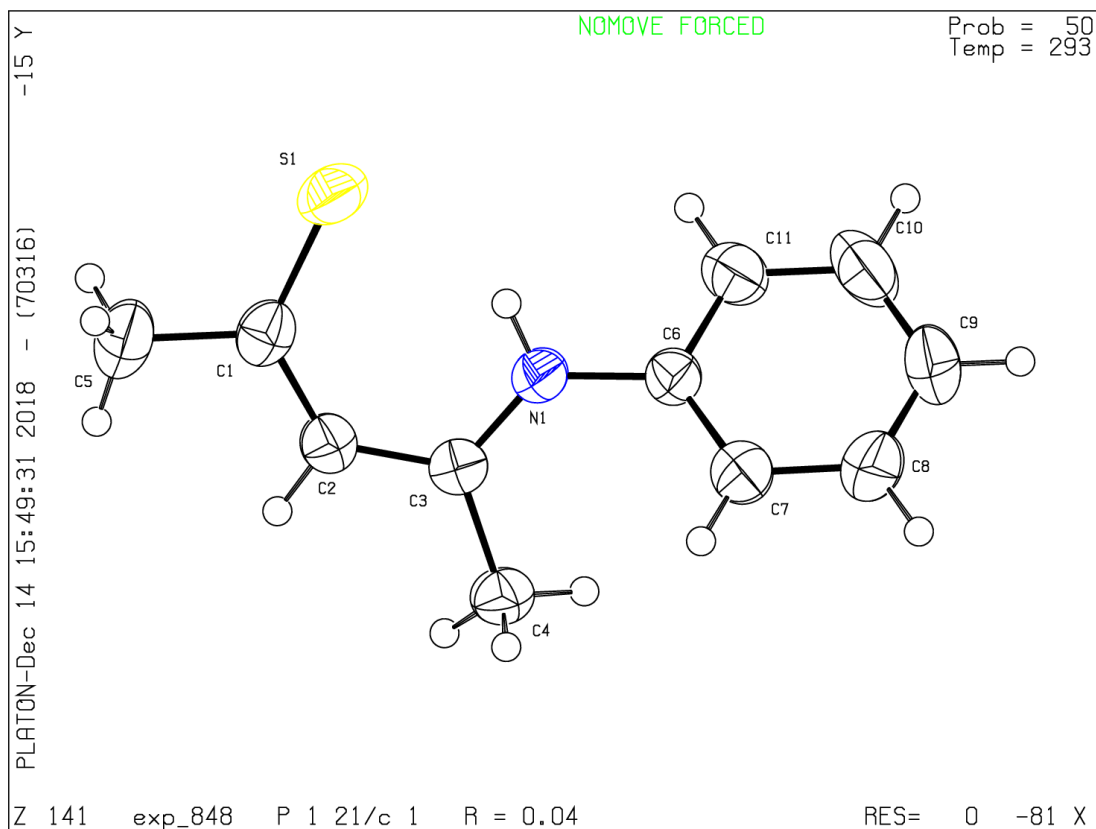


Tabla 1.1: Datos cristalinos y refinamiento de estructura para L<sub>10</sub>H.

<b>Formula empírica</b>	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> NS
<b>Peso molecular</b>	191.28
<b>Temperatura /K</b>	293(2)
<b>Sistema Cristalino</b>	Monoclínico
<b>Grupo espacial</b>	P2 <sub>1</sub> /c
<b>a/Å</b>	8.9130(3)
<b>b/Å</b>	7.1336(2)
<b>c/Å</b>	16.8651(5)
<b>α/°</b>	90.00

$\beta/^\circ$	90.041(3)
$\gamma/^\circ$	90.00
<b>Volumen/Å<sup>3</sup></b>	1072.31(6)
<b>Z</b>	4
$\rho_{\text{calc}}/\text{g}/\text{cm}^3$	1.185
$\mu/\text{mm}^{-1}$	0.256
<b>F(000)</b>	408.0
<b>Tamaño del cristal/mm<sup>3</sup></b>	0.3 × 0.2 × 0.1
<b>Radiación</b>	MoK $\alpha$ ( $\lambda = 0.71073$ )
<b>Rango 2<math>\theta</math> para la adquisición de datos/°</b>	6.64 a 52.74
<b>Rangos de índice</b>	-11 ≤ h ≤ 11, -8 ≤ k ≤ 8, -21 ≤ l ≤ 21
<b>Reflexiones acumuladas</b>	27575
<b>Reflexiones independientes</b>	2186 [ $R_{\text{int}} = 0.0274$ , $R_{\text{sigma}} = 0.0114$ ]
<b>Datos/Restricciones/Parámetros</b>	2186/0/120
<b>Bondad de ajuste F<sup>2</sup></b>	1.120
<b>Indices finales R [<math>I \geq 2\sigma(I)</math>]</b>	$R_1 = 0.0406$ , $wR_2 = 0.1044$
<b>Indices finales R [Todos los datos]</b>	$R_1 = 0.0435$ , $wR_2 = 0.1060$
<b>Difracción máxima <i>peak/hole</i> / e Å<sup>-3</sup></b>	0.26/-0.21

Tabla 1.2: Longitudes de enlace para L<sub>10</sub>H.

Átomo	Átomo	Longitud/Å		Átomo	Átomo	Longitud/Å
S1	C1	1.6846(19)		C2	C1	1.390(2)
N1	C3	1.3259(19)		C1	C5	1.508(2)
N1	C6	1.4171(19)		C11	C10	1.376(3)
C3	C2	1.401(2)		C7	C8	1.387(3)
C3	C4	1.496(2)		C8	C9	1.367(3)
C6	C11	1.375(2)		C9	C10	1.357(3)
C6	C7	1.375(2)				

Tabla 1.3: Ángulos de enlace para L<sub>10</sub>H.

Átomo	Átomo	Átomo	Ángulo/°	Átomo	Átomo	Átomo	Ángulo/°
C3	N1	C6	130.42(13)	C2	C1	S1	126.41(13)
N1	C3	C2	120.36(14)	C2	C1	C5	116.72(17)
N1	C3	C4	121.01(14)	C5	C1	S1	116.86(14)
C2	C3	C4	118.63(14)	C6	C11	C10	120.07(18)
C11	C6	N1	117.57(15)	C6	C7	C8	119.47(18)
C7	C6	N1	122.84(15)	C9	C8	C7	120.6(2)
C7	C6	C11	119.51(16)	C10	C9	C8	119.49(19)
C1	C2	C3	129.09(16)	C9	C10	C11	120.8(2)

### XIII.3.2 Compuesto orgánico

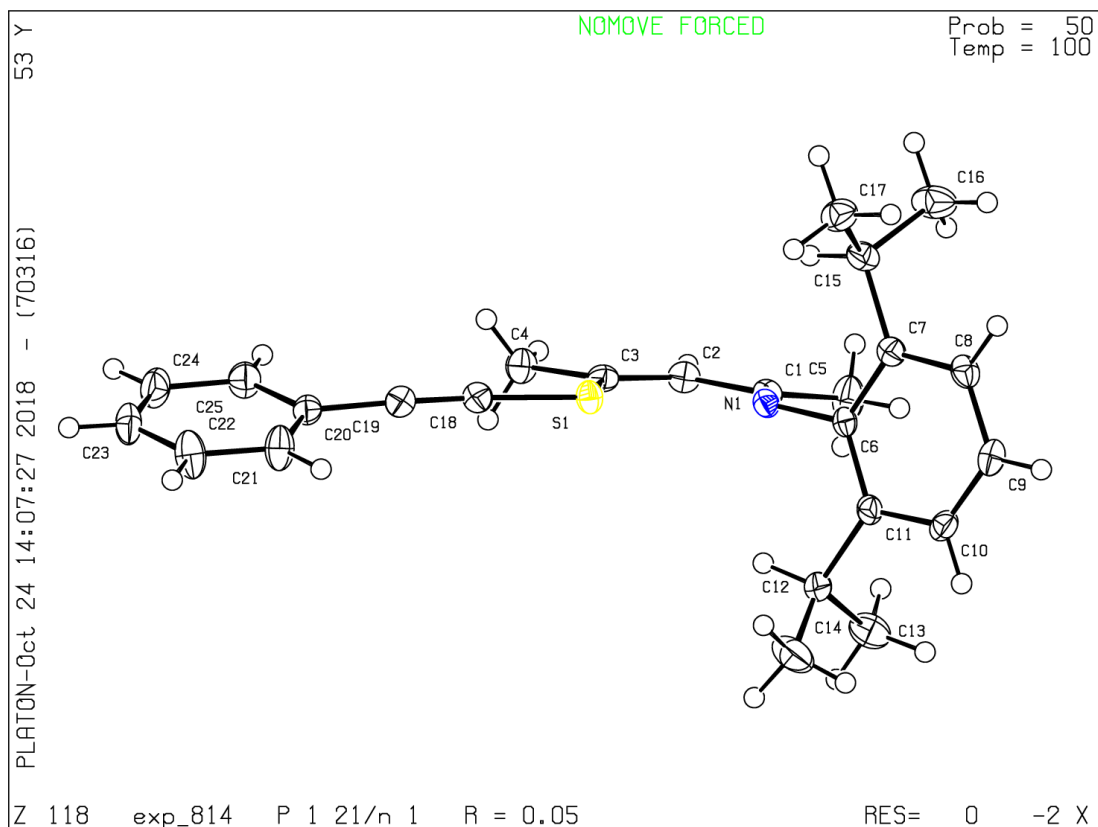


Tabla 2: Datos cristalinos y refinamiento de estructura para compuesto orgánico.

<b>Formula empírica</b>	C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> NS
<b>Peso molecular</b>	375.55
<b>Temperatura /K</b>	100.01(10)
<b>Sistema Cristalino</b>	Monoclínico
<b>Grupo espacial</b>	P2 <sub>1</sub> /n
<b>a/Å</b>	11.1822(8)
<b>b/Å</b>	14.8297(12)
<b>c/Å</b>	12.9412(9)
<b>α/°</b>	90.00
<b>β/°</b>	91.713(7)
<b>γ/°</b>	90.00



<b>Volumen/Å<sup>3</sup></b>	2145.1(3)
<b>Z</b>	4
<b><math>\rho_{\text{calc}}/\text{cm}^3</math></b>	1.163
<b><math>\mu/\text{mm}^{-1}</math></b>	0.160
<b>F(000)</b>	808.0
<b>Tamaño del cristal/mm<sup>3</sup></b>	0.2 × 0.1 × 0.1
<b>Radiación</b>	MoK $\alpha$ ( $\lambda = 0.71073$ )
<b>Rango 2<math>\theta</math> para la adquisición de datos/°</b>	6.88 a 52.74
<b>Rangos de índice</b>	-8 ≤ h ≤ 13, -18 ≤ k ≤ 12, -16 ≤ l ≤ 16
<b>Reflexiones acumuladas</b>	9333
<b>Reflexiones independientes</b>	4368 [ $R_{\text{int}} = 0.0242$ , $R_{\text{sigma}} = 0.0436$ ]
<b>Datos/Restricciones/Parámetros</b>	4368/0/250
<b>Bondad de ajuste F<sup>2</sup></b>	1.058
<b>Índices finales R [<math> I  \geq 2\sigma(I)</math>]</b>	$R_1 = 0.0490$ , $wR_2 = 0.1122$
<b>Índices finales R [Todos los datos]</b>	$R_1 = 0.0631$ , $wR_2 = 0.1204$
<b>Difracción máxima <i>peak/hole</i> / e Å<sup>-3</sup></b>	0.96/-0.29

Tabla 2.2: Longitudes de enlace para compuesto orgánico

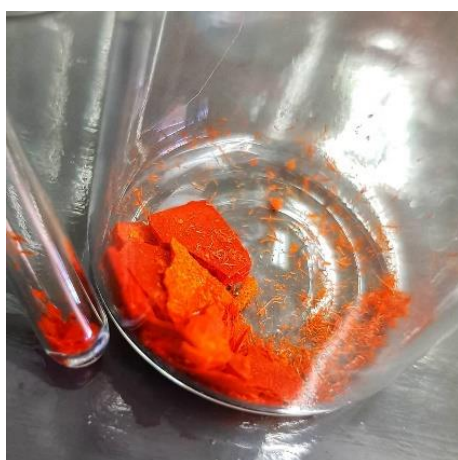
Átomo	Átomo	Longitud/Å		Átomo	Átomo	Longitud/Å
S1	C18	1.701(2)		C19	C20	1.442(3)
S1	C3	1.771(2)		C8	C9	1.381(3)
C18	C19	1.198(3)		C21	C22	1.383(3)
C7	C6	1.407(3)		C21	C20	1.387(3)
C7	C8	1.397(3)		C15	C17	1.531(3)
C7	C15	1.519(3)		C15	C16	1.527(3)
N1	C6	1.432(2)		C9	C10	1.380(3)

N1	C1	1.286(2)		C1	C5	1.498(3)
C2	C3	1.338(3)		C25	C20	1.391(3)
C2	C1	1.464(3)		C25	C24	1.387(3)
C6	C11	1.403(3)		C12	C14	1.522(3)
C3	C4	1.501(3)		C12	C13	1.523(3)
C11	C10	1.392(3)		C23	C22	1.373(3)
C11	C12	1.525(3)		C23	C24	1.377(3)


Tabla 1.3: Ángulos de enlace para compuesto orgánico

Átomo	Átomo	Átomo	Ángulo/°	Átomo	Átomo	Átomo	Ángulo/°
C18	S1	C3	101.11(10)	C7	C15	C17	110.43(17)
C19	C18	S1	171.66(19)	C7	C15	C16	111.37(18)
C6	C7	C15	122.06(17)	C16	C15	C17	110.75(17)
C8	C7	C6	118.03(18)	C10	C9	C8	119.47(19)
C8	C7	C15	119.91(17)	N1	C1	C2	118.10(18)
C1	N1	C6	121.41(16)	N1	C1	C5	125.71(18)
C3	C2	C1	127.10(18)	C2	C1	C5	116.19(17)
C7	C6	N1	118.91(17)	C24	C25	C20	119.9(2)
C11	C6	C7	121.08(18)	C9	C10	C11	121.60(19)
C11	C6	N1	119.73(16)	C14	C12	C11	111.73(19)
C2	C3	S1	119.98(15)	C14	C12	C13	110.15(19)
C2	C3	C4	122.03(18)	C13	C12	C11	111.02(17)
C4	C3	S1	117.98(15)	C22	C23	C24	119.7(2)
C6	C11	C12	121.54(17)	C23	C22	C21	120.7(2)
C10	C11	C6	118.29(17)	C21	C20	C19	119.75(19)
C10	C11	C12	120.17(18)	C21	C20	C25	119.30(19)
C18	C19	C20	177.5(2)	C25	C20	C19	120.96(19)
C9	C8	C7	121.48(18)	C23	C24	C25	120.3(2)
C22	C21	C20	120.0(2)				

### XIII.4 FOTOGRAFÍAS DEL DESARROLLO EXPERIMENTAL



Fotografías tomadas durante el desarrollo experimental por Jorge Alejandro Solís durante el periodo 2017-2018 en el laboratorio antiguo CiQui perteneciente al Departamento de Química de la División de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Guanajuato, Guanajuato, México.



---

Jorge Alejandro Solís Portillo

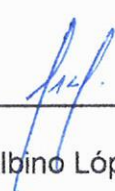
**Tesista**



---

M.A. Diana Elizabeth Piragel Cifuentes

**Asesor interno de Tesis**



---

Dr. Jorge Albino López Jiménez

**Asesor externo de Tesis**



---

M.Sc. Bessie Evelyn Oliva Hernández

**Directora de Escuela de Química**



---

M.A. Pablo Ernesto Oliva Soto

**Decano de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia**

