

Diseño y Análisis desde la Química Verde. Reacciones de α -funcionalización de Cetonas con Complejos Metálicos con Ligandos Naturales

Tesis para optar el grado de Doctor en Ciencias Químicas

Claudio Ricardo Krapacher



Universidad
Nacional
de Córdoba



Directora: Dra. Laura Isabel Rossi

Comisión evaluadora:

Dr. Alejandro Granados (UNC)

Dr. Gerardo Argüello (UNC)

Dra. María Rosa Mazzieri (UNC)

Dra. Alejandra Suarez (UNR)

Lugar de realización: Universidad Nacional de Córdoba, Facultad de Ciencias Químicas Departamento de Química Orgánica. INFIQC-UNC.

Takk...

Agradecimientos

A quienes me alentaron, enseñaron, contuvieron y acompañaron en estos años. A quienes me defendieron, a lxs que luchan para que la universidad y la educación pública sigan siendo un derecho y no un servicio. Que siga siendo de calidad y que llegue a todxs. Al compañerismo que hay en Orgánica entre los becarios y auxiliares. A las que encaran con dedicación nuestras aulas y la de otros espacios, derribando barreras, y sobre todo a lxs que salieron a la calle ante cada atropello a la educación, a la ciencia y la tecnología en esta época retrógrada. A lxs que no dudaron nunca y siempre fueron empáticos con lxs que fueron objeto de las injusticias que ocurrieron en los últimos años, contra nuestro ámbito en particular y la sociedad en su totalidad. A quienes salieron a defender la democracia vulnerada de nuestra UNC en ese fin de año de 2016. A todxs quienes cuidan lo nuestro con el voto y con militancia activa.

A mis estudiantes que me enseñaron mucho, a lxs profes que también. A la ADIUC. A lxs CPA que hicieron mil análisis y siempre estuvieron dispuestos a ayudar a resolver cualquier problema. A lxs TAS atentísimos en secretarías, en especial posgrado, como en el área centralizada de trabajos prácticos.

Particularmente, a la Dra. Alexandra Elbakyan por valiente y solidaria. A Pía Rossato por ser una gran maestra. A la Dra. Mary Kirchoff de la ACS por la beca para la Summer School on Green Chemistry y la estadía en Golden.

A la flía, amigos, el fútbol de los miércoles, a lxs cómplices y tantísimxs hermanxs nuevxs que hice en estos cinco años.

Gracias!

Índice

I.	Resumen	I
II.	Abstract	III
III.	Abreviaturas, símbolos y acrónimos	V
1.	Introducción	1
1.1.	Generalidades	1
1.2.	La química de coordinación	1
1.3.	La síntesis orgánica	6
1.4.	La Química Verde	9
1.5.	Objetivos	15
1.5.1.	Generales	15
1.5.2.	Específicos	15
1.6.	Referencias	16
2.	Síntesis y caracterización de complejos de sales de Cu, Fe, Mn y Zn con macromoléculas de origen natural como ligandos	21
2.1.	Objetivos	21
2.2.	Introducción	21
2.3.	Resultados y discusión	22
2.3.1.	Técnicas de análisis	23
2.3.1.1.	Espectroscopia de infrarrojo	24
2.3.1.2.	Espectroscopia ultravioleta-visible	25
2.3.1.3.	Espectroscopia de resonancia paramagnética electrónica	27
2.3.1.4.	Termogravimetría	30
2.3.2.	Complejos de almidón	32
2.3.2.1.	Cobre (II)	33
2.3.2.2.	Hierro (II)	40
2.3.2.3.	Hierro (III)	43
2.3.2.4.	Manganeso (II)	47
2.3.2.5.	Zinc (II)	50
2.3.2.6.	Generalidades de complejos de almidón	52
2.3.3.	Complejos de Quitosán	58
2.3.3.1.	Cobre (II)	58

2.3.3.2.	Hierro (II)	64
2.3.3.3.	Hierro (III)	66
2.3.3.4.	Manganeso (II)	68
2.3.3.5.	Zinc (II)	71
2.3.3.6.	Generalidades de complejos de quitosán	73
2.3.4.	Ampliación de análisis: complejos de cobre y ciclodextrinas nativas	80
2.4.	Análisis por métricas de la Química Verde	83
2.5.	Conclusiones	87
2.6.	Parte Experimental	88
2.6.1.	Metodologías analíticas	88
2.6.2.	Simulaciones de espectros de EPR	88
2.6.3.	Materiales	90
2.6.4.	Reacción de formación de complejos	90
2.7.	Referencias	91
3.	Bromaciones	97
3.1.	Objetivos	97
3.2.	Introducción	97
3.3.	Resultados y discusión	99
3.3.1.	Reacciones de bromación en sistema de reflujo	101
3.3.2.	Reacciones de bromación asistidas por ultrasonido	105
3.3.3.	Conclusiones parciales	112
3.4.	Análisis de enantioselectividad	112
3.5.	Análisis por métricas de la Química Verde	113
3.5.1.	Sistema clásico de reflujo	114
3.5.2.	Sistema alternativo asistido con ultrasonido	117
3.5.3.	Conclusiones parciales	122
3.6.	Conclusiones	123
3.7.	Parte Experimental	125
3.7.1.	Métodos analíticos	125
3.7.2.	Materiales	125
3.7.3.	Reacciones en sistema de reflujo	126
3.7.4.	Reacciones asistidas con ultrasonido	126
3.7.5.	Modificaciones de propiofenonas	126

	3.7.5.1.	Metilaciones	126
	3.7.5.2.	Acetilaciones	127
	3.8.	Referencias	128
4.		Aminaciones OnePot	133
	4.1.	Objetivos	133
	4.2.	Introducción	133
	4.3.	Resultados y discusión	135
	4.3.1.	Búsqueda de condiciones	137
	4.3.2.	Alcances	139
	4.3.2.1.	Aminaciones de propiofenona con diferentes aminas secundarias	139
	4.3.2.2.	Aminaciones de cetonas con morfolina	142
	4.3.3.	Conclusiones parciales	145
	4.4.	Análisis por métricas de la Química Verde	146
	4.4.1.	Optimización de condiciones	146
	4.4.2.	Aminaciones con diferentes reactivos	148
	4.4.3.	Conclusiones parciales	150
	4.5.	Conclusiones	150
	4.6.	Parte Experimental	151
	4.6.1.	Metodologías analíticas	151
	4.6.2.	Materiales	152
	4.6.3.	Síntesis de α -cetoaminas	152
	4.7.	Referencias	153
5.		Conclusiones	157
6.		Proyecciones	161
7.		Anexo I: caracterización de compuestos orgánicos	163
	7.1.	Propiofenona	163
	7.2.	2-hidroxipropiofenona	164
	7.3.	2-metoxipropiofenona	165
	7.4.	2-acetilpropiofenona	166
	7.5.	4-hidroxipropiofenona	167
	7.6.	4-metoxipropiofenona	168
	7.7.	4-acetilpropiofenona	169
	7.8.	α -bromopropiofenona	170

7.9.	α -dibromopropiofenona	171
7.10.	3-bromopropiofenona	172
7.11.	α -bromo-2-hidroxiopropiofenona	173
7.12.	α -bromo-2-metoxiopropiofenona	174
7.13.	α -bromo-2-acetilpropiofenona	175
7.14.	α -bromo-4-hidroxiopropiofenona	176
7.15.	3-bromo-4-hidroxiopropiofenona	177
7.16.	α -bromo-4-metoxiopropiofenona	178
7.17.	α -bromo-4-actilpropiofenona	179
7.18.	α -morfolinopropiofenona	180
7.19.	α -piperidinopropiofenona	181
7.20.	α -di-n-butilaminopropiofenona	182
7.21.	3-morfolino-2-butanona	183
8.	Anexo II: cálculo de métricas de la Química Verde	185
8.1.	Síntesis de complejos	185
8.2.	Bromaciones	188
	8.2.1. Sistema de reflujo	188
	8.2.2. Sistema de ultrasonido	192
8.3.	Aminaciones	196
8.4.	Bibliografía	202

I. Resumen

En esta tesis doctoral se abordaron diferentes temáticas tales como la síntesis de compuestos de coordinación, síntesis orgánica y química verde. El eje principal es el aporte al conocimiento científico general de las distintas áreas de la química. Pero también este manuscrito tiene como intención ser una guía útil, para que quien la lea pueda incorporar cómo hacer y analizar química desde un punto de vista ecológico, ambientalista y sustentable.

Como planteo inicial, se sintetizaron veintisiete nuevos complejos de metales de transición con ligandos de origen natural. Los rendimientos obtenidos fueron altos, mayores al 90%. La selección de los metales fue considerando que sean de la primera serie del bloque *d* y por la abundancia de ellos en la corteza terrestre como sales. Por otro lado, como ligandos se utilizaron almidón, quitosán y ciclodextrinas. La selección de estas macromoléculas fue en pos de revalorizar materiales provenientes de biomasa.

Los complejos se caracterizaron con técnicas como IR, UV-Vis RD, TGA y en algunos casos con EPR. La selección de técnicas fue acorde a no modificar el estado de las muestras para no alterar la identidad de los sólidos. En los casos particulares de los complejos de Cu, se pudieron proponer estructuras octaédricas con efecto Jahn-Teller y en algunos casos particulares octaédricas con distorsión *cis*. El resto de los complejos fueron caracterizados y se propusieron estructuras principalmente por los análisis de UV-Vis RD y cuando fue posible mediante diagramas de Tanabe-Sugano.

Los compuestos de coordinación sintetizados se utilizaron en una primera instancia como reactivos bromantes. Esto se realizó considerando estudios previos en el grupo de investigación, donde ya se habían realizado pruebas con una amplia variedad de sales libres y formando complejos con CDs. Los complejos de Cu^{2+} , Fe^{2+} y Fe^{3+} fueron los que demostraron capacidad bromante sobre propiofenona y derivados.

El sistema desarrollado para realizar estas reacciones fue un diseño alternativo con condiciones suaves. Se usó un baño termostatzado con ultrasonido, se usó acetato de etilo como solvente y la fuente de bromo se empleó con sólo 20% de exceso. Esto último es de destacar considerando que en bibliografía se suele emplear de 2 equivalentes o más para reacciones similares.

En general con el sistema asistido por ultrasonido y los complejos de cobre se lograron sintetizar α bromo propiofenonas con buenos rendimientos. Con el uso de

distintos complejos frente a 4-hidroxiopropiofenona se pudo generar un sistema quimioselectivo logrando generar 3-bromo-4-hidroxiopropiofenona en una relación 7:1 respecto α -bromo-4-hidroxiopropiofenona y con rendimientos moderados a altos. Se pudo lograr la reacción de α bromación para 2-acetilpropiofenona con rendimientos moderados pero logrando que no se produzcan impurezas y descomposiciones como con la sal libre.

En otra etapa los complejos de Cu^{2+} se utilizaron como catalizadores en un sistema *one-pot* para la síntesis de α -aminocetonas. La capacidad catalítica del complejo de αCDCuBr_2 con la presencia de O_2 es muy interesante ya que permite sintetizar α -morfolinpropiofenona con un rendimiento aislado del 80%. También con evidencia experimental habría un potencial en expandir la metodología hacia la α -aminación de cetonas alifáticas tanto como aril-alquil cetonas.

Todas las áreas abordadas en esta tesis fueron enfocadas desde los lineamientos y principios de la Química Verde. Esto está presente en los diseños de los experimentos. Por otra parte también se analizó y se evaluó el diseño mediante *green metrics*. La selección estas métricas se hicieron para complementarse entre ellas y poder contemplar en su totalidad todos los aspectos que corresponden a un proceso sustentable. Las métricas elegidas fueron porcentaje efectivo de masa *RME*, intensidad de masa *MI*, economía atómica *AE*, *Ecoscale ES*, potencial de calentamiento global *GWP* y estrella verde *GS*.

II. Abstract

In this doctoral thesis, different topics were discussed, such as the synthesis of coordination compounds, organic synthesis and green chemistry. The main axis is the contribution to general scientific knowledge to the different areas of chemistry. But also this manuscript would to be a useful guide, for those who read can incorporate how to make and analyze chemistry from an ecological, environmental and sustainable point of view.

As an initial proposal, thirty new transition metal complexes were synthesized with ligands of natural origin. The yields obtained were high, greater than 90%. The selection of the metals was considering to be from the first series of block d and by the abundance of them in the earth's crust as salts. On the other hand, starch, chitosan and cyclodextrins were used as ligands. The selection of these macromolecules was in favor of revaluing biomass materials.

The complexes were characterized with techniques such as IR, UV-Vis RD, TGA and in some cases with EPR. The selection of techniques was consistent with not modifying the state of the samples so as not to alter their identity. In the particular cases of Cu^{2+} complexes, it was possible to propose octahedral structures with Jahn-Teller effect and in some particular cases octahedral with *cis* distortion. The rest of the complexes were characterized and structures were proposed mainly by the UV-Vis RD analysis and when possible by Tanabe-Sugano diagrams.

The coordination compounds were used as bromant reagents. This was done considering previous studies in the research team. Before this work, they had already been tested this reaction with a wide variety of free salts and forming complexes with CDs. The complexes of Cu^{2+} , Fe^{2+} and Fe^{3+} were those that demonstrated brominating capacity for propiophenone and derivatives.

The system developed to perform these reactions was an alternative design with mild conditions. A thermostated ultrasound bath was used, ethyl acetate was used as solvent and the source of bromine was used in 20% of excess instead 2 or more equivalents for similar reactions reported in literature as it is usually used.

With the system assisted by ultrasound and the copper complexes, α bromo propiophenones were synthesized with good yields in general. A chemoselective system could be generated using different complexes with 4-hydroxypropiophenone, generating 3-bromo-4-hydroxypropiophenone in a 7: 1 ratio against to α -bromo-4-

hydroxypropiophenone and with moderate to high yields. The α -bromination reaction for 2'-acetylpropiophenone could be achieved with moderate yields, but without no impurities and decompositions.

In another stage, the Cu^{2+} complexes were used as catalysts in a "one-pot" system for the synthesis of α -amino ketones. The catalytic capacity of the $\alpha\text{CD}\text{CuBr}_2$ complex with the presence of O_2 is very interesting since it allows synthesize α -morpholinpropiophenone with an isolated yield of 80%. Also with experimental evidence there would be a potential in expanding the methodology towards α -amination of aliphatic ketones as well as aryl alkyl ketones.

All the areas addressed in this thesis were focused on the guidelines and principles of Green Chemistry. This is present in the designs of the experiments. On the other hand, the green metrics and evaluation was done. The selection of these metrics was done to complement each other and to fully contemplate all the aspects that correspond to a sustainable process. The metrics chosen were RME%, MI, AE, ES, GWP and GS.

III. Abreviaturas, símbolos y acrónimos

AcOEt	acetato de etilo
ACN	acetonitrilo
AE	economía atómica (<i>atom economy</i>)
Alm	almidón
B	constante de Racah
β	índice nefelauxético
<i>bipy</i>	2,2'-bipridina
CD	ciclodextrina
CG	cromatografía gaseosa
Chi	quitosán
COSY	correlación de acoplamiento H-H (<i>correlation spectroscopy</i>)
DCM	diclorometano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DTA	análisis térmico diferencial
Δ_o	desdoblamiento de campo
EM	espectrometría de masas
<i>en</i>	etilendiamina
EPR	espectroscopia de resonancia paramagnética electrónica
ES	eco-escala (<i>ecoscale</i>)
GDE	grupo donador de electrones
GS	estrella verde (<i>green star</i>)
GWP	potencial de calentamiento global (<i>global warming potential</i>)
HMBC	correlación H-C a largo alcance (<i>heteronuclear multiple bond correlation</i>)
HPLC	cromatografía líquida de alta <i>performance</i>
HSQC	correlación H-C a corto alcance (<i>heteronuclear single quantum correlation</i>)
IR	espectroscopia de infrarrojo
IR-FT	espectroscopia de infrarrojo con transformada de Fourier
MI	intensidad de masa (<i>mass intensity</i>)
MOF	redes metalorgánicas (<i>metalorganic frameworks</i>)

$\tilde{\nu}$	número de onda
<i>phen</i>	1,10-fenantrolina
%R	porcentaje de rendimiento
%RME	porcentaje de rendimiento efectivo de masa (<i>reaction mass efficiency</i>)
RMN ¹ H	resonancia magnética nuclear de protones
RMN ¹³ C	resonancia magnética nuclear de carbono
SEAr	sustitución electrofílica aromática
T _{desc}	temperatura de descomposición
T _{d50%}	temperatura de pérdida de 50% de masa
TGA	análisis termogravimétrico
TLC	cromatografía en placa delgada
TMS	tetrametilsilano
Trp	triptofano
σ_p	parámetro de Hammett de sustituyente en <i>para</i>
<i>st</i> NH	estiramiento NH
<i>st</i> OH	estiramiento OH
UV-Vis RD	espectroscopia de ultravioleta-visible de reflectancia difusa

1. Introducción

“Al pasar por la casa de Ammi le contaron lo que había sucedido con la muestra (...) al ser calentada ante el espectroscopio mostró unas brillantes bandas distintas a las de cualquier color conocido del espectro normal, se habló de nuevos elementos, de raras propiedades ópticas, y de todas aquellas cosas que los intrigados hombres de ciencia suelen decir cuando se enfrentan con lo desconocido.”

H.P.Lovecraft. El color que cayó del cielo. 1927.

1.1. Generalidades

En este trabajo de tesis doctoral se conjugan diferentes ramas de la química. En esta ocasión se abordan como temáticas principales la síntesis de nuevos complejos de metales de transición con macromoléculas y su aplicación en reacciones orgánicas. De este modo se integraron la *química de coordinación* con las bases de la *síntesis orgánica*. Este trabajo se planteó en un momento histórico y un ámbito donde las políticas de los países industrializados, la educación sesgada y el avance del capitalismo han dañado gradualmente el planeta,¹ haciendo que una parte de la comunidad científica se plantee las formas de hacer química. Por eso, los conceptos troncales de esta tesis tienen la intención de apoyarse sobre la Química Verde como metodología e incluso ideología.

1.2. La química de coordinación

La química de coordinación se encarga de abordar el estudio de especies denominadas complejos. Estas se componen de un átomo o ión central rodeado de moléculas ricas en electrones llamadas *ligandos*. La posición de estos componentes es de manera ordenada conformando una estructura definida. Estos complejos pueden estar en solución o en estado sólido, depende de la naturaleza de los componentes.

Los átomos centrales suelen ser metales en estado de oxidación (0) o cationes. Los ligandos deben poseer pares de electrones disponibles, y pueden ser especies iónicas o neutras, orgánicas o inorgánicas.² Según la naturaleza de sus componentes, estado de

oxidación del átomo central y la cantidad de ligandos, el complejo adopta distintas geometrías. En la Figura 1.1 se observan algunos ejemplos, donde se muestra al átomo central en gris y la cantidad de vértices determina el *número de coordinación*. Este no necesariamente coincide con el número de ligandos, sino que hace referencia al número de pares de electrones que son donados al átomo central. Por lo tanto, existen ligandos que pueden ocupar un sitio de coordinación, *monodentados*, o más de un sitio, *polidentados*.³

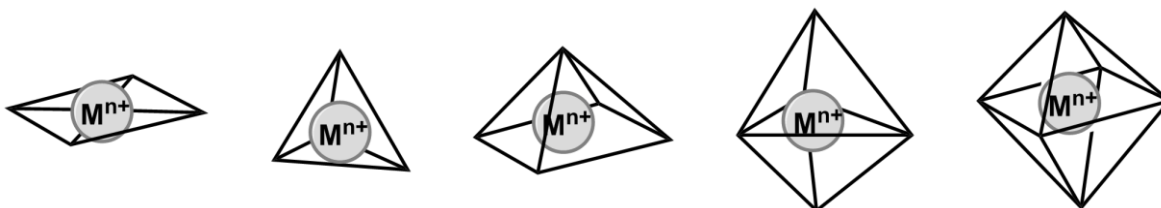


Figura 1.1 – Geometrías de complejos; de izquierda a derecha: cuadrada plana, tetraédrica, piramidal base cuadrada, bipiramidal base triangular y octaédrica.

En la Figura 1.2 se muestran tres ejemplos de ligandos: a) monodentado, b) bidentado y c) polidentado. Este último tiene la particularidad de formar complejos muy estables. Estos se denominan quelatos (de la voz griega *chelos* que significa “garra”).

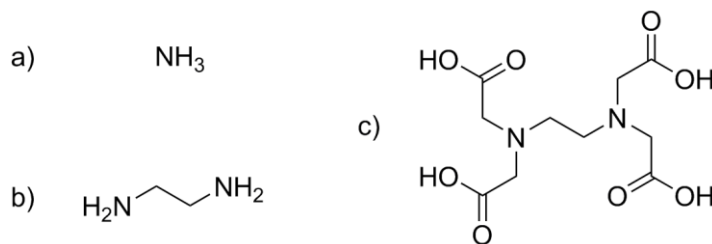


Figura 1.2 – Diferentes ligandos; a) amoníaco, monodentado; b) etilendiamina, bidentado y c) ácido etilendiaminotetraacético, hexadentado.

Las teorías que describen el fenómeno de la formación de estos compuestos han evolucionado a lo largo de la historia. La primera aproximación para explicar la química de coordinación surge de la teoría de valencia. En este caso, se utilizan las hibridaciones de los orbitales *s*, *p*, *d* e incluso *f* del átomo central. La formación de los nuevos orbitales ocurre ante la presencia de ligandos y se completan con los electrones de la última capa de cada especie. Las diferentes hibridaciones se atribuyen a distintas geometrías de los

complejos, que también describen la estequiometría, tal como se muestra en la Tabla 1.1. Por otra parte, la teoría falla dado que si todos los electrones involucrados en las interacciones metal-ligandos estuvieran en dichos orbitales híbridos del átomo central, el metal tendría una carga negativa.⁴

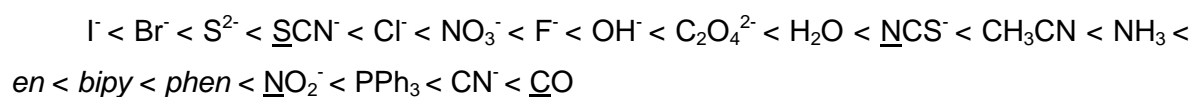
Tabla 1.1 – Hibridaciones de orbitales y geometrías de complejos según teoría de valencia.

Número de coordinación	Disposición de los átomos donores de electrones	Hibridación de orbitales
2	Lineal	sp
3	Trigonal plana	sp^2
4	Tetraédrica	sp^3
4	Cuadrada plana	sp^2d
5	Trigonal bipyramidal	sp^3d
5	Pirámide base cuadrada	sp^3d
6	Octaédrica	sp^3d^2
6	Trigonal prismática	sp^3d^2, sd^6
7	Pentagonal bipyramidal	sp^3d^3
7	Trigonal prismática monocapa	sp^3d^3
8	Cúbica	sp^3d^3f
8	Dodecaedro	sp^3d^4
8	Antiprismática cuadrada	sp^3d^4
9	Trigonal prismática tricapa	sp^3d^6

Ante la inconsistencia antes mencionada, surge la teoría del campo cristalino. Esta plantea que las interacciones que hay entre el átomo central y los ligandos sólo pueden ser iónicas o electroestáticas. También considera que los ligandos son cargas negativas puntuales simplificando el sistema. Su presencia alrededor del metal implica que los orbitales d no pueden estar degenerados y ocurre un desdoblamiento energético. Estos orbitales se ordenan en otros niveles energéticos, según el estado de oxidación del metal y la cantidad de ligandos. Los diferentes desdoblamientos corresponden a distintas geometrías y las configuraciones electrónicas que poseen los electrones de esta última capa determinan las propiedades magnéticas.⁵

Por otra parte la teoría de orbital molecular toma como base a la anterior y explica, por medio de solapamiento de orbitales las interacciones entre ligandos y el átomo central. A diferencia de lo mencionado anteriormente, la interacción metal-ligando ha de tener una componente covalente. Se demostró, mediante espectroscopia de resonancia paramagnética electrónica, que hay electrones de metales que interaccionan, mediante el acoplamiento de espín, con núcleos de ligandos adyacentes. Por lo tanto, hay una deslocalización de electrones entre las dos especies. La teoría de orbital molecular completa lo que la de campo cristalino no permite argumentar, por ejemplo, el gran desdoblamiento de orbitales *d* que se genera en complejos con CO como ligando ^{6,7}

Paralelamente, R. Tsuchida, interpretó datos espectroscópicos de numerosos complejos y pudo determinar la fuerza de los ligandos. El ordenamiento que realizó se denominó serie espectroquímica y se muestra a continuación.⁶



La fuerza del ligando aumenta de izquierda a derecha y, según el caso, se remarca con subrayado el átomo enlazante. Cabe destacar que no necesariamente los ligandos aniónicos son más fuertes que los que no poseen carga. Esta serie resulta muy útil para la síntesis de complejos y para su análisis.

Los complejos cumplen un rol clave en diferentes áreas de la química. En particular, para la síntesis y la catálisis resulta fundamental su estudio, debido a que forman parte de gran cantidad de reactivos y catalizadores. En la química organometálica es sumamente importante, dado que en muchos mecanismos, como por ejemplo la reacción de Heck, hay eventos claves en los ciclos catalíticos que pueden ser explicados a través de la formación de complejos.^{8,9} En gran parte de ellos hay intercambios de ligandos, eliminaciones reductivas o adiciones oxidativas. Las especies que rodean al átomo de paladio pueden formar parte de los complejos, debido a los grupos funcionales que poseen. Por ejemplo, el sustrato que tiene un doble enlace posee electrones π . Cuando estos ligandos se posicionan contiguamente, pueden reaccionar generando el producto de acople, el cual ya no es un buen ligando y se elimina del complejo. El detalle del ciclo de la reacción de Heck se puede ver en la Figura 1.3.¹⁰

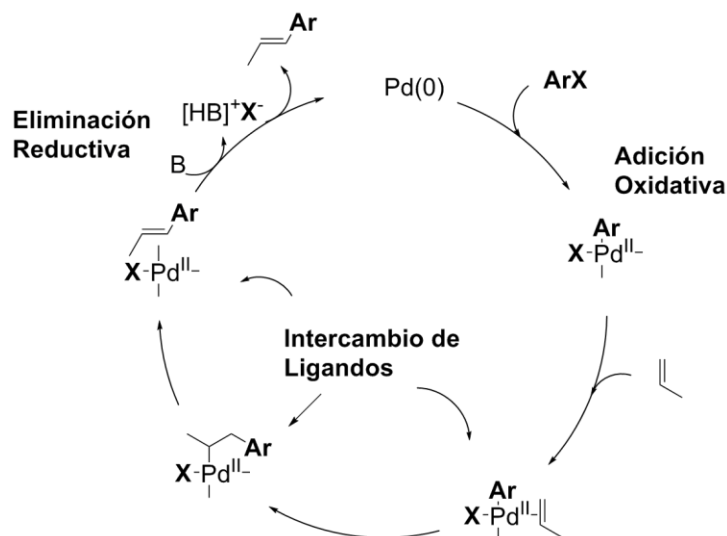


Figura 1.3 – Mecanismo de reacción de Heck

La variedad de complejos útiles como catalizadores de reacciones importantes para la síntesis orgánica, es muy amplia. Particularmente, resulta interesante que, con el avance de la química se innova con nuevas propuestas, contextualizadas a generar sistemas más sustentables. Tal es el caso de Senra y col. que realizaron reacciones de Heck libres de fosfinas como ligando y en medio acuoso, Figura 1.4, en donde prevalece el empleo de compuestos de origen natural para evitar los derivados de petróleo. La gran ventaja de este sistema es que los autores utilizan hidroxipropilciclodextrinas, HPCD, como ligandos y estabilizadores.¹¹ También hay reportes de β ciclodextrina en medio acuoso para realizar reacciones de Suzuki-Miyaura sin el empleo de ligandos.¹²

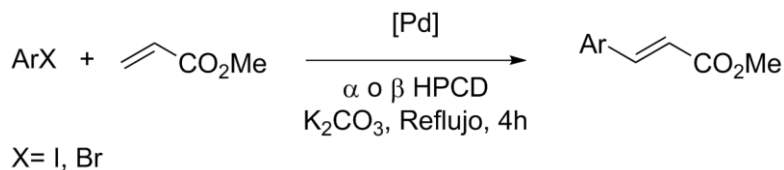


Figura 1.4 – Reacción de Heck con ciclodextrinas y en medio acuoso.

También se utilizan polímeros para formar complejos. Siempre considerando que los monómeros posean grupos funcionales o estructuras que puedan interactuar con metales. Un ejemplo es el quitosán que está formado por glucopiranosas que poseen grupos NH y OH primarios y secundarios. Esto grupos funcionales pueden interactuar con metales, o bien ser modificados para que se agregue una estructura como la fenantrolina y derivados

de esta como ligando quelante de Cu^{2+} .¹³ Es de destacar que el quitosán se lo emplea como un soporte sólido para catálisis heterogénea. Hay reportes donde se utilizan sus complejos con Mn, Cu y Co para generar reacciones de oxidación de productos naturales.¹⁴ También, hay complejos de quitosán modificados con moléculas aromáticas y Cu^{2+} que se utilizan para catalizar la N-arilación de aminas en fase heterogénea, Figura 1.5, y con recuperación del complejo. Esto último representa una gran ventaja ya que se puede volver a reutilizar el catalizador hasta cinco ciclos, con una muy baja disminución del rendimiento.¹⁵

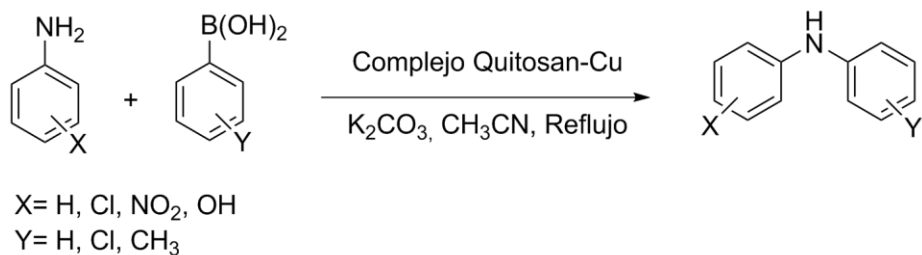


Figura 1.5 – N-arilación de aminas catalizadas por complejo de quitosán y cobre.

1.3. La síntesis orgánica

La síntesis orgánica es una de las ramas centrales de la química, tanto que las moléculas orgánicas se encuentran cumpliendo diferentes funciones en los más variados ámbitos. Tiene un papel crucial en la generación de fármacos, materiales, aditivos en industria alimenticia, pesticidas, surfactantes, etc por mencionar algunos alcances. Es decir que en general, ocupa un lugar clave en la tecnología.¹⁶

Se pueden reconocer numerosas subcategorías dentro de la síntesis química, donde se establecen lineamientos y protocolos básicos como funcionalizaciones, protecciones de grupos funcionales, activaciones, retrosíntesis y química fina. Cada una de ellas representan pilares esenciales para el diseño experimental y síntesis totales o semisíntesis.¹⁷

Las estrategias sintéticas se pueden resumir en dos, Figura 1.6. En la primera, la síntesis lineal, se realizan reacciones consecutivas para lograr el producto deseado. En la segunda, la síntesis convergente, se preparan fragmentos del producto final a partir de moléculas sencillas en distintas etapas. Luego, se combinan estos fragmentos para lograr la estructura final. Independientemente de la estrategia sintética, puede haber

purificaciones u otro tipo de reacciones. Estas últimas pueden ser de protección o de activación de un grupo funcional.¹⁶ Todas las variables mencionadas son necesarias para poder diseñar un protocolo sintético.¹⁸

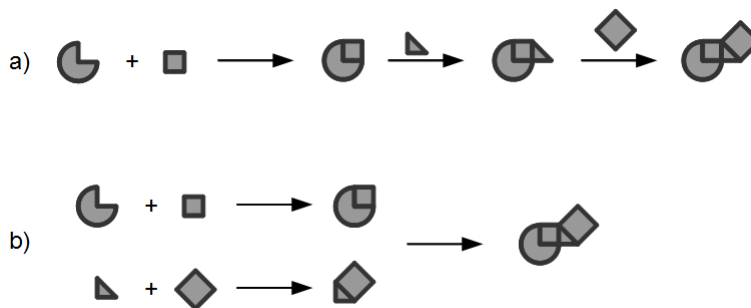


Figura 1.6 – Esquemas de síntesis, a) lineal y b) convergente.

Para mejorar los diseños experimentales, se ha avanzado en lo que se denomina reacciones *One Pot*, Figura 1.7. En este tipo de sistema sintético se colocan todos los componentes necesarios y las reacciones ocurren en un solo confinamiento. Su ventaja es que se evitan muchos pasos sintéticos, purificaciones y tiempo. La desventaja es que en la complejidad de la mezcla de reactivos pueden generarse productos no deseados.¹⁹



Figura 1.7 – Esquema general de reacción *One Pot*.

Por otra parte, un grupo de moléculas sencillas, que son equivalentes sintéticos a un gran número de moléculas, son aquellas que poseen un grupo cetona. Los compuestos carbonílicos son un grupo de sustancias que poseen una reactividad muy particular, ya que pueden reaccionar con muchos reactivos para dar una amplia variedad de productos, tal como se muestra en la Figura 1.8.²⁰⁻²⁶

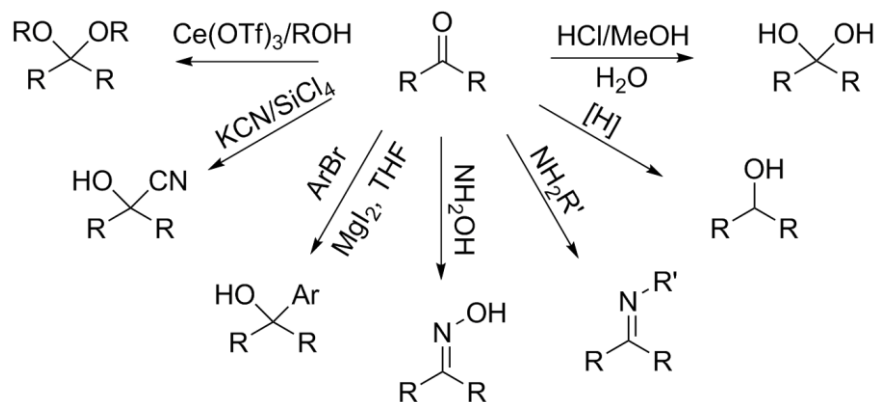


Figura 1.8 – Reacciones del grupo carbonilo.

Una particularidad a tener en cuenta, es que algunas cetonas poseen un equilibrio entre dos isómeros, la forma ceto y la enólica. Este tipo de isomerización, involucra la migración de un protón y el movimiento de un doble enlace, se denomina tautomería y los dos isómeros, tautómeros. Entre los dos tautómeros se establece un equilibrio como se muestra en la Figura 1.9, cuyo desplazamiento está definido por la constante de equilibrio del tautomerismo, K_T . Este equilibrio es gobernado fundamentalmente por la temperatura y las propiedades del solvente, y su establecimiento puede estar catalizado por ácidos o bases.^{27,28} Este equilibrio es importante, ya que la deslocalización del doble enlace permite que las cetonas sean reactivas en la posición α -carbonílica. Es por eso que las cetonas representan un grupo de moléculas muy importantes precursoras de estructuras de mayor complejidad.²⁹

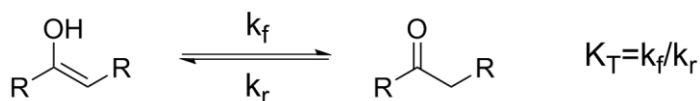


Figura 1.9 – Tautomería ceto-enólica.

Ya que la reactividad del grupo carbonilo es ampliamente conocida, las cetonas constituyen un bloque de construcción sumamente importante. Es por eso que son objeto de estudio en investigaciones, principalmente porque se pueden obtener productos enantioenriquecidos con determinados compuestos y en condiciones de reacción específicas. En la Figura 1.10 se presentan resumidamente algunas de las transformaciones reportadas.²⁹⁻³⁴

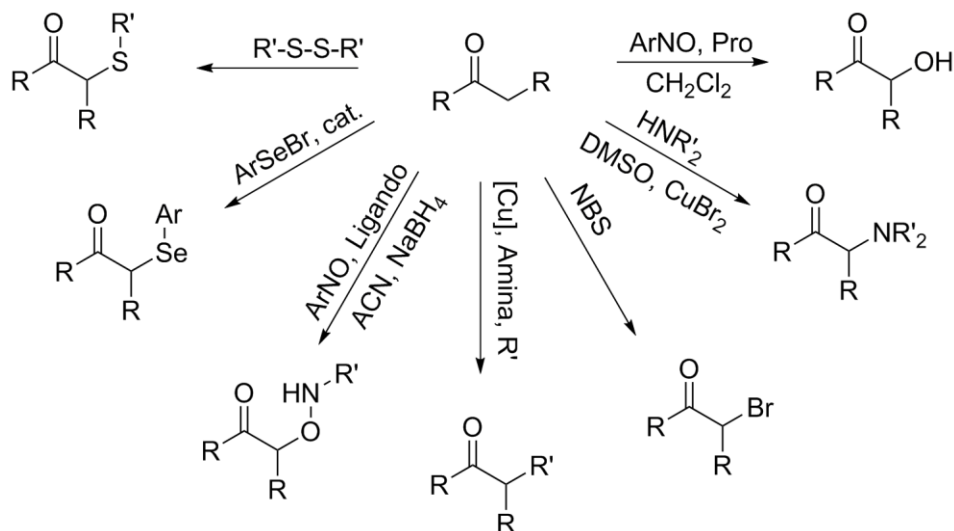


Figura 1.10 – Reacciones de sustitución en posición α carbonílica.

1.4. La Química Verde

La química verde surge como resultado de la preocupación y compromiso de un sector de la comunidad científica ante las evidencias irrevocables del calentamiento global y el cambio climático.³⁵ El avance de la industrialización, los monocultivos y la tecnología emergente provocan alteraciones en el orden natural, que en muchos casos no son fáciles de predecir. Estas alteraciones, tienen efectos que no siempre son visibles en una primera instancia, sino que a largo plazo repercuten en el ambiente y en la salud. Claro ejemplo de ello es la presencia de gases producidos antropogénicamente que se acumulan en la atmósfera, causando el efecto invernadero.³⁶

Como toda construcción social, la química verde es el resultado de ideales que tienen un trasfondo y tiempo, que luego de maduración y discusiones, llega a situarse como una rama de la química. En la década de los ochenta, el concepto de dicha área ya estaba consolidado. En los años noventa, el concepto se explicitó en la aplicación de doce pilares o principios.³⁷⁻³⁹ Estos son:

- 1) Prevención: siempre es mejor evitar la formación de un contaminante que generar un tratamiento.
- 2) Economía atómica: los diseños experimentales deben maximizar la incorporación de los materiales de partida de un proceso al producto deseado.

- 3) Síntesis menos peligrosas: en la medida de lo posible, los métodos deberían generar sustancias con nula o baja toxicidad, tanto sobre humanos como sobre el ambiente.
- 4) Diseño de químicos más seguros: los productos deberían ser diseñados minimizando su toxicidad, pero conservando la función deseada.
- 5) Auxiliares y solventes más seguros: su uso debería ser evitado o utilizar los más inocuos posibles.
- 6) Diseño para la eficiencia de energía: en lo posible las síntesis deberían ser a temperatura ambiente y a presión atmosférica.
- 7) Empleo de fuentes renovables: utilizar fuentes de biomasa como alternativa a derivados del petróleo.
- 8) Reducción de derivados: minimizar la derivatización, activación, protección, etc... en las etapas sintéticas.
- 9) Catálisis: utilizar catalizadores para evitar el uso de reactivos estequiométricos.
- 10) Diseño para la degradación: las sustancias deberían estar pensadas para su degradación o biodegradación a productos inocuos, y evitar su persistencia en el ambiente.
- 11) Análisis en tiempo real para la prevención de contaminación: generar nuevas metodologías analíticas acordes para monitoreo temprano.
- 12) Química segura y prevención de accidentes: reducir el potencial de riesgo de accidentes químicos, incluyendo escapes, explosiones e incendios.

A partir de los principios descriptos, se planteó construir avances en química desde una perspectiva que considera peligros cercanos y lejanos, a nivel local y global, tanto económico como social. También, innovar en la química analítica y en la educación de la química, demostrando el ideal holístico de la disciplina.

Incorporar a la química verde desde la educación representa uno de los desafíos más altos. Pero desde organizaciones como la *American Chemical Society*, ACS, hay un énfasis en la promoción de esta área, ya sea con artículos e información de libre acceso tanto así como infografías, Figura 1.11.

Para poder evaluar un proceso desde la química verde, se han desarrollado una serie de métricas que contemplan los doce principios. En muchos casos estos criterios dependen de valores típicos como rendimientos, conversiones o excesos enantioméricos, pero además amplían en gran medida todo lo que se deja de lado en las evaluaciones tradicionales.

Existen distintos tipos de métricas, se pueden diferenciar muy bien las numéricas, las cuales arrojan valores únicos o conjunto de valores, de las métricas gráficas, las cuales permiten informar rápidamente desde lo visual o simbólico. Las métricas numéricas utilizadas son eficiencia efectiva de reacción *RME*, intensidad de masa *MI*, economía atómica *AE*, *EcoScale ES* y potencial de calentamiento global *GWP*. Por otra parte una métrica gráfica apropiada es la *Green Star GS*, la cual reúne cualidades a evaluar que otras métricas dejan de lado.⁴⁰⁻⁴⁴ Cabe destacar que *RME*, *MI* y *ES* dependen del rendimiento de reacción, mientras que las demás no.

Las métricas presentadas se definen como:

Eficiencia efectiva de reacción, %RME: porcentaje de masa de productos en relación a la masa de todos los reactivos utilizados. Valores más cercanos a 100 indican que la masa de reactivos se utiliza de manera más eficiente ya que implicaría que casi en su totalidad se transforma en un producto útil.

$$\%RME = \frac{\sum \text{masa de productos}}{\sum \text{masa de reactivos}} \times 100 \quad \text{Ec. 1.1.}$$

Intensidad de masa, MI: es un valor relativo del total de la masa usada en un proceso o síntesis, incluyendo reactivos, solventes, catalizadores, aditivos, bases, cosolventes, soportes sólidos y todo componente que escape a estas clasificaciones. Si el valor es 1 significa que todo el material utilizado en el proceso forma parte del producto



Figura 1.11 – “Guía de bolsillo de química verde” por ACS y ACS Green Institute.

final, valores mayores implica cuántas veces más de material se desperdicia en relación a la masa de producto formado.

$$MI = \frac{\text{masa total de un proceso}}{\text{masa de producto aislado}} \quad \text{Ec. 1.2.}$$

Economía atómica, AE: determina porcentualmente cuantos átomos de reactivo se encuentran en el producto. Es un valor teórico que se destaca para la etapa de diseño de sistemas de reacción por sobre el impacto real de los demás componentes del proceso.

$$AE = \frac{PM_{\text{de producto}}}{\sum PM_{\text{de reactivos}}} \times 100 \quad \text{Ec.1.3.}$$

Potencial de calentamiento global, GWP: determina, de manera indirecta, cuánto CO_2 se produce en el proceso, considerando el gasto energético. Relaciona cuánta emisión de este gas, que es el principal causante del efecto invernadero, se produce por el consumo de energía.^{45,46}

$$GWP = q \times 0,042 \text{ g CO}_2 \text{ kJ}^{-1}$$

$$q = mC_p(T_b - 20^\circ\text{C}) + nm\Delta H_{\text{vap}} \quad \text{Ec. 1.4.}$$

En la primera ecuación q es el calor que posee el sistema y el factor es la cantidad de CO_2 producido por cada kJ del sistema. En la segunda ecuación, m es la masa del solvente de reacción, C_p su capacidad calorífica, T_b la temperatura de ebullición, n es un factor que vale 0,5 por cada media hora de reflujo y ΔH_{vap} es la entalpía de vaporización a temperatura de ebullición.

Particularmente, *EcoScale*, *ES* es una métrica numérica que reúne muchos aspectos que componen un proceso sintético. Varía de 0 a 100, siendo los valores mayores a 50 los que se consideran como un procedimiento sustentable. Para su cálculo se parte de 100 y se restan puntos en términos de rendimiento, costo de reactivos, seguridad, arreglos experimentales, energía y métodos de purificación. Estos se muestran en detalle en la Tabla 1.2.⁴³

Tabla 1.2 – Criterios de puntos de penalidad para el cálculo de *EcoScale*

Entrada	Parámetro	Puntos de penalidad
1	Rendimiento	$(100 - \% \text{Rend})/2$
2	Precio de reactivos (para generar 10mmol de producto)	
	Barato (<10 U\$S)	0
	Caro (>10 U\$S y <50 U\$S)	3
	Muy Caro (>50 U\$S)	5
3	Seguridad	
	N (peligroso para el ambiente)	5
	T (tóxico)	5
	F (altamente inflamable)	5
	E (explosivo)	10
	F+ (extremadamente inflamable)	10
	T+ (extremadamente tóxico)	10
4	Arreglos experimentales	
	Estándar	0
	Instrumentos para la adición controlada de reactivos	1
	Técnicas de activación no convencionales	2
	Equipamiento de presión (>1 atm)	3
	Material de vidrio especial	1
	Atmósfera de gas inerte	1
	Caja seca	3
5	Energía	
	Temperatura ambiente, <1h	0
	Temperatura ambiente, >24h	1
	Calentamiento, <1h	2
	Calentamiento, >1h	3
	Enfriamiento a 0°C	4
	Enfriamiento por debajo de 0°C	5
6	Purificación y <i>quenching</i>	
	Sin purificar	0
	Enfriamiento a temperatura ambiente	0
	Adición de solvente	0
	Filtración simple	0
	Remoción de solventes de Eb<150°C	0
	Cristalización y filtración	1
	Remoción de solventes de Eb>150°C	2
	Extracción en fase sólida	3
	Destilación	3
	Sublimación	3
	Extracción líquido-líquido	3
	Cromatografía clásica	10

La *Green Star GS* es una métrica semicuantitativa gráfica. Utiliza diez de los principios de la química verde, los que de alguna manera son posibles de medir o calificar, en la medida del cumplimiento total, parcial o no cumplimiento, con valores de 3, 2 y 1, respectivamente. Estos valores para los principios evaluados se grafican en un polígono

de diez lados y se traza una línea de unión entre ellos. Esto permite ver rápidamente dónde están las fortalezas y deficiencias de los sistemas de reacción planteados. Identificando así dónde se puede mejorar a futuro el protocolo bajo análisis. Ejemplos de GS se muestra en Figura 1.12.

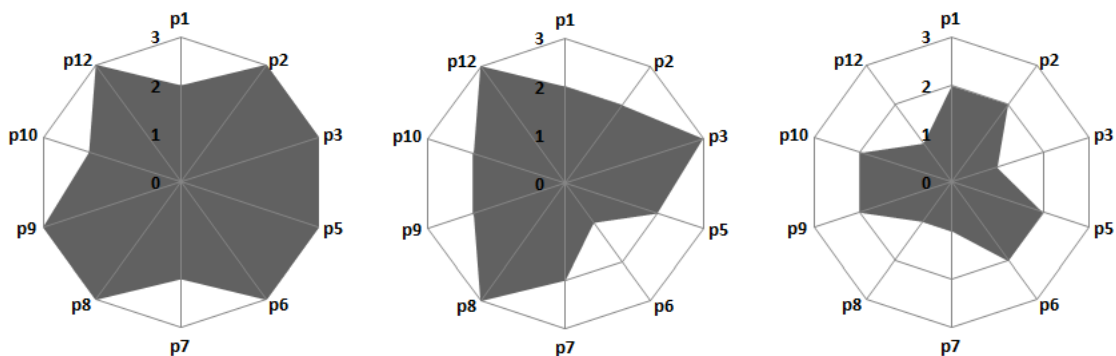


Figura 1.12 – Ejemplos de GS, de izquierda a derecha de mayor a menor área relativa cubierta: 82,5%; 60,0% y 32,25%.

Para calcular el área superficial relativa, es decir, el porcentaje de la superficie del decágono que se cubre, se utiliza la Ecuación 1.5. Donde $\sum_1^{10}(p_i p_{i+1})$ implica sumar el producto del valor que se le asigna a un principio por el principio siguiente continuando el orden de la estrella hasta completar un ciclo, es decir hasta $p_{12} \times p_1$. Finalmente, al resultado de la sumatoria se lo divide por 0,8 y se obtiene el valor buscado. El desarrollo de este cálculo se detalla según lo informado por Machado y col.⁴⁴

$$Area = [\sum_1^{10}(p_i p_{i+1})] \div 0,8 \quad \text{Ec. 1.5.}$$

1.5. Objetivos

1.5.1. Generales

El objetivo general de la presente Tesis Doctoral es hacer un aporte en el conocimiento desde la química verde hacia la síntesis y la química de coordinación en estado sólido. También, poder generar un sistema modelo para la utilización y revalorización de biomasa como componentes de catalizadores y reactivos. Utilizar estos nuevos compuestos de coordinación, y otros previamente sintetizados en el laboratorio de investigación, para realizar reacciones orgánicas útiles y con posible aplicación en la síntesis.

1.5.2. Específicos

- Sintetizar complejos de metales de transición a partir de sales de Cu, Fe, Mn y Zn con macromoléculas de origen natural, como almidón y quitosán.
- Caracterizar los complejos sintetizados con técnicas que no alteren su identidad en la preparación de muestra para el análisis.
- Utilizar los complejos sintetizados en este trabajo, y otros previamente preparados en el laboratorio, como reactivos bromantes sobre moléculas modelo en la síntesis de fármacos.
- Emplear los complejos como catalizadores para generar reacciones de acoplamiento cruzado C-N.
- Diseñar los experimentos considerando, en la medida de lo posible, el cumplimiento de los principios de la química verde.
- Analizar las reacciones y procesos desarrollados no sólo desde un enfoque clásico sino también por medio de métricas de la química verde.

1.6. Referencias

1. Mathews, J. A. Naturalizing capitalism : The next Great Transformation. *Futures* **43**, 868–879 (2011).
2. Saito, T. *Inorganic Chemistry*. (Kanagawa University, 2004).
3. House, E. J. *Inorganic Chemistry*. (Academic Press Elsevier, 2008).
4. Housecroft, C. E. & Sharpe, A. G. *Inorganic Chemistry*. (Paerson Education Limited, 2005).
5. Housecroft, C. E. & Sharpe, A. G. *Inorganic Chemistry*. (Paerson Education Limited, 2012).
6. Shriver, D. F., Atkins, P. W. & Langford, C. H. *Química Inorgánica Vol I*. (1998).
7. Huheey, J. E., Keiter, E. A. & Keiter, R. L. *Inorganic Chemistry. Principles of Structure and Reactivity*. (HarperCollins College Publishers, 1993).
8. Trzeciak, A. M. & Zi, J. Monomolecular , nanosized and heterogenized palladium catalysts for the Heck reaction. **251**, 1281–1293 (2007).
9. Fourmentin, S., Cassez, A., Kania, N., Monflier, E. & Ponchel, A. Chemically modified cyclodextrins adsorbed on Pd / C particles : New opportunities to generate highly chemo- and stereoselective catalysts for Heck reaction. *Catal. Commun.* **9**, 1346–1351 (2008).
10. Scientific Background on the Nobel Prize in Chemistry 2010. Palladium-Catalyzed Cross Couplings in Organic Synthesis. Kungl Vetenskaps-Akademien. The Royal Swedish Acad (2010).
11. Senra, J. D., Malta, L. F. B., de Souza, a. L. F., Medeiros, M. E., Aguiar, L. C. S. & Antunes, O. a C. Phosphine-free Heck reactions in aqueous medium using hydroxypropylated cyclodextrins as supramolecular hosts. *Tetrahedron Lett.* **48**, 8153–8156 (2007).
12. Decottignies, A., Fihri, A., Azemar, G., Djedaini-Pilard, F. & Len, C. Ligandless Suzuki-Miyaura reaction in neat water with or without native β -cyclodextrin as additive. *Catal. Commun.* **32**, 101–107 (2013).
13. Chtchigrovsky, M., Primo, A., Gonzalez, P., Molvinger, K., Robitzer, M., Quignard, F. & Taran, F. Functionalized Chitosan as a Green, Recyclable, Biopolymer-Supported Catalyst for the [3+2] Huisgen Cycloaddition. *Angew. Chem. Int. Ed.* **48**, 5916–5920 (2009).
14. Thatte, C. S., Rathnam, M. V & Pise, A. C. Chitosan-based Schiff base-metal

- complexes (Mn, Cu, Co) as heterogeneous , new catalysts for the β -isophorone oxidation. *J. Chem. Sci.* **126**, 727–737 (2014).
15. Anuradha, S. K. & Pathak, D. D. Synthesis and development of Chitosan anchored Copper (II) Schiff base complexes as heterogeneous catalysts for N-arylation of amines. *Tetrahedron Lett.* **56**, 4135–4142 (2015).
 16. Daley, R. F. & Daley, S. J. *Organic Chemistry*. (McGrawHill, 2005).
 17. Smith, M. B. *Organic Synthesis*. (McGrawHill, 2004).
 18. Corey, E. J. & Chelg, X. *The Logic of Chemical Synthesis*. (Wiley & Sons, 1989).
 19. Bisogno, F. R., López-Vidal, M. G. & Gonzalo, G. De. Organocatalysis and Biocatalysis Hand in Hand : Combining Catalysts in One-Pot Procedures. *Adv. Synth. Catal.* **359**, 2026–2049 (2017).
 20. Sánchez Delgado, R. A., Andriollo, A., Gonzalez, E., Valencia, N., León, V. & Epidel, J. The Chemistry and Catalytic Properties of Ruthenium and Osmium Complexes. Part 1. Homogeneous Catalysis of Organic Reactions by Bromo(carbonyl)-hydridotris(triphenylphosphine)osmium(II). *J. Chem Soc. Dalt. Trans* **0**, 1859–1863 (1985).
 21. Ono, F., Inatomi, Y., Tada, Y., Mori, M. & Sato, T. A Facile Procedure for Acetalization of Aldehydes and Ketones Catalyzed by Cerium(III) Trifluoromethanesulfonate. *Chem. Lett.* **38**, 96–97 (2009).
 22. Godhani, D. R., Nakum, H. D., Parmar, D. K., Mehta, J. P. & Desai, N. C. Journal of Molecular Catalysis A : Chemical Tuning of the reaction parameters to optimize allylic oxidation of cyclohexene catalyzed by zeolite-Y entrapped transition metal complexes. *Journal Mol. Catal. A, Chem.* **415**, 37–55 (2016).
 23. Protasova, I., Bulat, B., Jung, N. & Bräse, S. Synthesis of Diaziridines and Diazirines via Resin-Bound Sulfonyl Oximes. *Org. Lett.* **19**, 34–37 (2017).
 24. Rui, M., Rossi, D., Marra, A., Paolillo, M., Schinelli, S., Curti, D., Tesei, A., Cortesi, M., Zamagni, A., Laurini, E., Urban, E., Pace, V., Pricl, S., Schepmann, D., Bernhard, W. & Collina, S. Synthesis and biological evaluation of new aryl-alkyl(alkenyl)-4-benzylpiperidines, novel Sigma Receptor (SR) modulators , as potential anticancer-agents. *Eur. J. Med. Chem.* **124**, 649–665 (2016).
 25. Honraedt, A., Reyes Méndez, L., Campagne, J. M. & Leclerc, E. A Three-Component Reaction for the One-Pot Preparation of β -Amino- α,α -Difluoroketones from Trimethyl (trifluoromethyl)-silane(CF₃TMS) , Acylsilanes and Imines. *Synthesis (Stuttg)*. **49**, 4082–4092 (2017).

26. Salama, T. A., Elmorsy, S. S., Khalil, A. G. M., Margret, M., Aziz, A. & Ahl, S. El. Novel Uncatalyzed Hydrocyanation of Ketones utilizing Tetrachlorosilane – Potassium Cyanide Reagent. *Synth. Commun.* **37**, 1313–1319 (2007).
27. Wade Jr, L. C. *Química organica*. (Paerson Prentice Hall, 2004).
28. Taylor, P. J., Zwan, G. Van Der & Antonov, L. Tautomerism : Introduction , History , and Recent Developments in Experimental and Theoretical Methods. in *Tautomerism: Methods and Theories* (Wiley & Sons, 2014).
29. Guillena, G. & Ramón, D. J. Enantioselective α -heterofunctionalisation of carbonyl compounds : organocatalysis is the simplest approach. *Tetrahedron Asymmetry* **17**, 1465–1492 (2006).
30. Erdik, E. Electrophilic α -amination of carbonyl compounds. *Tetrahedron* **60**, 8747–8782 (2004).
31. Dana, S., Ramakrishna, I. & Baidya, M. Ambident Reactivity of Nitroso Compounds for Direct Amination and Hydroxylation of Carbonyls. *Synthesis (Stuttg)*. **49**, 3281–3290 (2017).
32. Huang, X. F., Zhu, Z. Q. & Huang, Z. Z. Copper-catalyzed dehydrogenative cross-coupling reaction between unactivated ethers and simple ketones mediated by pyrrolidine. *Tetrahedron* **69**, 8579–8582 (2013).
33. Movassagh, B. & Takallou, A. N,N,N-Triphenylselenylisocyanuric Acid (TPSCA): A New Versatile Reagent for α -Phenylselenenylation of Aldehydes and Ketones. *Syn. Lett.* **26**, 2247–2252 (2015).
34. Rahaman, R., Devi, N. & Barman, P. Metal free sulfenylation of active methylene compounds and indole : TBATB mediated synthesis. *Tetrahedron Lett.* **56**, 4224–4227 (2015).
35. Bilgen, S. Structure and environmental impact of global energy consumption. *Renew. Sustain. Energy Rev.* **38**, 890–902 (2014).
36. Khan, M. A., Khan, M. Z., Zaman, K. & Naz, L. Global estimates of energy consumption and greenhouse gas emissions. *Renew. Sustain. Energy Rev.* **29**, 336–344 (2014).
37. Anastas, P. Green Chemistry themed issue Fundamentals of green chemistry : efficiency in reaction design. *Chem Soc Rev* **41**, 1437–1451 (2012).
38. Linthorst, J. A. An overview : origins and development of green chemistry. *Found Chem* **12**, 55–68 (2010).
39. Török, B. & Drans, T. *Green Chemistry. An Inclusive Approach*. (Elsevier Inc.,

- 2018). doi:10.1016/B978-0-12-809270-5.00001-7
40. Rossi, L. I. & Velasco, M. I. Alternatives to free molecular halogens as chemoselective reactants : Catalysis of organic reactions with reusable complexes of halogen metal salts. *Pure Appl. Chem.* **84**, 819–826 (2012).
 41. Constable, D. J. C., Curzons, A. D. & Cunningham, V. L. Metrics to ‘ Green ’ Chemistry — Which Are the. *Green Chem.* **4**, 521–527 (2002).
 42. Spanos, C., Turney, D. E. & Fthenakis, V. Life-cycle analysis of flow-assisted nickel zinc- , manganese dioxide- , and valve-regulated lead-acid batteries designed for demand-charge reduction. *Renew. Sustain. Energy Rev.* **43**, 478–494 (2015).
 43. Aken, K. Van, Strekowski, L. & Patiny, L. EcoScale , a semi-quantitative tool to select an organic preparation based on economical and ecological parameters. *Beilstein J. Org. Chem* **2**, 3 (2006).
 44. Ribeiro, M. G. T. C., Costa, D. A. & Machado, A. A. S. C. ‘ Green Star ’: a holistic Green Chemistry metric for evaluation of teaching laboratory experiments. *Green Chem. Lett. Rev.* **3**, 149–159 (2010).
 45. Jessop, P. Choosing the Greenest Synthesis. *Comun. oral* (2016).
 46. Chong, Y. tng, Teo, K. M. & Tang, L. C. A lifecycle-based sustainability indicator framework for waste-to-energy systems and a proposed metric of sustainability. *Renew. Sustain. Energy Rev.* **56**, 797–809 (2016).

2. Síntesis y caracterización de complejos de sales de Cu, Fe, Mn y Zn con macromoléculas de origen natural como ligandos

“Intuition is more important than knowledge”

Alfred Werner, premio Nobel de Química de 1913.

Pionero en la química de coordinación.¹

2.1. Objetivos

- Sintetizar complejos de metales de transición con moléculas orgánicas provenientes de biomasa
- Caracterizar los compuestos con técnicas que no modifique la constitución química de las muestras previo al análisis.
- Analizar los diseños de síntesis con métricas de la química verde para evaluar el impacto ambiental

2.2. Introducción

Como ya se mencionó en el Capítulo I, la formación de complejos organometálicos es sumamente importante para la síntesis orgánica.² En términos de sustentabilidad, es clave el uso de fuentes renovables en reemplazo de derivados del petróleo, y de metales de la primera serie de transición. Estos elementos presentan toxicidades menores a las que muestran los centros metálicos más comúnmente utilizados en síntesis orgánica, como el paladio, el rodio o el tungsteno.³ Además el uso de metales abundantes preserva a los que tienen riesgo de agotamiento.

Desde hace algunos años, nuestro grupo de investigación se ha enfocado en la síntesis de complejos organometálicos derivados de metales de transición, con el fin de su aplicación en síntesis.⁴⁻⁷ En particular, para este trabajo, los metales seleccionados fueron Cu, Fe, Mn y Zn, las fuentes son sus sales con bromuros, cloruros y nitratos. Los compuestos orgánicos que funcionarían como ligandos son almidón de maíz (Alm), compuesto por amilosa y amilopectina, y quitosán (Chi) de bajo peso molecular, los

cuales han mostrado actuar como tales en la formación de otros compuestos organometálicos.⁸⁻¹³ Las estructuras de estas macromoléculas de origen natural se detallan en la Figura 2. 1. Al poseer estas macromoléculas numerosos grupos funcionales como OH y, en particular, el Chi grupos NH₂ y Ac-NH, podrían generarse complejos al actuar como ligandos al reaccionar con cationes de metales de transición.¹⁴

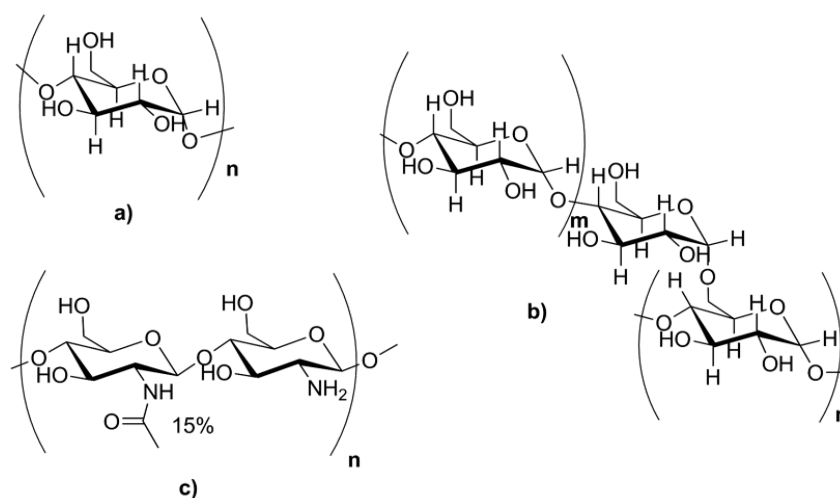


Figura 2. 1 – Estructuras de macromoléculas naturales; a) amilosa, b) amilopectina y c) quitosán.

2.3. Resultados y discusión

Los complejos se sintetizaron según lo descrito en el apartado experimental 2.6.4. Las masas recuperadas fueron altas, los porcentajes se encuentran de 90% a cuantitativos. Las sales empleadas fueron cloruro, bromuro y nitrato de Cu(II), Fe (III), Mn(II), Zn(II), cloruro y bromuro de Fe(II). Las macromoléculas utilizadas fueron almidón de maíz y quitosán de bajo peso molecular con 15% de grupos aminos acetilados. En la Tabla 2. 1 se muestran los rendimientos de los complejos sintetizados y la coloración.

Tabla 2. 1 – Complejos sintetizados

Complejo*	Rendimiento	Color	Complejo*	Rendimiento	Color
AlmCuCl₂	93	verde	ChiCuCl₂	98	turquesa
AlmCuBr₂	97	marrón	ChiCuBr₂	98	turquesa
AlmCu(NO₃)₂	95	celeste	ChiCu(NO₃)₂	97	turquesa
AlmFeCl₂	96	anaranjado	ChiFeCl₂	98	anaranjado
AlmFeBr₂	98	anaranjado	ChiFeBr₂	95	anaranjado
AlmFeCl₃	98	anaranjado	ChiFeCl₃	98	anaranjado
AlmFeBr₃	99	anaranjado	ChiFeBr₃	98	anaranjado
AlmFe(NO₃)₃	95	anaranjado	ChiFe(NO₃)₃	97	anaranjado
AlmMnCl₂	97	rosa	ChiMnCl₂	99	rosa
AlmMnBr₂	98	rosa	ChiMnBr₂	99	rosa
AlmMn(NO₃)₂	98	rosa	ChiMn(NO₃)₂	98	rosa
AlmZnCl₂	99	blanco	ChiZnCl₂	99	blanco
AlmZnBr₂	93	blanco	ChiZnBr₂	98	blanco
AlmZn(NO₃)₂	98	blanco	ChiZn(NO₃)₂	98	blanco
* “Alm” significa almidón y “Chi” quitosán					

2.3.1. Técnicas de análisis

En la actualidad existen múltiples técnicas analíticas que permiten la caracterización de complejos organometálicos. Para este fin, las más útiles son la cristalografía y los patrones de difracción de rayos X, que permiten conocer la composición y ubicación espacial de los átomos que conforman el compuesto. También, son de utilidad los estudios espectroscópicos por RMN de diversos núcleos.^{15,16} Sin embargo, en los complejos sintetizados durante este trabajo de tesis, estas técnicas no son de apropiadas por diversos motivos. El primero es la imposibilidad de obtener monocristales para su estudio por difracción de rayos X. Aun cuando puede hacerse difracción del polvo, dado el bajo contenido de metal y la gran dispersión estructural de los polímeros empleados como ligando, esta técnica no resulta útil. Además, los complejos sintetizados cambian su composición y estructura cuando se disuelven. Por lo tanto, aquellas técnicas que requieran la disolución del complejo no aportarían datos representativos de la estructura presente en los compuestos sintetizados.

Por lo tanto la caracterización de este tipo de compuestos organometálicos no es sencilla. Anteriormente, en el grupo de investigación se caracterizaron algunos complejos similares con ciclodextrinas.^{4,6,7} En esta sección se presentan los resultados obtenidos por las técnicas previamente utilizadas, teniendo en cuenta sus limitaciones para analizar cadenas poliméricas de variada composición y distribución de pesos moleculares. Los análisis realizados sobre los sólidos obtenidos son espectroscópicos y térmicos.

2.3.1.1. Espectroscopia de infrarrojo

Con los análisis de espectroscopía infrarroja, IR, se determinan las interacciones entre los grupos funcionales de los ligandos que pueden intervenir en los procesos de complejamiento con los iones metálicos. Esta técnica permite analizar los complejos de una manera no destructiva, y sin que se produzcan grandes alteraciones en la estructura por el preparado de la muestra. Según se analicen espectros derivados de almidón o quitosán, se pueden observar variaciones en las señales de los estiramientos de los grupos OH, NH₂ y Ac-NH; ya sea en desplazamientos de $\tilde{\nu}$ o por aumento o disminución de su intensidad relativa.¹⁷ El grupo OH posee una banda ancha e intensa entre 3200-3550 cm⁻¹, el NH₂ como dos señales comprendidas entre 3250-3400 cm⁻¹ y el NH del grupo amida como una única señal entre 3180-3520 cm⁻¹.¹⁸

Tanto para los complejos con Alm como de Chi, se analizaron sus señales de los estiramientos de los grupos funcionales en los rangos arriba descritos en espectros normalizados. Las intensidades relativas de las señales no mostraron una tendencia marcada por lo que no se hizo un análisis detallado de las mismas. Particularmente, para los complejos de Alm se observó la señal de las deformaciones de enlaces de moléculas de H₂O, de la hidratación el polímero, alrededor de 1654 cm⁻¹, que están en estrecha interacción con las macromoléculas.¹⁹ Esta última señal es útil para corroborar si la interacción de los metales en las macromoléculas reemplaza agua presente en los complejos de Alm. En los espectros de Chi la señal se presenta con mayor intensidad pero es debido, principalmente, al estiramiento del carbonilo del grupo amida, presente entre 1650 a 1695 cm⁻¹. Como las señales de los grupos C=O es de intensidad alta, se consideró que las posibles variaciones sería principalmente por la alteración de este grupo, a pesar que habría un solapamiento con la señal de H₂O que es de intensidad débil a media¹⁸. Otra señal a corroborar es la deformación NH, entre 1580-1650 cm⁻¹, y el

estiramiento C-N, entre 1250-1020 cm^{-1} .^{18,20} Todas las señales mencionadas se pueden observar en la Figura 2. 2.

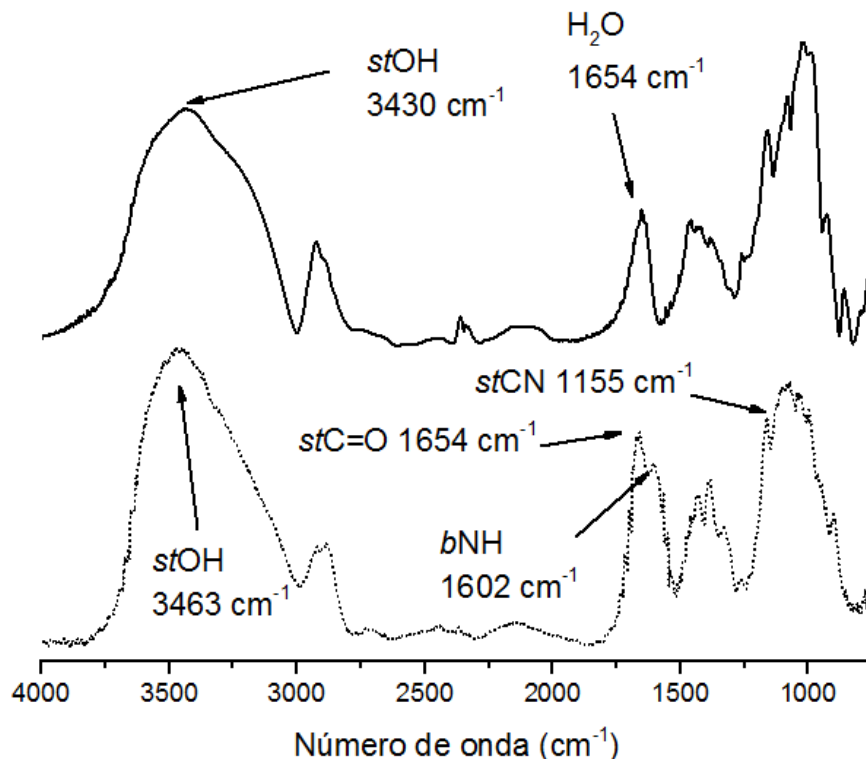


Figura 2. 2 – Espectros de IR de almidón en línea continua y quitosán en línea de puntos

Teniendo las referencias de las señales de las macromoléculas libres, se compararon con las señales de IR encontradas para los complejos observando variaciones de número de onda. Estas diferencias se determinan según:

$$\Delta\tilde{\nu} = \tilde{\nu}_{\text{complejo}} - \tilde{\nu}_{\text{ligando}} \quad \text{Ec. 2.1}$$

Siendo $\tilde{\nu}_{\text{complejo}}$ una determinada señal de un complejo y $\tilde{\nu}_{\text{ligando}}$ la señal de referencia de la macromolécula.

2.3.1.2. Espectroscopia ultravioleta-visible

La espectroscopia ultravioleta-visible de reflectancia difusa, UV-Vis RD, es una técnica no destructiva, que además no necesita de una preparación o tratamiento previo de las muestras. Por lo tanto, resulta muy conveniente para obtener información de los

complejos sin alterar su estructura. De los espectros de UV-Vis RD se puede obtener, si las muestras son coloreadas, la banda correspondiente al desdoblamiento de campo.²¹ De los complejos sintetizados, sólo los derivados de Cu, Fe y Mn son coloreados. Este estudio resulta muy importante, ya que la energía de la transición se correlaciona con diferentes las geometrías que pueden adoptar los complejos metálicos. Por lo tanto, la presencia y naturaleza de los ligandos genera en los centros metálicos un desdoblamiento de sus orbitales *d* que son característicos de las diferentes geometrías.

Para poder analizar los espectros adquiridos en fase sólida, resulta muy conveniente parametrizarlos. La propuesta de Kubelka-Munk es muy apropiada para estos sistemas, donde las partículas de polvo de la muestra están cercanas al orden de magnitud de las λ de la luz que incide desde el espectrofotómetro.²² Esto se logra calcular con la Ec. 2.2, donde R es el valor de reflectancia medido para cada λ del espectro adquirido.

$$F(R) = \frac{(1-R)^2}{2R} \quad \text{Ec. 2.2}$$

La característica común de los materiales estudiados son sus inhomogeneidades internas. La propagación de la luz a través de tales medios no homogéneos difiere significativamente de la propagación de la luz en un material o solución, ya que la luz se dispersa en los diferentes puntos de la muestra. Por lo tanto, la clave para poder comparar los espectros obtenidos por UV-Vis RD de tales sistemas tan heterogéneos radica en la parametrización que se logra usando el modelo teórico propuesto por Kubelka-Munk.^{21,23} Una vez realizado esto, las bandas obtenidas pueden ser asignadas a las diferentes transiciones electrónicas que tienen lugar en el complejo.²⁴ Dado que esta asignación varía según el metal, los resultados obtenidos se detallarán en las subsecciones correspondientes.

También a partir de los espectros de UV-Vis se pueden hacer determinaciones de energías de desdoblamiento de campos de complejos según el análisis de Tanabe Sugano. Con este fin, se deben determinar los máximos de absorción para asignar transiciones electrónicas ocasionadas por ese fenómeno. Luego, considerando la configuración del metal, d^n con $1 < n < 9$, y la naturaleza de los ligandos, se utilizan los diagramas de energía que los autores desarrollaron para asignar los estados teóricos y poder determinar Δ_o y B, parámetro de Racah. Los diagramas suelen estar divididos en

dos áreas donde el lado izquierdo corresponde a estados de bajo espín y el derecho a los de alto espín.²⁵

El parámetro de Racah B, es un valor que indica si los electrones de un átomo o ión metálico poseen repulsiones interelectrónicas y cómo se modifica el volumen electrónico. Este parámetro aumenta con el radio atómico y, en un mismo metal, aumenta también según su estado de oxidación. Este valor que poseen los iones libres de metales siempre es mayor a que si están formando complejos. Mientras mayor es el valor de B en un complejo implica que los electrones no se comparten tanto entre el metal y el ligando mientras que si B disminuye determina que hay un carácter covalente entre las interacciones metal-ligando. Algunos valores de B de iones libres se detallan en la Tabla 2. 2.^{26,27}

Otro parámetro importante es el índice nefelauxético β , que se calcula según la Ec.2.3, donde $B_{(comp)}$ es el valor de Racah para un complejo y $B_{(libre)}$ es el del átomo central como ion libre. Mientras más pequeño sea este valor implica que, ante la presencia de los ligandos, los electrones tienen menos repulsión entre ellos, es decir hay una expansión electrónica y aumenta el carácter covalente de las interacciones.^{28,29}

$$\beta = \frac{B_{(comp)}}{B_{(libre)}} \quad \text{Ec.2.3}$$

Tabla 2. 2 – Parámetros de Racah, B, para iones libres

Carga	Metal							
	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu
0	560	579	790	720	805	789	1025	-
+1	681	660	710	872	870	879	1038	1218
+2	719	765	830	960	1059	1117	1082	1239
+3	-	860	1030	1140	-	-	-	-
+4	-	-	1040	-	1144	-	-	-

2.3.1.3. Espectroscopia de resonancia paramagnética electrónica

En todos los átomos, los espines de los electrones están degenerados, salvo si se aplica un campo magnético externo. En esas condiciones, en un sistema de un electrón desapareado se pueden separar dos niveles energéticos. Cuando el campo aplicado es

entre 1000 a 5000 G, la diferencia de energía entre los niveles está en el orden de la energía suministrada por las microondas. Este fenómeno es conocido como efecto Zeeman y es la base de la espectroscopia de resonancia paramagnética electrónica (EPR).^{30,31}

El equipo de EPR consta de un electroimán, el cual se compone de dos bobinas, y en la cavidad que queda entre ellas está el portamuestra. La fuente de microondas irradia haces perpendiculares, denominados banda X, Q o W, de frecuencias 9, 24 y 34 GHz, respectivamente. También, se pueden adicionar sondas de control de temperatura y goniómetros para mediciones de monocristales. En la Figura 2. 3 se muestra el equipo de EPR del Instituto de Física del Litoral (IFIS) en Santa Fe.

La EPR permite obtener información sólo de sistemas donde se presenten elementos con electrones desapareados. Esto reduce su campo de aplicación a pocas sustancias, tales como especies radicalarias o algunos cationes metálicos y moléculas en estados excitados. También, se pueden utilizar marcadores de espín, especies con radicales estables, para hacer análisis de entornos químicos. Sin embargo, el hecho que sólo las sustancias con electrones desapareados sean activas, es también una ventaja en el análisis de sistemas complejos, ya que implica que muchas moléculas que poseen sus capas completas no interfieren en las mediciones.³²

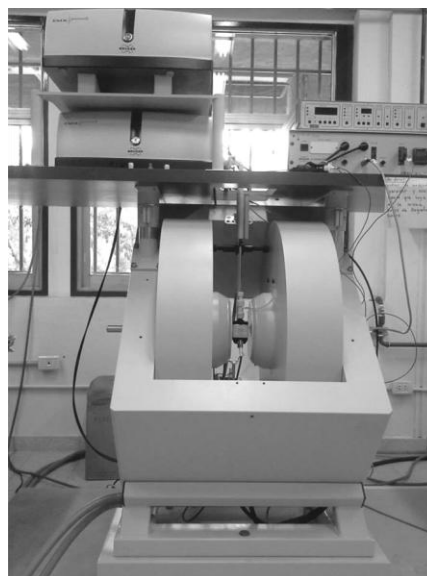


Figura 2. 3 – Equipo de EPR Bruker EMX-Plus

Particularmente, la técnica de EPR permite caracterizar estructuralmente complejos metálicos, tanto orgánicos como inorgánicos, e incluso sitios catalíticos de determinadas proteínas.³³ Los experimentos en EPR resultan muy apropiados para poder determinar el entorno electrónico de complejos de metales, ya que la cantidad y tipo de ligandos que lo rodean determinan cómo se desdoblán los orbitales donde se alojarían los electrones.³⁴ Este desdoblamiento, asociado a una geometría electrónica, influye directamente en cómo el campo que se aplica sobre la muestra afecta a la corriente paramagnética y, a su vez el campo que ésta genera en respuesta. Por lo tanto, se puede determinar el carácter del orbital que ocupa electrones desapareados y, conociendo los diferentes tipos de desdoblamientos, obtener la geometría del complejo.

A partir de las mediciones por EPR, se puede determinar el factor g , como se puede ver en la Ec.2.4, donde h es la constante de Plank, ν es la frecuencia de microondas irradiada a la muestra, μ_B es el magnetón de Bohr, B_0 es el campo aplicado y g_e es la referencia del factor para un electrón libre.

$$g = \frac{h\nu}{\mu_B B_0}; g_e = 2,0023 \quad \text{Ec.2.4}$$

A partir del espectro, se determina g que puede ser un valor escalar, o bien compuesto por dos o tres componentes. Esta posibilidad es causada por la anisotropía que posee el sistema, la cual también está intrínsecamente relacionada con las geometrías de complejos. Retomando la determinación del tensor g , si se obtiene un único valor significa que el sistema es isotrópico. En ellos, las componentes espaciales del tensor cumplen que $g_x=g_y=g_z$, por lo tanto, se trata de un sistema de geometría esférica. Por el contrario, si las componentes no son equivalentes, se está en presencia de sistemas anisotrópicos. Si $g_x=g_y \neq g_z$ se trata de un sistema donde hay dos señales, una proveniente de la componente paralelo, $g_{||}$, y otra de la perpendicular, g_{\perp} . Finalmente, si $g_x \neq g_y \neq g_z$ el sistema posee una simetría rómbica. En la Figura 2.4, se muestran ejemplos ilustrativos de cada caso y también, las señales de las que se obtiene luego el valor de g .

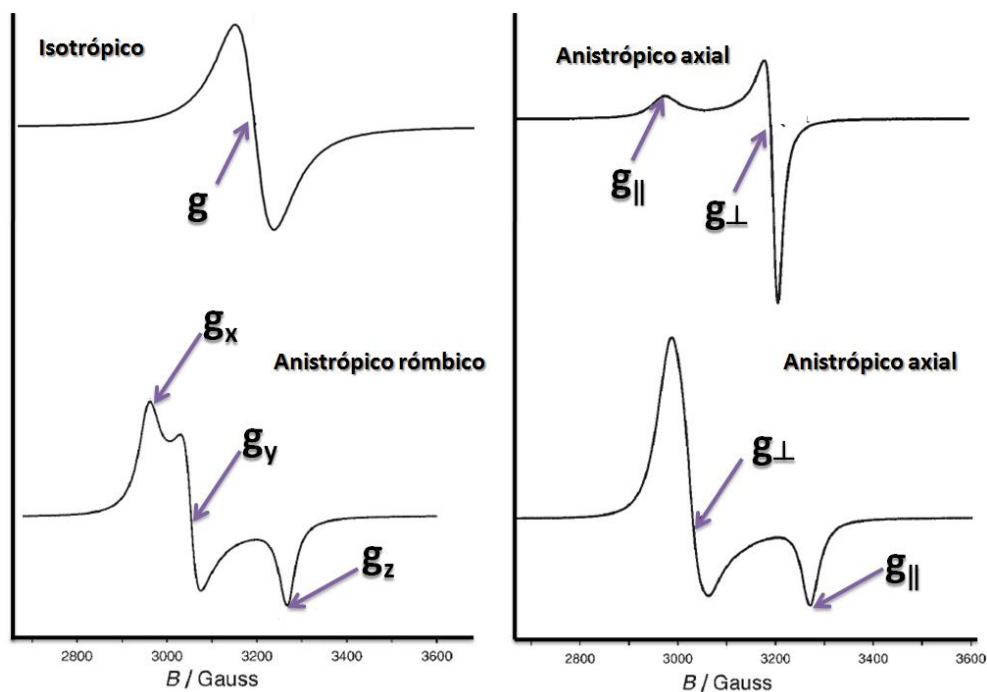


Figura 2.4 – Tipos de espectros de EPR en términos de anisotropía del factor g

Otro factor que se puede obtener mediante la adquisición de espectros de EPR es el acoplamiento hiperfino (A) el cual es un valor de acoplamiento de espín electrónico con espín nuclear. Esto se manifiesta como un desdoblamiento de señales conforme la Ec.2.5, donde l es el espín del núcleo con el cual el electrón interactúa.³⁵

$$n^{\circ}\text{señales} = (2l + 1) \quad \text{Ec.2.5}$$

Cuando se adquieren los espectros de EPR, se analizan y se extraen valores experimentales que, se comparan con valores simulados, para corroborar y obtener mayor certeza de ellos. Estos datos iniciales sirven como *input* para el cálculo de espectros mediante el uso de *Easyspin*.³⁶ Este programa se soporta sobre la plataforma MatLab y sirve para realizar una amplia gama de simulaciones y procesado de datos de EPR. El programa utilizado fue *Esfity pepper*. Esta combinación de función y base es apropiada para simular espectros de muestras en estado sólido no cristalinos. Es importante destacar que el programa *Esfity* utiliza valores del sistema electrónico y no necesita que se ingrese ecuaciones ni subrutinas para lograr la iteración de espectros simulados hasta lograr el mejor ajuste.³⁷ El programa detiene el ajuste cuando ha llegado a un mínimo en la función de error, o si se alcanza el número de simulaciones establecido. *Esfity* considera un ajuste local de cuadrados mínimos usando el algoritmo *simplex* o *Levenberg/Marquardt* para converger si el cambio en los parámetros o en el error de una iteración de simulación a la siguiente cae por debajo de un cierto umbral, el cual se ajusta normalmente a un valor de 1×10^{-4} .

2.3.1.4. Termogravimetría

El análisis termogravimétrico (TGA) permite estudiar el comportamiento térmico de los complejos sintetizados, e inferir, datos estructurales. Comparando con el comportamiento térmico de los ligando puros, Figura 2.5 y Figura 2.6, permite evaluar los posibles cambios en los procesos de degradación térmica de los ligandos que pueden inducir las sales de metales de transición por estar formando complejos de coordinación.³⁸ Esta metodología, permite, también analizar si ocurre desplazamiento de las moléculas de agua que poseen las macromoléculas empleadas y las interacciones de los centros metálicos con sus grupos funcionales de los macrociclos. En el TGA, con el ascenso de temperatura, se observan procesos donde se pierden, en general en una primera

instancia, las moléculas de agua de hidratación y luego las que podrían estar coordinadas al ion metálico. En los procesos de descomposición, siempre tomando como referencia Alm o Chi puros, se puede ver si la presencia de los metales utilizados altera, anticipando o retardando, este tipo de eventos.^{17,39} Para comparar los complejos formados, se utilizan diferentes parámetros, tales como la temperatura a la cual se inicia el proceso de descomposición, la temperatura en la cual la mitad de la masa se ha perdido y, finalmente, el porcentaje de masa remanente al finalizar el estudio.

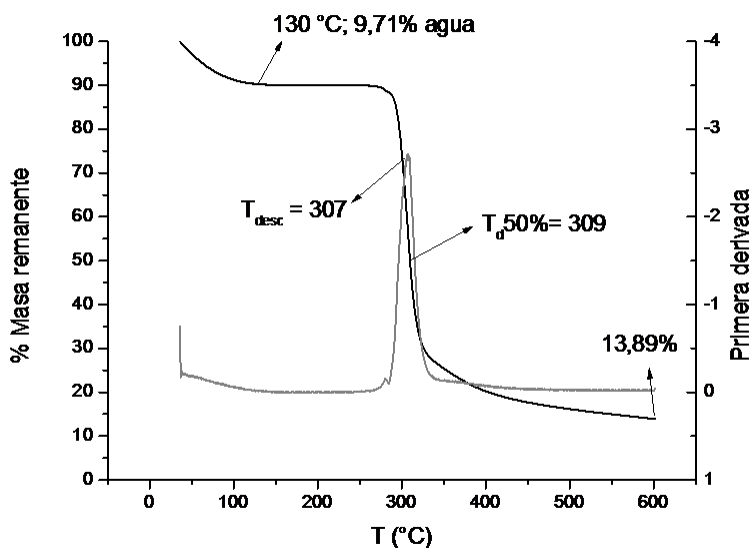


Figura 2.5 – TGA de almidón

El TGA puede ser utilizado para determinar composiciones de muestras e incluso estequiometrias.⁶ Para esto, los porcentajes de masa perdidos se asignan a posibles pérdidas de fragmentos de las moléculas en estudio. Para poder definir de manera más precisa las temperaturas a las cuales ocurren estos eventos, suele recurrirse a la primera derivada del termograma. Particularmente, para los complejos sintetizados en este trabajo, esto no es posible debido que las macromoléculas usadas como ligandos son una mezcla de polímeros de diferente longitud con su propia distribución de pesos moleculares. Por lo tanto, los procesos térmicos observados son poco definidos y aportan escasa información estructural detallada. No obstante, como ya se mencionó, puede utilizarse la comparación para evidenciar diferencias con los ligandos puros, con complejos anteriormente sintetizados con ligandos análogos, como las ciclodextrinas, e intentar establecer similitudes y diferencias.

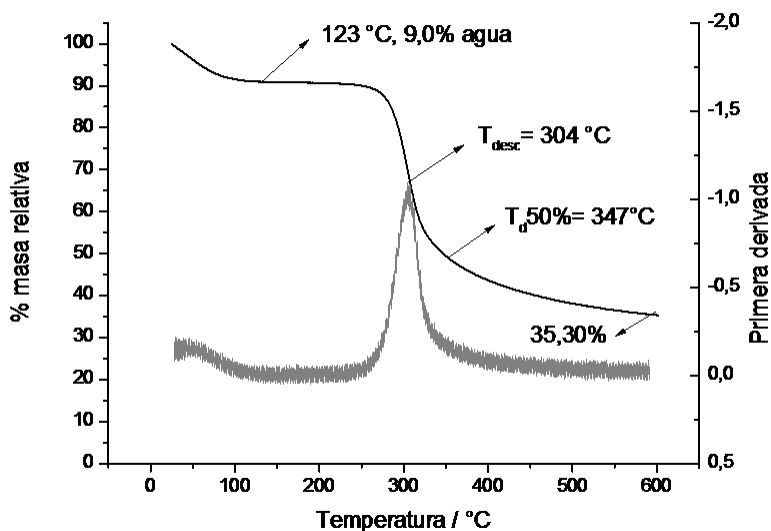


Figura 2.6– TGA de quitosán

2.3.2. Complejos de almidón

El Alm es un polímero natural compuesto por polímeros lineales, amilosa, y ramificados, amilopectina, de D-glucosa que puede actuar como ligando de centros metálicos.

El fenómeno de la coordinación de los iones metálicos con Alm resulta de interés, ya que puede afectar la absorción de iones metálicos en los organismos vivos y su excreción dentro de la cadena alimentaria y, por lo tanto, los procesos de la vida. Además, se han estudiado estos complejos en diversas aplicaciones como ayudas para la cementación del suelo, captación de metales en procesos mineros, así como aglutinantes y plastificantes en cerámicas a base de óxido metálico.¹⁰

Debido a su macroestructura flexible, solo un número limitado de posibles sitios de coordinación presentes en Alm se podrían dedicar a la coordinación con el metal. Dada la complejidad de las cadenas, el conocimiento de la estructura de complejos metálicos con D-glucosa monomérica no se puede extrapolar directamente a los formados por metales con polisacáridos como almidón. Ni siquiera es posible sugerir si la coordinación de los átomos metálicos ocurre de manera intra o intermolecular. Probablemente, ambos modos de coordinación podrían tener lugar.⁴⁰

En las siguientes secciones se describe el uso de Alm como ligando en halogenuros y nitratos de cobre, hierro, manganeso y zinc.

2.3.2.1. Cobre (II)

Se sintetizaron tres complejos denominados: AlmCuCl_2 , AlmCuBr_2 y $\text{AlmCu}(\text{NO}_3)_2$.

En una primera instancia se analizaron los complejos con Alm, utilizando la espectroscopia IR se pudo ver diferentes variaciones en las señales de los estiramientos de OH y del agua que posee el polímero. En la Figura 2.7 se pueden observar los espectros de los complejos cúpricos.

En el espectro de AlmCuCl_2 , se observó un desplazamiento en el máximo de absorción correspondiente a la banda del stOH . La diferencia en el valor de numero de onda, $\Delta\tilde{\nu}=+45,7 \text{ cm}^{-1}$, sugiere que la vibración de algunos oxidrilos se altera al interaccionar con el Cu^{2+} .⁴¹ Algo similar se observó para $\text{AlmCu}(\text{NO}_3)_2$, donde la variación de esa misma señal es positiva, aunque mucho mayor, $\Delta\tilde{\nu}=+82,9 \text{ cm}^{-1}$. Posiblemente los átomos de nitrógeno del contraión nitrato, pueden generar otro efecto, alterando los puente H que posee el Alm.⁴² Una interacción tipo $\text{O}\cdots\text{H}\cdots\text{N}$ podría contribuir al gran desplazamiento de la señal de stOH .

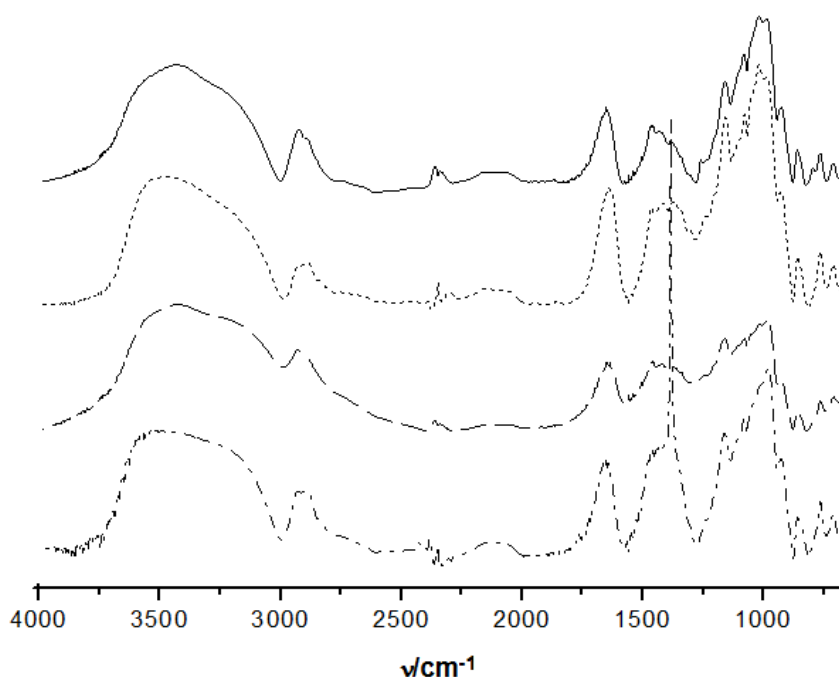


Figura 2.7 – Espectros de IR de complejos de cobre y almidón. Línea continua almidón, puntos AlmCuCl_2 , línea entrecortada AlmCuBr_2 y líneas con puntos $\text{AlmCu}(\text{NO}_3)_2$

El AlmCuBr_2 , mostró una diferencia con los anteriores, ya que la variación de la señal de stOH es $\Delta\tilde{\nu}$ de $-9,64 \text{ cm}^{-1}$. Con un Δ de menos de 10 unidades resulta poco certero poder afirmar si hay una variación real, dado la relación señal/ruido del espectro y la resolución del equipo.⁴¹

Respecto a la señal correspondiente al H_2O , en los tres complejos estudiados se observaron variaciones pequeñas, $\Delta\tilde{\nu}=-11,5 \text{ cm}^{-1}$ para AlmCuCl_2 , $\Delta\tilde{\nu}=-7,7 \text{ cm}^{-1}$ para AlmCuBr_2 y $\Delta\tilde{\nu}=+7,7 \text{ cm}^{-1}$ para $\text{AlmCu}(\text{NO}_3)_2$. Esto podría sugerir que la coordinación de las sales por el Alm ocurre sin alterar la interacción de las moléculas de H_2O en el interior de la estructura tridimensional del polímero. Se puede inferir, también, que las moléculas de H_2O que interactúan con los grupos OH del Alm no coordinan al Cu^{2+} .

Mediante espectroscopia UV-Vis RD, se obtuvo de manera muy simple el Δ_0 en complejos de Cu^{2+} . Dado que la configuración del cobre es d^9 , sólo hay una única transición posible, $T_{2g} \rightarrow E_g$, y la energía de ese proceso es la correspondiente a la banda de absorción que posee en el rango del visible. Los espectros se pueden ver en la Figura 2.8 y en la Tabla 2. 3 se muestran los Δ_0 calculados por esta técnica.

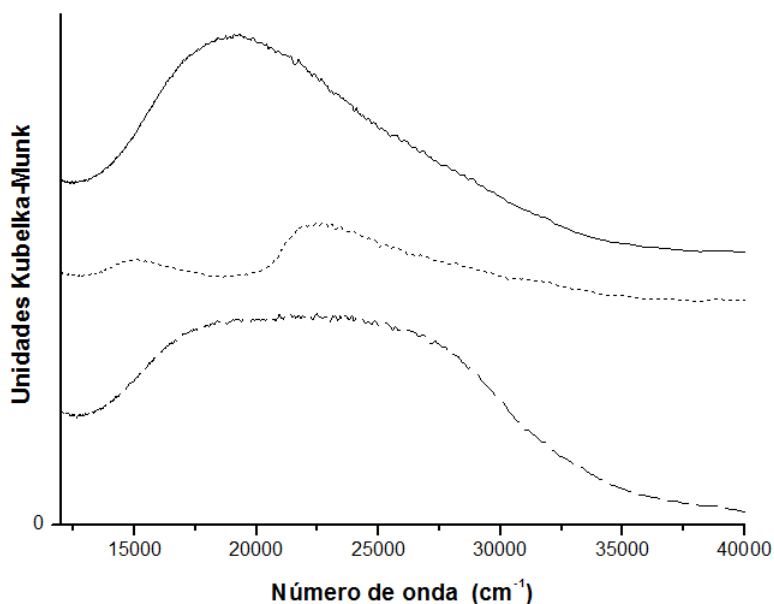


Figura 2.8 – Espectros de UV-Vis RD de complejos de cobre y almidón. Línea continua AlmCuCl_2 , puntos AlmCuBr_2 y líneas $\text{AlmCu}(\text{NO}_3)_2$

Tabla 2. 3 – Δ_o de complejos de cobre y almidón

Complejo	Δ_o (cm ⁻¹)
AlmCuCl ₂	19286
AlmCuBr ₂	15105; 22471
AlmCu(NO ₃) ₂	21300

Los valores de los máximos de absorción para los tres complejos coinciden con Δ_o de complejos octaédricos no regulares con efecto Jahn-Teller.^{34,43} Esto fue más marcado en AlmCu(NO₃)₂, que posee una señal muy ancha entre los 15000 y 30000 cm⁻¹ con el máximo centrado en 21300 cm⁻¹. El AlmCuBr₂, además, se encuentra una señal a 22471 cm⁻¹ que corresponde a la transferencia de carga del ligando al metal. Normalmente, estas bandas se dan a energías mayores que las bandas de absorción del campo de los ligandos y corresponden a transferencia de electrones desde orbitales, en general *p* del ligando, en este caso *sp*³ de los grupos OH, a los *d* del metal.²⁴

Para determinar la geometría de los complejos se analizaron los espectros de EPR. En la Tabla 2. 4 se muestran los valores de los componentes de *g* y *A*_{||} de cada caso. Como se puede observar, se obtuvieron espectros de simetría axial para los complejos AlmCuBr₂ y AlmCu(NO₃)₂. Por el contrario, fue de simetría rómbica, para el AlmCuCl₂.

Los espectros con simetría axial, presentan sólo dos señales: *g*_{||} y *g*_⊥. La primera se encuentra desdoblada en cuatro, por el acoplamiento entre el espín electrónico y el nuclear, ya que Cu posee momento de espín 3/2.⁴⁴ Con la distancia entre esos picos se pudo determinar el valor de la componente paralela del acoplamiento hiperfino, *A*_{||}. Los valores altos de *g* indican que hay una interacción entre oxígeno y el centro metálico, y que los complejos poseen geometría octaédrica con efecto Jahn-Teller distinto a lo descrito por Ciesielski y col. quienes determinaron otro tipo de geometría en sistemas similares.^{10,39,45} Sin embargo, hay que mencionar que los métodos de síntesis entre los complejos sintetizados en este trabajo y los reportados por Ciesielki son diferentes, por lo que podrían dar lugar a compuestos de distintas estructuras o geometrías.

Tabla 2. 4 – Parámetros obtenidos de EPR de complejos de cobre y almidón

Complejo	g^*	$A_{ }$	Simetría/geometría
AlmCuCl ₂	$g_z = 2,047$ (2,050)	--	Rómbica / Octaedro distorsionado
	$g_y = 2,187$ (2,179)		
	$g_x = 2,246$ (2,251)		
AlmCuBr ₂	$g_{ } = 2,406$ (2,402)	97 (111,65)	Axial /
	$g_{\perp} = 2,097$ (2,0930)		Octaedro elongado
AlmCu(NO ₃) ₂	$g_{ } = 2,414$ (2,404)	120 (136,67)	Axial /
	$g_{\perp} = 2,089$ (2,0908)		Octaedro elongado

* Valores simulados entre paréntesis

Los valores de g para AlmCuCl₂ son típicos de compuestos con coordinación con ligandos oxigenados y de geometría octaédrica distorsionada. Mediante los cálculos del parámetro denominado R propuesto por Garribba y Micera,⁴⁶ detallados en las Ecuaciones 2.6 y 2.7, se pudo determinar el carácter del orbital donde se encuentra el electrón desapareado. Este parámetro es útil para determinar la contribución de funciones de onda que conforman el orbital en cuestión.

$$\Psi_{gs} = c_1 |d_{z^2}| + c_2 |d_{x^2} - d_{y^2}| \quad \text{Ec.2.6}$$

$$R = \frac{g_y - g_z}{g_x - g_y} \quad \text{Ec.2.7}$$

$$R > 1; c_1 > c_2 ; R < 1; c_2 > c_1$$

Para el AlmCuCl₂, el valor obtenido es de $R=2,372$ y $R=1,796$ utilizando valores experimentales y simulados respectivamente. En ambos casos el $R>1$, por lo tanto, el orbital donde se encuentra el electrón desapareado tiene una contribución mayor de d_{z^2} . Esto corresponde a desdoblamientos de orbitales d de complejos octaédricos con distorsión *cis*, Figura 2.9.

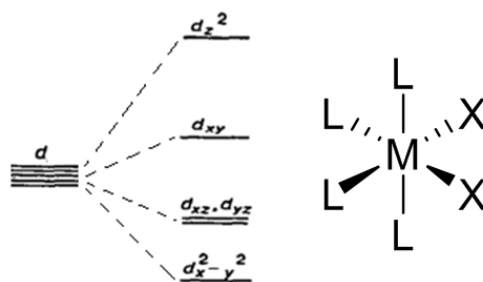


Figura 2.9 – Desdoblamiento de orbitales *d* y estructura de geometría octaédrica *cis* distorsionada

Por lo tanto, puede sugerirse, para el complejo AlmCuCl_2 , una estructura como la que se muestra en la Figura 2.10, donde cuatro ligandos serían oxidrilos del almidón, representado como una línea continua, y dos serían los cloruros. Se muestra que los ligandos Cl^- se encuentran contiguos, ya que si estuviesen alternados la distorsión sería *trans*.

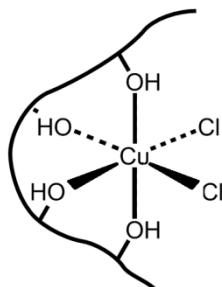


Figura 2.10 – Estructura propuesta para el complejo de AlmCuCl_2

Mediante TGA se observó, Figura 2. 11, una descomposición diferente del complejo AlmCuCl_2 respecto al Alm. Hay un primer evento alrededor de 116°C en el que se pierden las moléculas de H_2O , que representan un porcentaje menor a la cantidad de agua en el polímero solo, lo cual indica que un poco de agua se desplaza conforme ocurre la formación del complejo con la sal metálica.³⁹ También, se observó una disminución en la temperatura de inicio de descomposición, $T_{\text{desc}} = 144^\circ\text{C}$, lo cual podría explicarse por reacciones que ocurran debido a la presencia del CuCl_2 , el cual podría liberar HCl durante su descomposición y acelerar el proceso.⁴⁷ Sin embargo, la temperatura a la cual se ha perdido el 50% de la masa, $T_{50\%}$ aumentó a 348°C , lo cual indicaría que fragmentos de descomposición se coordinan a la sal metálica y necesitan de temperaturas mayores para liberarse. La masa remanente luego del análisis, es mayor en el complejo, 30,52%, que

en el carbohidrato, debido a la presencia del centro metálico de la sal, el cual no sublima a las temperaturas en las que opera el equipo.

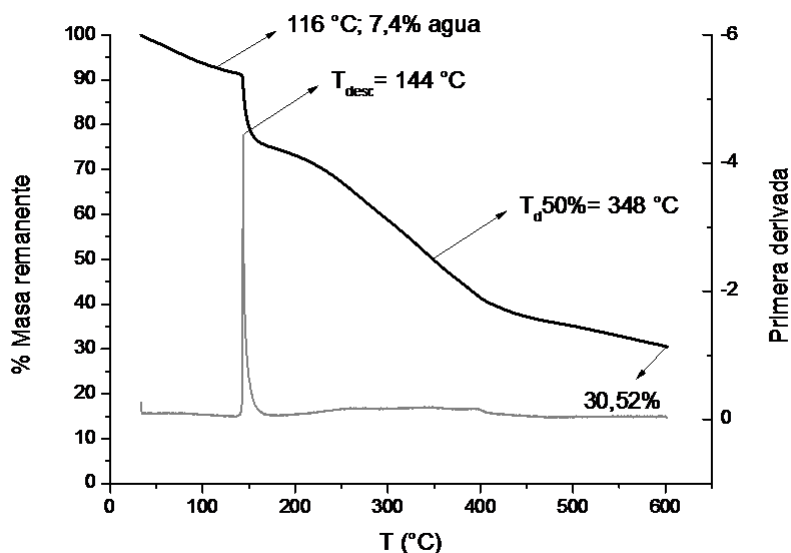


Figura 2. 11 – TGA de AlmCuCl₂

En el TGA del complejo AlmCuBr₂, Figura 2. 12, se observó un primer evento a los 137°C, que se atribuyó a la pérdida de agua. El resto de los eventos son muy similares a los del complejo AlmCuCl₂. La temperatura de descomposición es relativamente baja, T_{desc}=143°C, lo cual podría atribuirse a la liberación de HBr, como se vio en complejos análogos con ciclodextrina.⁷ También se determinó que la T_d50% aumenta a 356°C y que la masa remanente es similar a lo ya observado anteriormente (29,74%) por lo que podría inferirse que se compone de cobre y productos de oxidación orgánicos.

El comportamiento térmico del AlmCu(NO₃)₂ es diferente a los anteriores, Figura 2.13, se observaron dos eventos donde la derivada del TGA adopta valores mínimos locales. El primero de ellos ocurre a 158°C con una pérdida de 8,5% de la masa. El segundo determina la T_{desc}= 304°C, la cual prácticamente coincide con el T_d50%=306°C. Particularmente, en el termograma se observa una disminución casi constante de la masa hasta 255°C, dónde comienza el proceso de descomposición. Esto implica que no se daría un único paso sino en una sucesión de eventos consecutivos, por lo que el análisis es dificultoso.

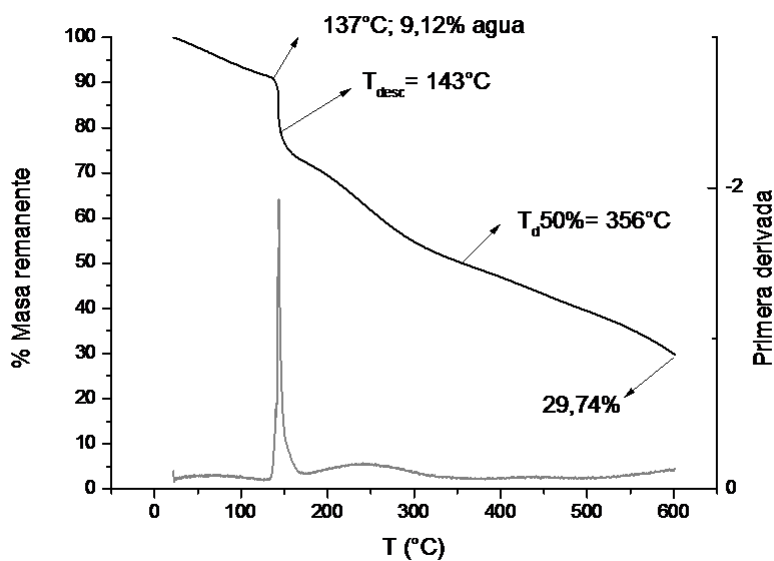


Figura 2.12 – TGA de AlmCuBr₂

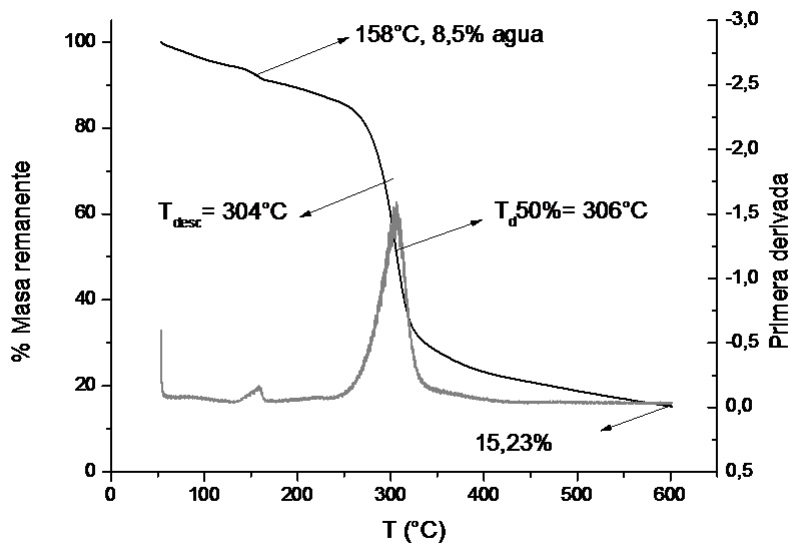


Figura 2.13 – TGA de AlmCu(NO₃)₂

En general, en los tres complejos se observó que la pérdida porcentual de agua representó prácticamente lo mismo en cada caso. Esto coincide con las mediciones de IR donde no se vieron variaciones en la señal correspondiente al H₂O que posee el Alm a causa de la incorporación de la sal inorgánica. Podría inferirse, entonces, que el centro

metálico no se encuentra coordinado por moléculas de agua en su primera esfera de coordinación. Esto refuerza también la estructura propuesta por EPR, en donde los átomos de oxígeno que acomplejan el metal provienen de grupos OH del Alm y no del agua.

2.3.2.2. Hierro (II)

Se sintetizaron dos complejos denominados: AlmFeCl_2 y AlmFeBr_2 .

En los espectros de IR, que se muestran en Figura 2.14, se puede observar que hay variaciones en las señales de νOH , similares a las que se describieron en los complejos de cobre con el mismo ligando.

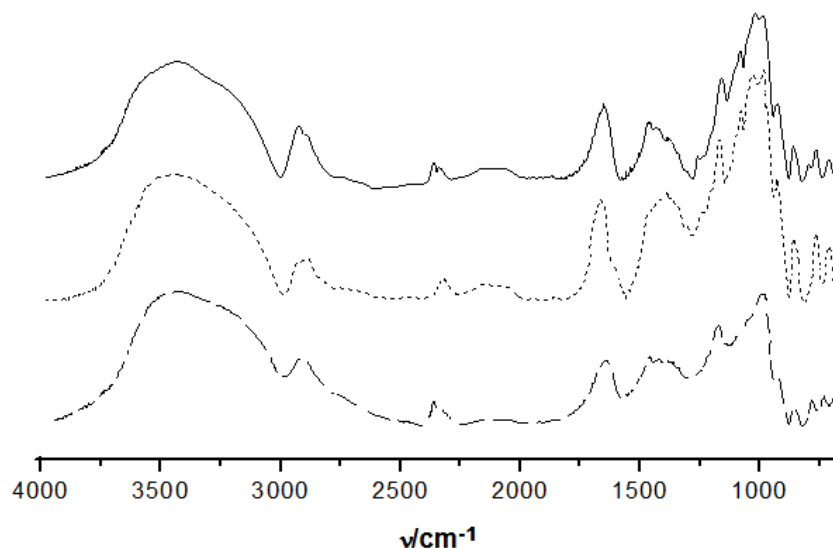


Figura 2.14 – Espectros de IR de complejos de hierro (II) y almidón. Línea continua almidón, puntos AlmFeCl_2 y línea entrecortada AlmFeBr_2

Los perfiles de los espectros son similares pero las variaciones positivas del estiramiento de la banda de OH ocurren sólo en el complejo AlmFeCl_2 , $\Delta\tilde{\nu}=+30,2 \text{ cm}^{-1}$. Esto podría deberse a que los grupos OH que coordinan al metal vibran a mayores números de onda. Particularmente, el complejo AlmFeBr_2 , no mostró diferencias significativas en la señal de νOH . Posee un $\Delta\tilde{\nu}=-6,6 \text{ cm}^{-1}$, si bien es una variación negativa, es baja y, *a priori*, no habría interacciones OH-metal.

Se observó que en los dos complejos hay diferencias en la señal del agua según el halógeno presente. Las variaciones son: $\Delta\tilde{\nu}=+12,8\text{ cm}^{-1}$ para AlmFeCl_2 y $\Delta\tilde{\nu}=-0,7\text{ cm}^{-1}$ para AlmFeBr_2 . Este efecto podría deberse a la dureza de los contraiones de la sal.

Con el análisis de los máximos de absorción de UV-Vis RD, se pudo obtener el Δ_o de los complejos de Fe^{2+} . Los espectros se muestran en la Figura 2.15. Como la configuración del hierro es d^6 , se determinó el desdoblamiento de campo según el diagrama de Tanabe-Sugano correspondiente, Figura 2.17.²⁷ En la Tabla 2. 5 se observan los máximos de absorción para los complejos de hierro (II).

Tabla 2. 5 – Máximos de absorción en UV-Vis RD de complejos de hierro (II) y almidón

Complejo	Máximos (cm^{-1})
AlmFeCl_2	13506; 20060
AlmFeBr_2	12300

El complejo de AlmFeCl_2 presentó dos señales de absorción, por lo tanto pudo ser analizado por el diagrama mencionado d^6 . Como el Cl⁻ y el OH⁻ son ligandos débiles, teniendo en cuenta la serie espectroquímica, se consideró que la configuración de Fe^{2+} es de alto espín, ya que el apareamiento de electrones conlleva un gasto de energía mayor. Por lo tanto, la única transición posible es de $T_{2g} \rightarrow E_g$, Figura 2.16.

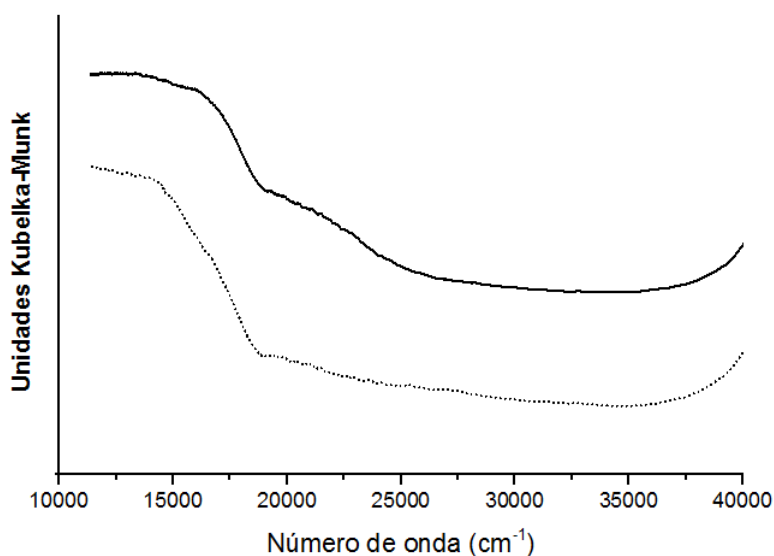


Figura 2.15 – Espectros de UV-Vis RD de complejos de hierro (II) y almidón. Línea continua AlmFeCl_2 , y puntos AlmFeBr_2

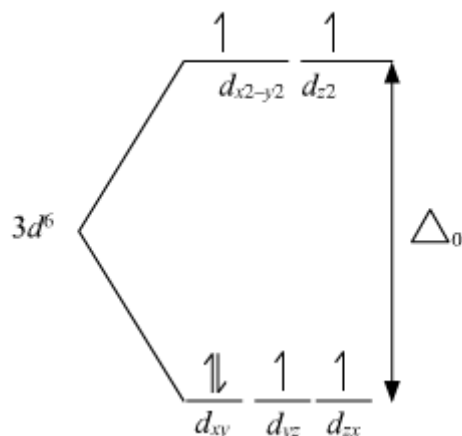


Figura 2.16 – Configuración de alto espín de $Fe^{2+} d^6$, estado de menor energía T_{2g}

La relación entre los máximos de absorción ν_2/ν_1 es $20060 \text{ cm}^{-1}/13504 \text{ cm}^{-1}=1,48$ y en el diagrama de Tanabe-Sugano se determinó que $E_2/B=21$ y $E_1/B=14$ cumplen con el mismo cociente para una transición $T_{2g} \rightarrow E_g$. Estos dos valores extrapolados al eje de las abscisas les corresponde un $\Delta_0/B=21$. Por lo tanto se determinó el parámetro de Racah $B=960 \text{ cm}^{-1}$ y $\Delta_0=20160 \text{ cm}^{-1}$, para esto se reemplazó E_2 y E_1 con los valores de ν_2 y ν_1 igualando para B. Utilizando el valor B_0 para el Fe^{2+} libre de la Tabla 2. 2, se obtuvo un índice nefelauxético $\beta=0,906$.

Tanto B como β indicarían que los electrones d del átomo central dispondrían de mayor espacio para desolcalizarse y disminuir su repulsión. Al ser $\beta < 1$ se considera que el carácter de las interacciones entre metal y ligando es más covalente.

El complejo $AlmFeBr_2$ posee un espectro de UV-Vis RD de perfil similar al de $AlmFeCl_2$ pero sólo se pudo observar una señal ancha con máximo alrededor de 12300 cm^{-1} que correspondería a la energía de su desdoblamiento de campo. Considerando que el Br^- es un ligando más débil, es lógico obtener un Δ_0 menor al del complejo $AlmFeCl_2$.

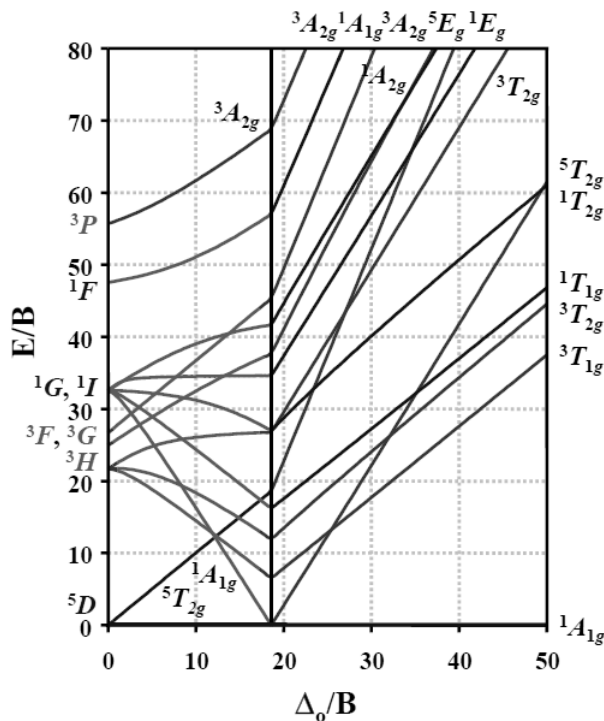


Figura 2.17 – Diagrama de Tanabe-Sugano d^6

2.3.2.3. Hierro (III)

Se sintetizaron tres complejos denominados: AlmFeCl_3 , AlmFeBr_3 y $\text{AlmFe}(\text{NO}_3)_3$.

El análisis de los espectros de IR, Figura 2.18, permitió determinar las variaciones en la banda de los estiramientos OH de los tres complejos de hierro (III). También se evidenció que los perfiles de los espectros son similares al de los complejos con hierro (II).

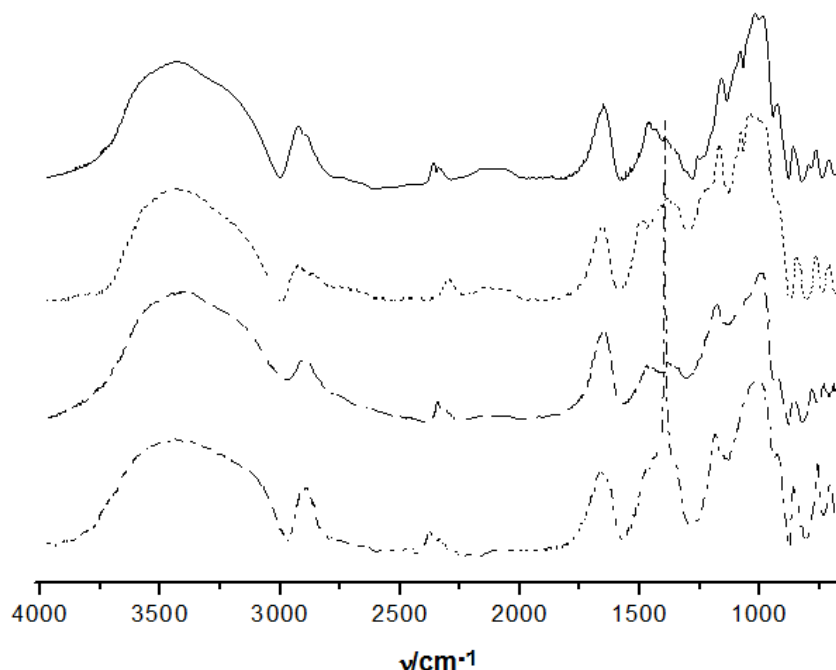


Figura 2.18 – Espectros de IR de complejos de hierro (III) y almidón. Línea continua almidón, puntos AlmFeCl₃, líneas entrecortadas AlmFeBr₃ y líneas con puntos AlmFe(NO₃)₃

Las diferencias que hay entre los espectros de los complejos con Fe (III) respecto al de Alm son similares a las descritas para los de hierro (II). Tanto AlmFeCl₃ y AlmFe(NO₃)₃ poseen variaciones positivas pero, en este caso en particular, el primero presentó una diferencia mayor de $\Delta\tilde{\nu}=+56,6 \text{ cm}^{-1}$ y mientras que para el segundo un $\Delta\tilde{\nu}=+23,4 \text{ cm}^{-1}$. En ambos casos, la presencia de la sal generó que los oxidrilos que coordinan vibren a mayores números de onda. Pero para el caso de AlmFe(NO₃)₃ la presencia de tres grupos nitratos podrían establecer puentes hidrógeno con los OH del Alm y no perturbar tanto como el Cl⁻.

Similar a lo descrito para los complejos de hierro (II), el complejo AlmFeBr₃ no muestra grandes variaciones en la señal de *st*OH. Se observó un $\Delta\tilde{\nu}=-0,7 \text{ cm}^{-1}$.

Se observaron diferencias en la señal correspondiente al H₂O. Las variaciones fueron: para AlmFeCl₃ $\Delta\tilde{\nu}=+12,3 \text{ cm}^{-1}$, en AlmFeBr₃ $\Delta\tilde{\nu}=-3,6 \text{ cm}^{-1}$ y AlmFe(NO₃)₃ $\Delta\tilde{\nu}=+2,8 \text{ cm}^{-1}$. Considerando que también se observó una variación semejante para el complejo AlmFeCl₂, los aniones Cl⁻ podrían ser los responsables de estas variaciones espectroscópicas.

En la Figura 2.19 se presentan los espectros de UV-Vis RD de los complejos de hierro (III) y en la Tabla 2. 6 se resumen los máximos de absorción correspondientes. Con

el análisis de los máximos de absorción de UV-Vis RD junto con el diagrama de Tanabe-Sugano d^6 , ver Figura 2.20, se puede obtener el Δ_o de el complejo de $\text{AlmFe}(\text{NO}_3)_3$. Esto es posible para este complejo ya que tiene dos señales definidas, no así en los complejos de las sales halogenadas.

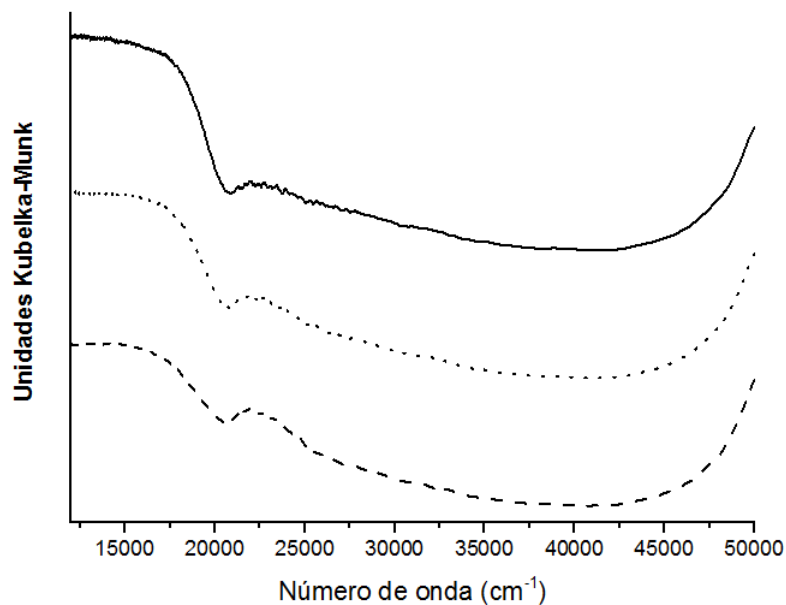


Figura 2.19 – Espectros de UV-Vis RD de complejos de hierro (III) y almidón. Línea continua AlmFeCl_3 , puntos AlmFeBr_3 y líneas $\text{AlmFe}(\text{NO}_3)_3$

Tabla 2. 6 – Máximos de absorción en UV-Vis RD de complejos de hierro (III) y Alm

Complejo	Máximos (cm^{-1})
AlmFeCl_3	14955; 22321
AlmFeBr_3	15802; 22471
$\text{AlmFe}(\text{NO}_3)_3$	15232; 22026

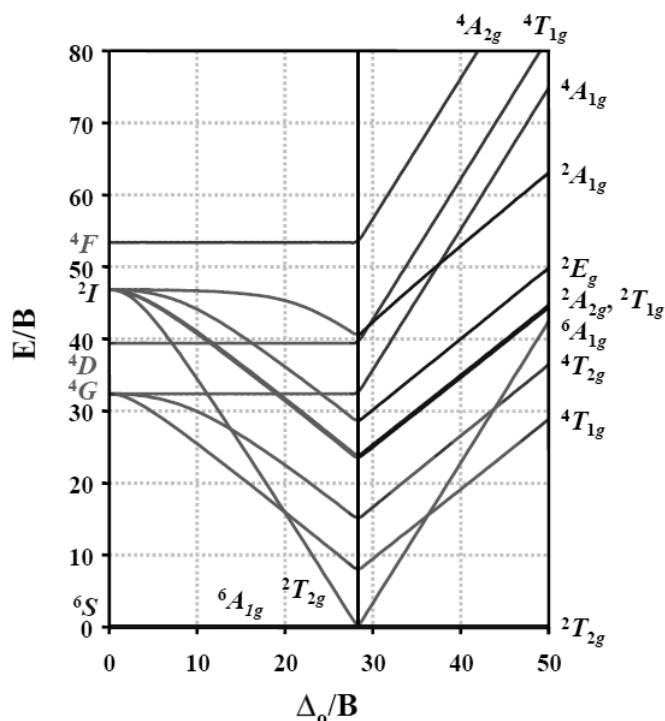


Figura 2.20 – Diagrama de Tanabe-Sugano d^5

El complejo AlmFeCl_3 se considera igual en lo descripto para AlmFeCl_2 para realizar el análisis por diagrama de Tanabe-Sugano, con la diferencia de que en este caso el centro metálico es d^5 . Las transiciones a 14955 y 22321 cm^{-1} (ν_1 y ν_2) son las correspondientes al desdoblamiento de los orbitales d . El cociente $\nu_2/\nu_1=1,45$ y esta relación que se cumple en el diagrama con $E_2/B=23$ y $E_1/B=16$ a los que corresponde un $\Delta_o/B=20$. A partir de estos valores se determinó el parámetro de Racah $B=952 \text{ cm}^{-1}$. Considerando que B_0 libre para Fe^{3+} es de 1130 cm^{-148} se obtuvo un $\beta=0,84$. Estos valores indican que la nube electrónica del átomo central se expandió ante la presencia de los ligandos. También, esto indicaría que hay una interacción metal-ligando con un carácter covalente. El parámetro de Racah obtenido permite por medio de la relación de Δ_o/B determinar un $\Delta_o=19080 \text{ cm}^{-1}$.

Para el complejo de AlmFeBr_3 realizaron las mismas consideraciones descriptas. Las transiciones a 15802 y 22471 cm^{-1} (ν_1 y ν_2) tienen un cociente $\nu_2/\nu_1=1,42$. La relación de en el diagrama de Tanabe-Sugano se cumple con $E_2/B=25$ y $E_1/B=18$ que les corresponde un $\Delta_o/B=18$. Con estos valores se determinó el parámetro de Racah $B=888 \text{ cm}^{-1}$. Como B_0 libre para Fe^{3+} es de 1130 cm^{-148} se obtuvo un $\beta=0,786$. Estos valores sugieren que comparando con el complejo clorado, los electrones del centro metálico se

compartirían más por efecto del Br^- el cual es un ión más blando que el Cl^- . Por lo tanto el carácter de las interacciones es más covalente. El valor que se logró determinar por el análisis del diagrama fue $\Delta_o=15984 \text{ cm}^{-1}$.

Analizando de la misma manera al complejo de $\text{AlmFe}(\text{NO}_3)_3$ se consideran las transiciones a 15232 y 22026 cm^{-1} (ν_1 y ν_2) y su cociente $\nu_2/\nu_1=1,45$. En el diagrama se resuelve esta relación con $E_2/B=40$ y $E_1/B=25$ a los que le corresponden un $\Delta_o/B=40$. Por lo tanto se determinó $B=580 \text{ cm}^{-1}$ y $\beta=0,513$. Estos valores indican que la nube electrónica del átomo central está muy expandida lo cual disminuye las repulsiones de sus electrones, más que en los otros dos complejos de hierro (III) descritos. Por lo tanto estos electrones estarían interaccionando con los ligandos con un carácter muy covalente. La energía de desdoblamiento de campo obtenida es $\Delta_o=23200 \text{ cm}^{-1}$.

2.3.2.4. Manganeso (II)

Se sintetizaron tres complejos denominados: AlmMnCl_2 , AlmMnBr_2 y $\text{AlmMn}(\text{NO}_3)_2$.

Los espectros de IR de los complejos de manganeso (II) se muestran en Figura 2.21. Las diferencias que se presentan son principalmente en los estiramientos OH.

Las variaciones siguen un similar patrón que se evidenció otros complejos ya descritos. Para los complejos de AlmMnCl_2 y $\text{AlmMn}(\text{NO}_3)_2$ se observó que los stOH tienen un $\Delta\tilde{\nu}=+23,4 \text{ cm}^{-1}$ y $\Delta\tilde{\nu}=+33,4 \text{ cm}^{-1}$, es decir diferencias positivas. Por otro lado AlmMnBr_2 presenta una variación muy pequeña de $\Delta\tilde{\nu}=-3,6 \text{ cm}^{-1}$. Por lo tanto, se observa un efecto similar de los contraiones de las sales que conforman estos complejos como en los formados por cobre (II).

Además, en los tres complejos se observó que la señal correspondiente al H_2O que posee el polímero, no se modifica de manera considerable. Las variaciones son: $\Delta\tilde{\nu}=-8,3 \text{ cm}^{-1}$ para AlmMnCl_2 , $\Delta\tilde{\nu}=-1,2 \text{ cm}^{-1}$ para AlmMnBr_2 y $\Delta\tilde{\nu}=+8,7 \text{ cm}^{-1}$ para $\text{AlmMn}(\text{NO}_3)_2$. Por lo tanto al formación de estos complejos no influirían en modificar la hidratación del ligando.

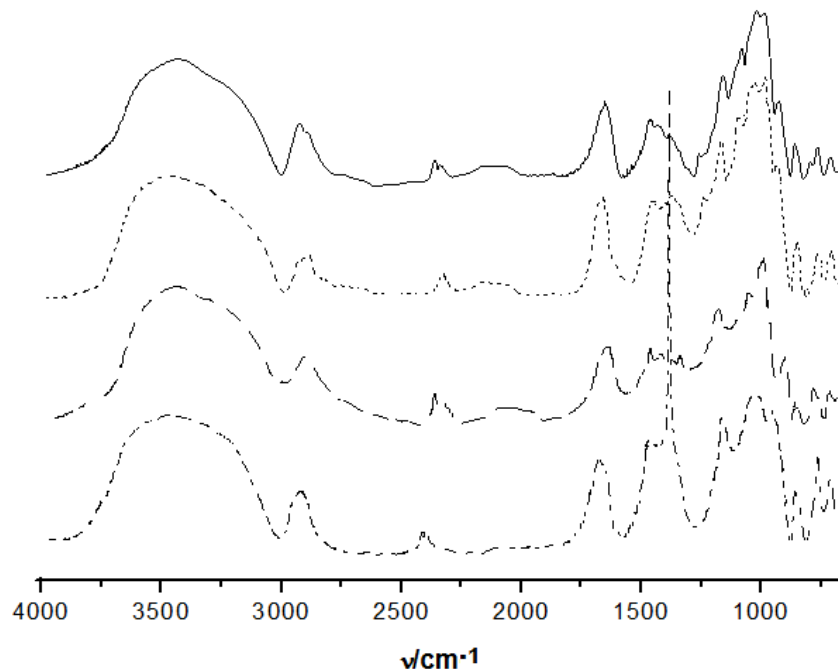


Figura 2.21 – Espectros de IR de complejos de manganeso (II) y almidón. Línea continua almidón, puntos AlmMnCl₂, línea entrecortada AlmMnBr₂ y líneas con puntos AlmMn(NO₃)₂

Los espectros de UV-Vis RD de los complejos de manganeso (II) se muestran en la Figura 2.22 y los máximos de absorción obtenidos se detallan en la Tabla 2. 7. Considerando que la configuración del Mn²⁺ es d⁵, se puede determinar de Δ_o mediante el análisis sobre el mismo diagrama de Tanabe-Sugano que para los complejos de Fe³⁺, Figura 2.20.

Tabla 2. 7 – Máximos de absorción en UV-Vis RD de complejos de manganeso (II) y almidón

Complejo	Máximos (cm ⁻¹)
AlmMnCl ₂	14695; 24570; 31595
AlmMnBr ₂	10000 a 27000 señal ancha; 39215
AlmMn(NO ₃) ₂	10857; 25673; 36161

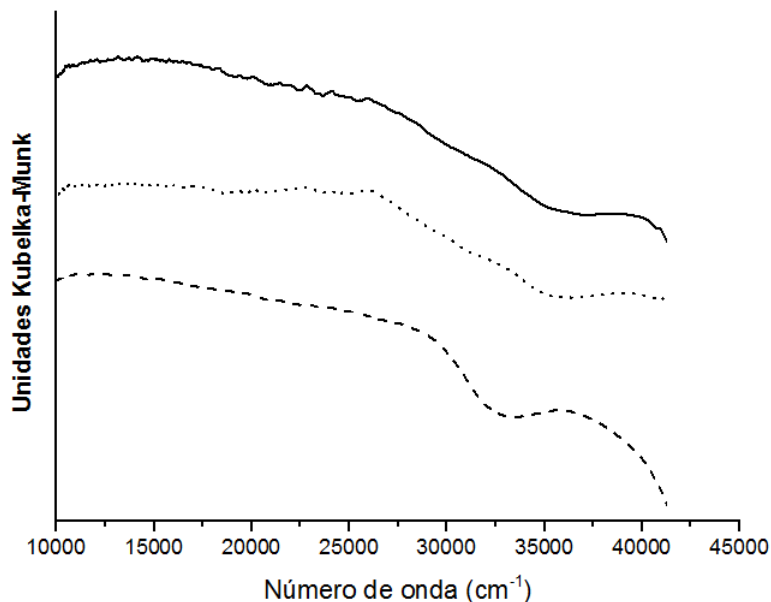


Figura 2.22 – Espectros de UV-Vis RD de complejos de manganeso (II) y almidón. Línea continua AlmMnCl₂, puntos AlmMnBr₂ y líneas AlmMn(NO₃)₂

Para el complejo AlmMnCl₂ se considera que las transiciones a 14695 y 24570 cm⁻¹ son las correspondientes al desdoblamiento de los orbitales *d*, *v*₁ y *v*₂ respectivamente. La restante al ser de alta energía se trataría de una transición de transferencia de carga de los ligandos hacia el metal. Como el Mn²⁺ estaría rodeado de Cl⁻ y OH se considera que el complejo sería de alto espín. Los estados que le corresponden son ⁶A_{1g}, ⁴T_{1g} y ⁴T_{2g}. La relación que se obtiene entre las energías de las dos primeras transiciones es *v*₂/*v*₁=1,67 y en el diagrama de Tanabe-Sugano, Figura 2.20, los valores *E*₂/*B*=24 y *E*₁/*B*=14 cumplen con esa misma relación. A estos factores le corresponde un Δ_o/*B*=20,5. Con estos datos se puede determinar *B*=1036cm⁻¹, y considerando *B*₀=1140 cm⁻¹, de Mn²⁺ como ion libre, se obtuvo un β=0,908. También conociendo el valor de *B*, se determinó del diagrama Δ_o=21238 cm⁻¹. Al disminuir el parámetro de Racah y al ser β menor a 1 se considera que los electrones del Mn²⁺ estarían ocupando más espacio alrededor del átomo central y se compartirían con los ligandos. Por lo tanto, las interacciones serían de carácter covalente.

Para el caso del complejo de AlmMn(NO₃)₂, se considera que el centro metálico está rodeado por NO₃⁻ y OH. Si bien el nitrato no es un ligando fuerte, está por encima del Cl⁻ en la serie espectroquímica, y su influencia produciría un desdoblamiento mas grande, observándose una transición de mayor energía.

Del mismo modo que en el complejo AlmMnCl₂, las transiciones utilizadas para la determinación de Δ_o son las de 10857 y 25673 cm⁻¹. En este caso *v*₂/*v*₁=2,36 con lo cual

la transición que cumple dos valores de E/B es ${}^2T_{1g} \rightarrow {}^2E_g$ en un sistema de alto espín. Con $E_2/B=36$ y $E_1/B=16$ se obtuvo la relación de v_2/v_1 y se determinó $\Delta_o/B=36$ del diagrama de Tanabe-Sugano. A partir de estos valores se pudo determinar un parámetro de Racah $B=696 \text{ cm}^{-1}$ y un $\Delta_o=25056 \text{ cm}^{-1}$. Como Mn^{2+} como ión libre posee un $B_0=1140 \text{ cm}^{-1}$ se determinó un $\beta=0,610$. Recordando que el nitrato es un ligando más fuerte que los halógenos, es de esperar un desdoblamiento de mayor energía. Tanto B como β son valores bajos implica que el efecto del ligando es fuerte por lo tanto el átomo central dispone más sus electrones en un mayor volumen lo cual podría generar interacciones metal-ligando con un carácter covalente alto.

El complejo AlmMnBr_2 al poseer una banda de absorción tan ancha no se puede determinar el valor de Δ_o , y al ser un *plató*, esta señal no sería apropiada para una deconvolución confiable.

2.3.2.5. Zinc (II)

Se sintetizaron tres complejos denominados: AlmZnCl_2 , AlmZnBr_2 y $\text{AlmZn}(\text{NO}_3)_2$.

Los espectros de IR de todos ellos se observan en la Figura 2.23. En contraste a lo observado en los complejos de almidón descritos previamente, las variaciones encontradas en los máximos del *sOH* fueron positivas. Las diferencias fueron: $\Delta\tilde{\nu}=+25,5 \text{ cm}^{-1}$ para AlmZnCl_2 , $\Delta\tilde{\nu}=+35,4 \text{ cm}^{-1}$ para AlmZnBr_2 y $\Delta\tilde{\nu}=+19,7 \text{ cm}^{-1}$ para $\text{AlmZn}(\text{NO}_3)_2$. Además, las variaciones son de una magnitud comparable y, si bien son un poco mayores para los complejos de sales halogenadas, no se podría atribuir un efecto neto del contraión de la sal.

Cuando se calcularon las variaciones en la señal de deformación de las moléculas de agua se encontraron $\Delta\tilde{\nu}=+4,4 \text{ cm}^{-1}$ para AlmZnCl_2 , $\Delta\tilde{\nu}=-7,7 \text{ cm}^{-1}$ para AlmZnBr_2 y $\Delta\tilde{\nu}=+2,8 \text{ cm}^{-1}$ para $\text{AlmZn}(\text{NO}_3)_2$. Estas pequeñas variaciones responden a similar comportamiento observado en complejos ya descritos. Esto indicaría, que la presencia de las sales, ya formando complejos, no afecta a las moléculas de H_2O presentes en Alm.

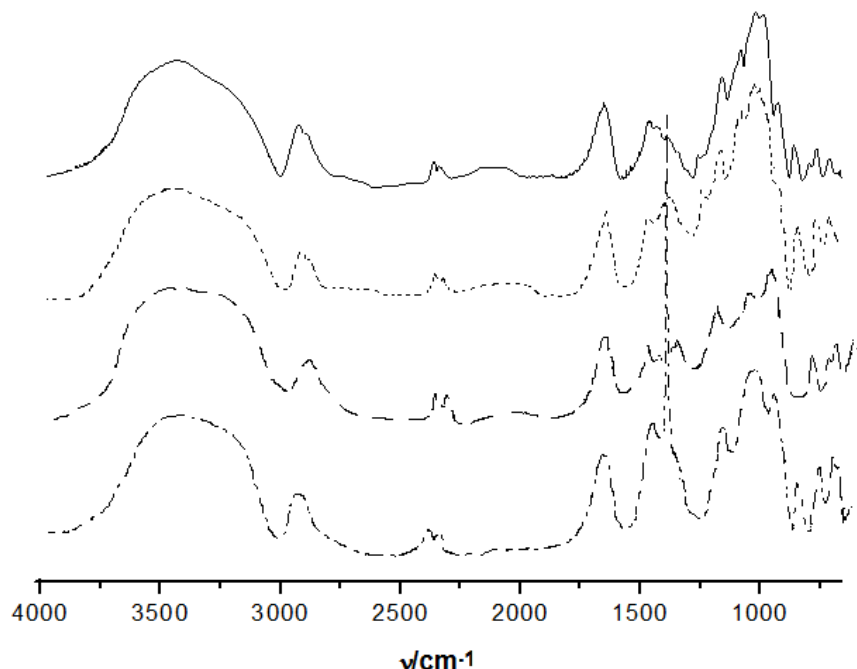


Figura 2.23 – Espectros de IR de complejos de zinc (II) y almidón. Línea continua almidón, puntos AlmZnCl₂, línea entrecortada AlmZnBr₂ y líneas con puntos Zn(NO₃)₂Alm

Los complejos de manganeso (II) no son coloreados, por lo tanto no se pudo determinar un desdoblamiento de campo, al no absorber en el rango del espectro visible. Además, como reflejan mucha luz tampoco es posible obtener datos confiables de los espectros de UV-Vis RD.⁶

Los espectros UV-Vis RD se pueden observar en la Figura 2.24 y los máximos de absorción obtenidos en los análisis se muestran en la Tabla 2. 8. La configuración del Zn²⁺ es *d*¹⁰ y es un ión de dureza intermedia. Por lo general forman complejos cuadrados planos o tetragonales.^{34,49} Sin embargo, como se mencionó antes, con esta técnica no se pudo determinar ni sugerir una posible estructura.

Tabla 2. 8 – Máximos de absorción en UV-Vis RD de complejos de zinc (II) y almidón

Complejo	Máximos (cm ⁻¹)
AlmZnCl ₂	10000 a 27000 señal ancha; 40160
AlmZnBr ₂	10000 a 27000 señal ancha; 41000
AlmZn(NO ₃) ₂	10000 a 27000 señal ancha; 38167

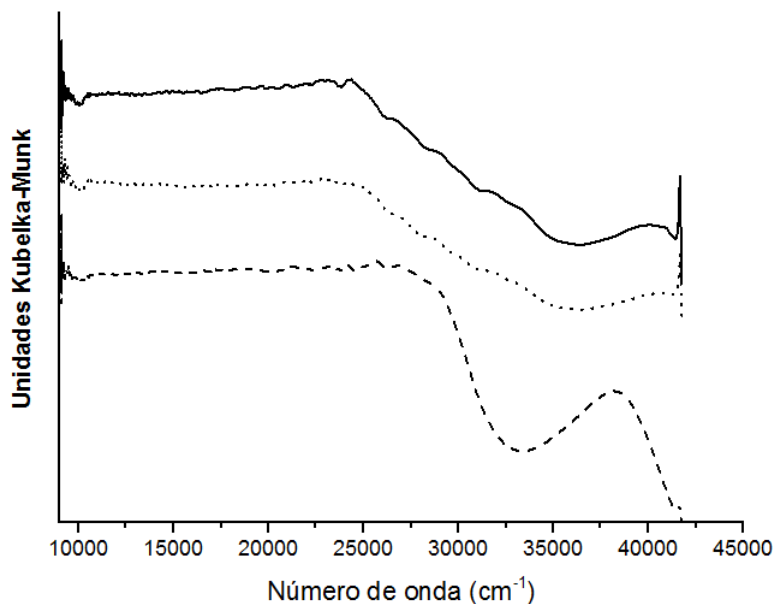


Figura 2.24 – Espectros de UV-Vis RD de complejos de zinc (II) y almidón. Línea continua AlmZnCl₂, puntos AlmZnBr₂ y línea entrecortada AlmZn(NO₃)₂

2.3.2.6. Generalidades de complejos de almidón

La Figura 2.25, muestra que, cuando la sal empleada posee Cl⁻ o NO₃⁻, los complejos de almidón presentan desplazamientos hipsocrómicos en la señal del stOH. Pero en las variaciones no se puede evidenciar una tendencia en términos de tamaños de los iones. En los complejos donde el contraión de la sal es Br⁻ se observó que, en general, el desplazamiento de la señal del stOH es muy bajo y batocrómico, a excepción del complejo AlmZnBr₂.

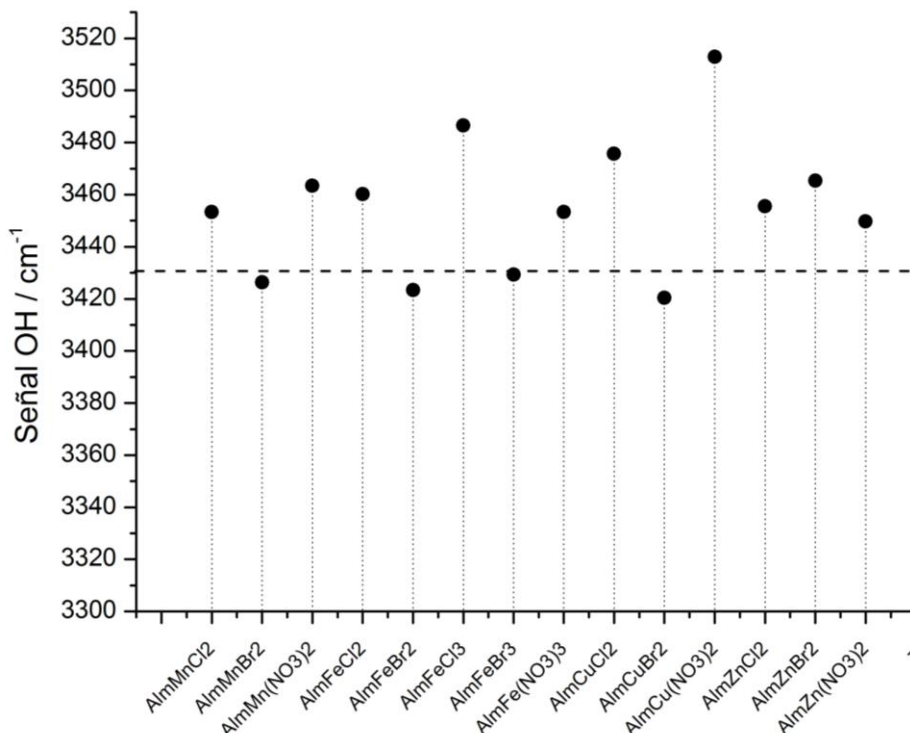


Figura 2.25 – Señales de stOH de complejos de almidón y metales de transición, línea intermitente representa la señal de stOH de almidón sin complejar, 3430 cm⁻¹

Si se consideran el tamaño de los contraiones que generan variaciones positivas: Cl⁻ y NO₃⁻, 0,047 nm³ y 0,064 nm³, respectivamente,⁵⁰ no se observa una relación entre volumen con la variación de la señal stOH. Podría haber efectos que dependan de la naturaleza del contraión, ya que uno es un halogenuro y el otro es un oxoanión. Sin embargo, al comparar el volumen de Br⁻ (0,054 nm³), se podría inferir una correlación entre los tamaños de los aniones y las señales encontradas.

La variación de la señal del agua de hidratación del almidón no sigue una tendencia. La Figura 2.26 muestra que los complejos de NO₃⁻ poseen variaciones positivas, pero hay que destacar que los complejos de sales de FeCl₂ y FeCl₃ presentan diferencias aún mayores en dicha señal. Por lo tanto, no se puede atribuir sólo a un contraión los efectos en los cambios espectroscópicos en cuestión. Los complejos de sales con bromuros poseen señales de deformaciones H₂O a menores números de onda pero con pequeños cambios, cercanos al error del equipo. En ninguno de los dos casos se observa una relación de esta señal con los radios iónicos de los centros metálicos. Finalmente, el resto de los complejos de sales con cloruros presentan variaciones positivas y negativas, con lo que no se puede observar una tendencia.

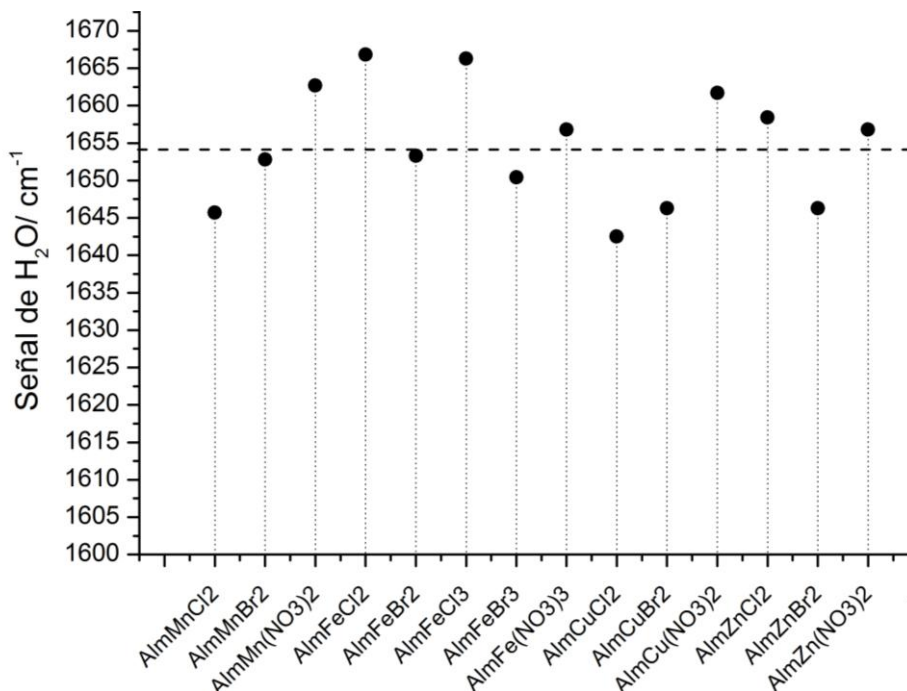


Figura 2.26 – Señales de H₂O de complejos de almidón y metales de transición, línea intermitente representa la señal de H₂O de almidón sin complejar, 1654 cm⁻¹

Tampoco se observa una relación entre la posición del *s*tOH con el radio iónico del centro metálico. Para poder analizar este posible efecto, se compararon complejos del mismo tipo de sales y con cationes de la misma carga como se muestran en las Figura 2.27, Figura 2.28 y Figura 2.29. También se verificó la influencia de la carga del centro metálico para los casos de Fe²⁺ y Fe³⁺, Figura 2.30. Los valores de los radios iónicos son los informados por Housecroft y Sharp.²⁵

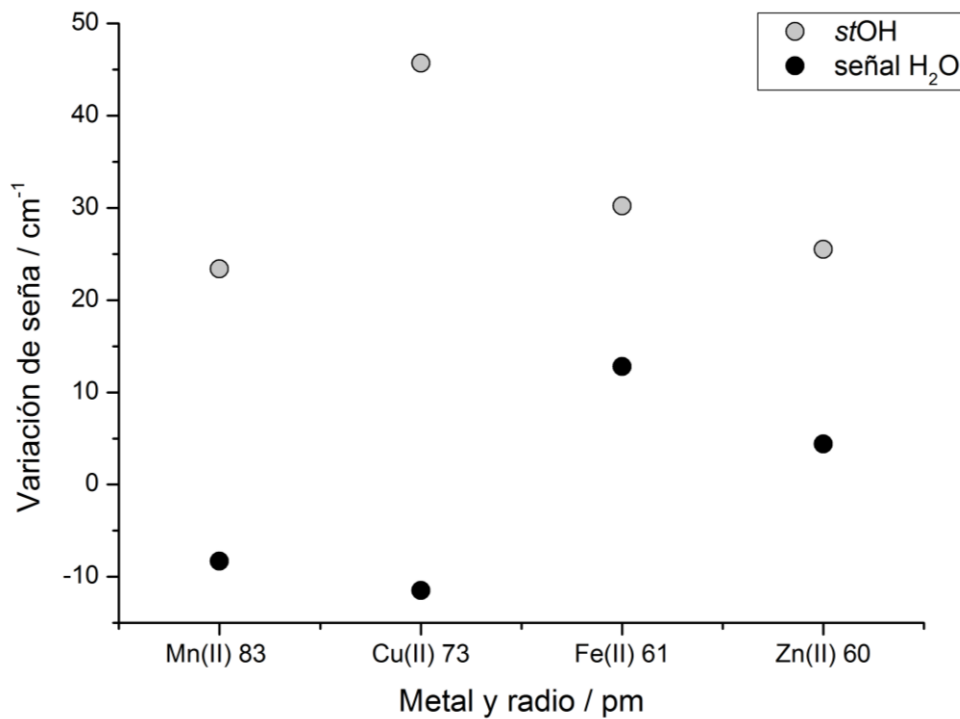


Figura 2.27 – Variaciones de señales *stOH* y H_2O para complejos de almidón y sales de Cl^- .

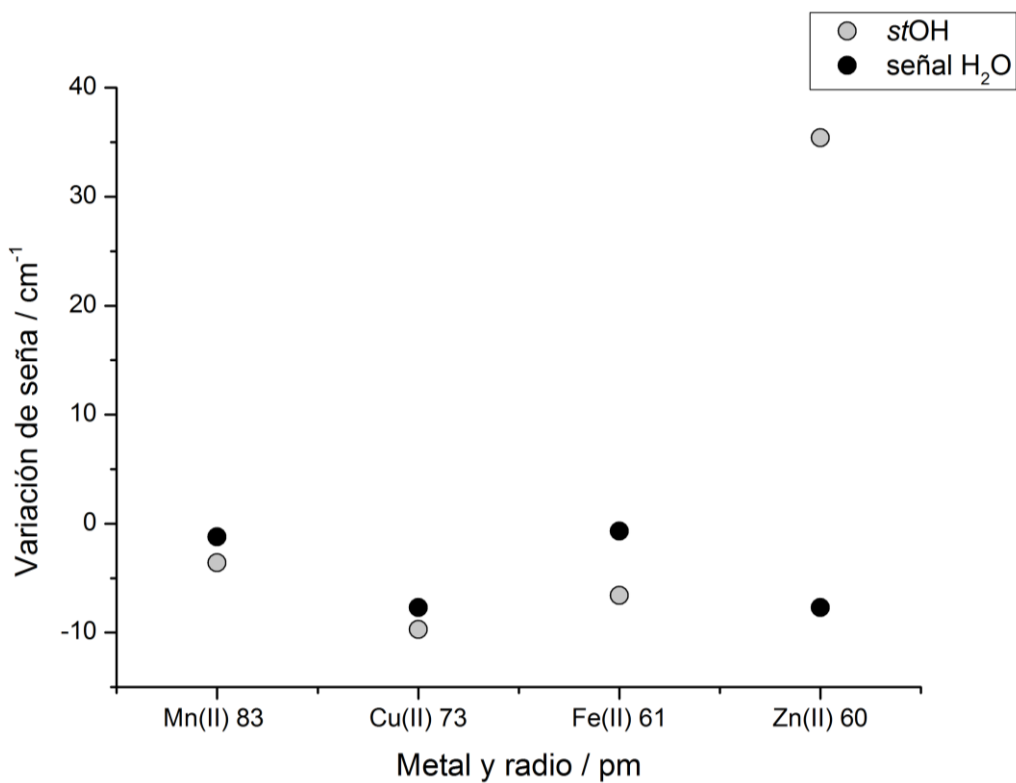


Figura 2.28 – Variaciones de señales *stOH* y H_2O para complejos de almidón y sales de Br^- .

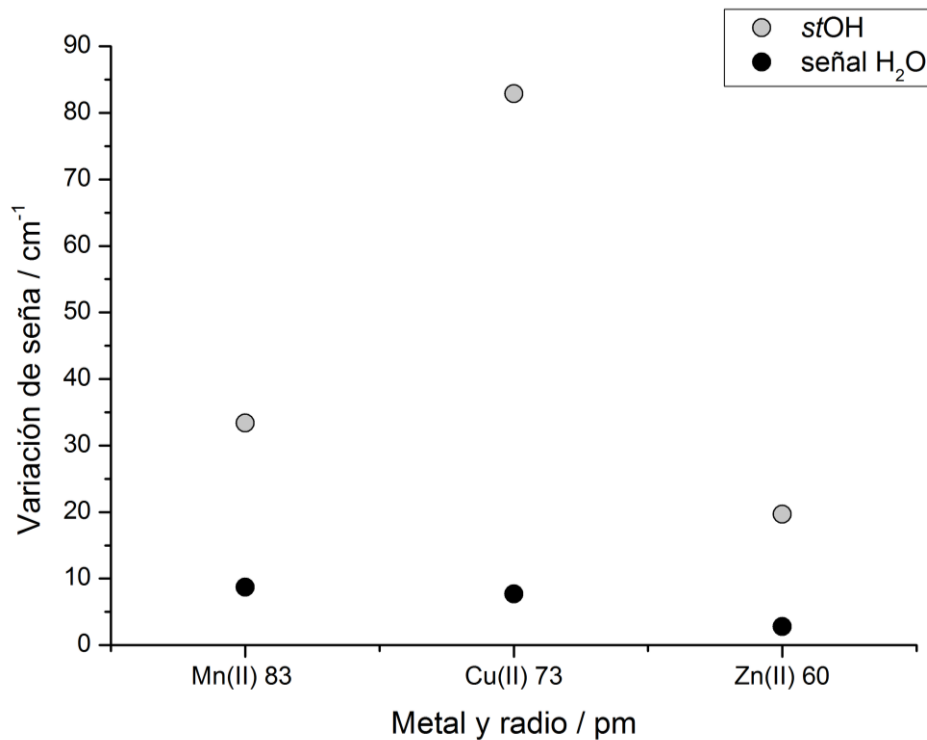


Figura 2.29 – Variaciones de señales *stOH* y H_2O para complejos de almidón y sales de NO_3^-

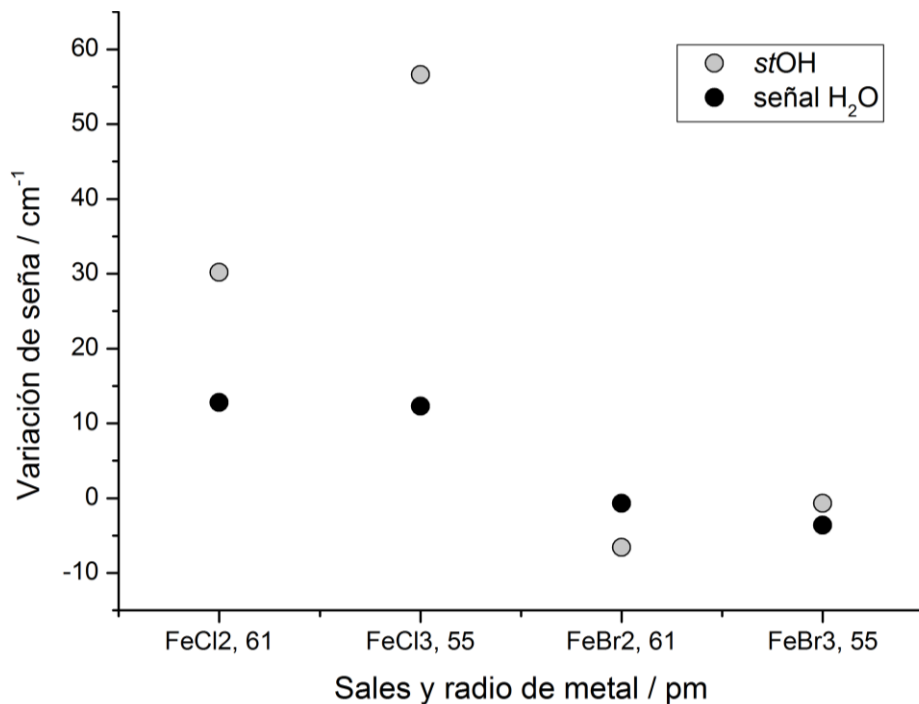


Figura 2.30 – Variaciones de señales *stOH* y H_2O en complejos de cloruros y bromuros de Fe^{2+} y Fe^{3+} con almidón

Al comparar las diferencias de las señales de IR de los complejos halogenados de Fe^{2+} y Fe^{3+} no se encuentra un efecto de la carga o del radio del ión metálico. En cambio, si se observó que los cambios de las señales espectroscópicas dependen del contraión de la sal.

La comparación de los valores de Δ_o obtenidos para los compuestos coloreados, se resumen en la Tabla 2. 9. Estos desdoblamientos de campo se pueden comparar con la serie espectroquímica²⁴ que se muestra a continuación, donde se resalta los ligandos presentes en los complejos estudiados.

$\text{I}^- < \text{Br}^- < \text{S}^{2-} < \text{SCN}^- < \text{Cl}^- < \text{NO}_3^- < \text{F}^- < \text{OH}^- < \text{C}_2\text{O}_4^{2-} < \text{H}_2\text{O} < \text{NCS}^- < \text{CH}_3\text{CN} < \text{NH}_3 < \text{en} < \text{bipy} < \text{phen} < \text{NO}_2^- < \text{PPh}_3 < \text{CN}^- < \text{CO}$

Tabla 2. 9 – Δ_o de complejos de almidón, valores en cm^{-1}

Centro metálico	Contraión		
	Br^-	Cl^-	NO_3^-
Mn^{2+}	-- [†]	21238	25056
Fe^{2+}	12300	20160	-- [‡]
Fe^{3+}	15984	19080	23200
Cu^{2+}	15105	19286	21300
† No se pudo determinar. ‡ No existe la sal.			

Los valores de Δ_o que se pudieron determinar siguen el orden de energía según la serie espectroquímica. Es decir, las menores energías corresponden a los complejos con bromuros, los de energía intermedia a los complejos con cloruros y los de alta los de nitratos. Esto se cumple para cada complejo independientemente del centro metálico. También esta evidencia indicaría que los aniones de las sales forman parte de la primera esfera de coordinación.

Considerando los datos espectroscópicos de UV-Vis RD y, en particular EPR para los complejos de cobre, se propusieron las siguientes geometrías para los complejos, las que se muestran en la Tabla 2. 10. En todos los casos se pudo hacer los análisis pertinentes con los diagramas de Tanabe-Sugano, resolviendo con transiciones de $T_g \rightarrow E_g$.

Tabla 2. 10 – Geometrías sugeridas para los complejos de almidón

Centro metálico	Contraión		
	Cl ⁻	Br ⁻	NO ₃ ⁻
Mn ²⁺	Octaédrica	-- [†]	Octaédrica
Fe ²⁺	Octaédrica	Octaédrica	-- [‡]
Fe ³⁺	Octaédrica	Octaédrica	Octaédrica
Cu ²⁺	Octaédrica con distorsión <i>cis</i>	Octaédrica Jahn-Teller	Octaédrica Jahn-Teller
Zn ²⁺	-- [†]	-- [†]	-- [†]

[†]No se pudo determinar Δ_o . [‡]No existe la sal.

2.3.3. Complejos con quitosán

El quitosán es un biopolímero lineal compuesto por unidades de glucosamina, como se mencionó al principio de este capítulo. El monómero que lo conforma al poseer grupos funcionales de oxígeno y nitrógeno lo posiciona como una macromolécula con posibilidad de interactuar con metales. Tal es el caso que sus aplicaciones e interés científico radica en utilizarlo como agente de captura de metales para remediación de agua.⁵¹⁻⁵⁴ La capacidad para formar complejos también se refleja en investigaciones con fines sintéticos-catalíticos⁵⁵⁻⁵⁷ e incluso como antimicrobiano.⁵⁸

2.3.3.1. Cobre (II)

Se sintetizaron tres complejos denominados: ChiCuCl₂, ChiCuBr₂ y ChiCu(NO₃)₂. Al analizar los espectros de IR de los complejos se pudo observar diferencias en la zona comprendida entre 3000 y 4000 cm⁻¹. Los espectros se muestran en Figura 2.31. Las señales de análisis se detallan en la Tabla 2. 11.

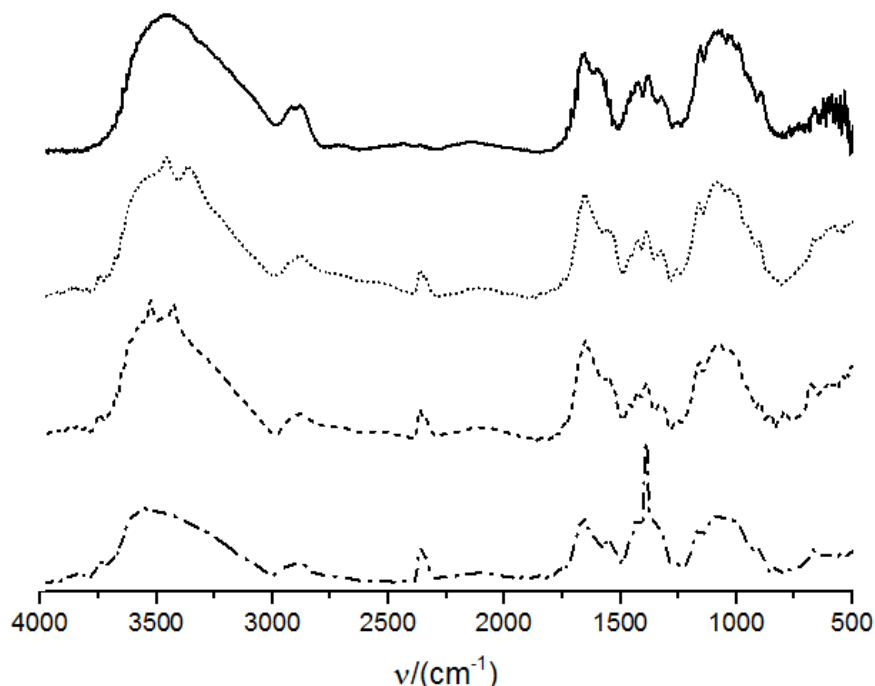


Figura 2.31 – Espectros de IR de complejos de cobre y quitosán. Línea continua quitosán, puntos ChiCuCl_2 , línea entrecortada ChiCuBr_2 y líneas con puntos $\text{ChiCu}(\text{NO}_3)_2$

Tabla 2. 11 – Señales de IR de complejos de cobre (II) con Chi, expresados en cm^{-1}

Complejo	νNH	$\nu\text{C=O}$	δNH	$\nu\text{C-N}$
ChiCuCl_2	3361; 3450	1650	1546	1161
ChiCuBr_2	3372; 3489	1650	1556	1161
$\text{ChiCu}(\text{NO}_3)_2$	3565 (νOH)	1650	1564	1163

En los espectros de IR de los complejos de ChiCuCl_2 y ChiCuBr_2 se pudo observar las señales definidas de los νNH a diferencia del quitosán. Para el primer caso, las observaron a 3357 y 3446 cm^{-1} , mientras que para el segundo un poco más desplazadas a 3421 y 3521 cm^{-1} . Esta variación en las señales implica que hay un cambio en la vibración entre el N y el H, lo cual es un indicio que los grupos aminos, libres o acetilados, del polímero estarían interactuando con Cu^{2+} .

En el complejo $\text{ChiCu}(\text{NO}_3)_2$, no se definen las señales de los NH como en los casos anteriores pero si se observó una diferencia con el espectro del quitosán. Como en esta zona del espectro se encuentran las señales superpuestas de varios grupos funcionales del Chi, OH, NH_2 o Ac-NH, no se podría atribuir cuál de ellos se altera por la formación del complejo. Sin embargo, el máximo de absorción se desplazó a 3565 cm^{-1} , con un

$\Delta\tilde{\nu}=+102,0\text{ cm}^{-1}$. Por lo que, la presencia de la sal estaría alterando modos vibracionales estos grupos funcionales capaces de coordinar al metal.

La absorción correspondiente al estiramiento del grupo carbonilo se desplaza muy poco y hacia números de onda menores. Las variaciones observadas en todos los complejos fue de $\Delta\tilde{\nu}=-4\text{ cm}^{-1}$. La señal de la deformación del enlace NH también cambió y se observaron disminuciones, para ChiCuCl_2 $\Delta\tilde{\nu}=-56\text{ cm}^{-1}$, para ChiCuBr_2 $\Delta\tilde{\nu}=-46\text{ cm}^{-1}$ y para $\text{ChiCu}(\text{NO}_3)_2$ $\Delta\tilde{\nu}=-38\text{ cm}^{-1}$. En la banda correspondiente al stC-N también registraron desplazamientos, pero hipsocrómicos, siendo para ChiCuCl_2 y ChiCuBr_2 $\Delta\tilde{\nu}=+6\text{ cm}^{-1}$ y para $\text{ChiCu}(\text{NO}_3)_2$ $\Delta\tilde{\nu}=+8\text{ cm}^{-1}$.

A partir de espectros de UV-Vis RD, Figura 2.32, se pudo obtener de manera muy simple el valor de desdoblamiento de campo en los complejos de Cu^{2+} . Considerando que la configuración electrónica del cobre es d^9 , sólo hay un solo electrón capaz de tener una única transición $T_{2g} \rightarrow E_g$ para Δ_O , o $E \rightarrow T_2$ para Δ_T . La energía de ese proceso es la correspondiente a la banda de absorción que se presenta en el rango del visible. En la Tabla 2. 12 se muestran los máximos que corresponden a cada complejo.

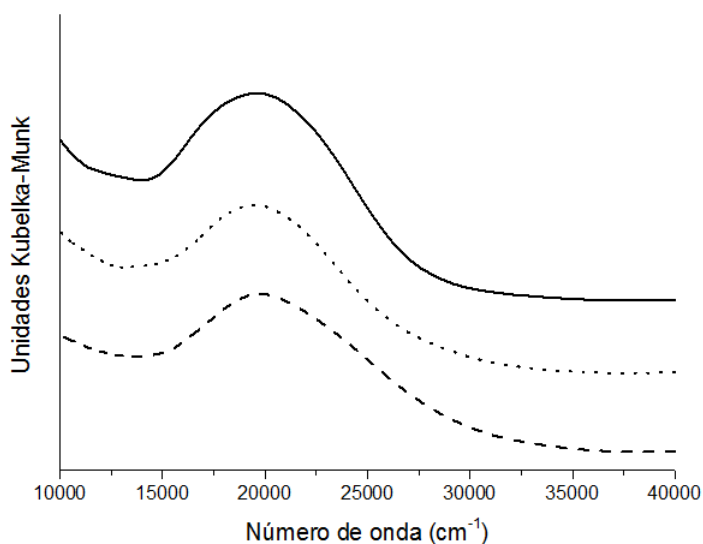


Figura 2.32 – Espectros de UV-Vis RD de complejos de cobre (II) y quitosán. Línea continua ChiCuCl_2 , puntos ChiCuBr_2 y líneas $\text{ChiCu}(\text{NO}_3)_2$

Tabla 2. 12 – Δ_o de complejos de cobre y Chi

Complejo	Δ_o (cm ⁻¹)
ChiCuCl ₂	19762
ChiCuBr ₂	19417
ChiCu(NO ₃) ₂	19920

En los tres complejos de cobre (II) con Chi se observó una única banda de absorción y con poca variación entre ellas. Los máximos corresponderían a la energía de desdoblamiento de campo de cada complejo.

Mediante EPR se obtuvieron espectros con al menos tres grupos de señales para cada compuesto. Aún así, un sistema electrónico pudo ser determinado como predominante en cada análisis. Los tres espectros presentaron simetría axial con $g_{\parallel}=2,28$ y $g_{\perp}=2,04$. En los casos de ChiCuCl₂ y ChiCuBr₂ la constante de acoplamiento hiperfino observada fue de $A_{\parallel}=168$ G, mientras que para ChiCu(NO₃)₂ no pudo determinarse.

No se pudieron realizar simulaciones de estos espectros, ya que al ser la superposición de señales de diferentes especies, la curva es compleja. El código de *Easyspin* desarrollado en el apartado 2.6.2. no es apropiado para ajustar simulaciones sobre espectros de mezclas de compuestos.

Los valores de g son menores a los obtenidos para los complejos de Alm, lo cual indicaría que el carácter covalente de los enlaces metal ligando es mayor, lo que puede ser causado por los grupos NH de las glucosaminas. Además, estos valores de g en sistemas de simetría axial son propios de complejos de cobre (II) que poseen cuatro grupos nitrogenados, conformando complejos de geometría cuadrada plana.⁵⁹

Los comportamientos térmicos son particulares en cada caso, aunque similares entre sí. Para el complejo ChiCuCl₂ se observó, Figura 2. 33, que la presencia de la sal no modificó significativamente el proceso de pérdida de H₂O. La temperatura $T=131^{\circ}\text{C}$ y la masa perdida 9,4% fueron similares a las que se registraron para Chi. La T_{desc} disminuyó a 264°C , lo cual puede ser a causa de la liberación de HCl que puede generar hidrólisis. La $T_{50\%}$ es 370°C que es acorde con la estabilidad que posee el quitosán lo cual también se ve reflejado en altos porcentajes de masa remanente (40%).

En el complejo ChiCuBr₂, Figura 2. 34, se apreció un comportamiento térmico no muy diferente al del ChiCuCl₂. La pérdida de H₂O, comenzó a una temperatura un poco menor, 127°C y la masa que se liberó fue el 7,74%. De forma similar, la T_{desc} fue 267°C , también posiblemente originada por la liberación de HBr que puede acelerar el proceso de

descomposición. Por otra parte, la $T_{d50\%}$ es alta, 442°C , lo cual podría estar relacionado a la presencia de los fragmentos de polisacáridos, que al poseer tantos grupos funcionales ricos en electrones se coordinen al cobre generando estructuras relativamente estables para el rango y la rampa de temperatura empleada. También, se obtiene una cantidad apreciable de masa remanente del 43%.

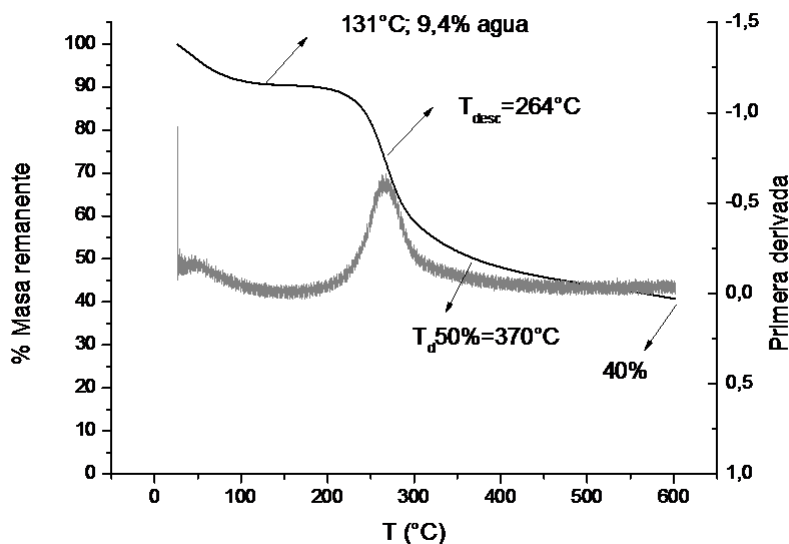


Figura 2. 33 – TGA de ChiCuCl₂

Mediante la técnica de TGA se observó un comportamiento de descomposición térmica, Figura 2. 35, de ChiCu(NO₃)₂ muy similar a lo ya observado en los otros dos complejos de cobre y Chi. La primera pérdida de masa, correspondiente a H₂O, ocurrió a 128°C y representa un 8,7%. La T_{desc} disminuyó a 256°C , posiblemente debido a que los nitratos bajo esas condiciones generen oxidaciones, las cuales acelerarían el proceso de descomposición. El valor de $T_{d50\%}$ es de 346°C , muy similar al del Chi, lo cual implicaría que al comienzo de la descomposición térmica, sólo se acelera el proceso pero sin alterar el resto de los eventos. La masa remanente es similar a los casos ya vistos para los complejos de quitosán, alrededor de 37%.

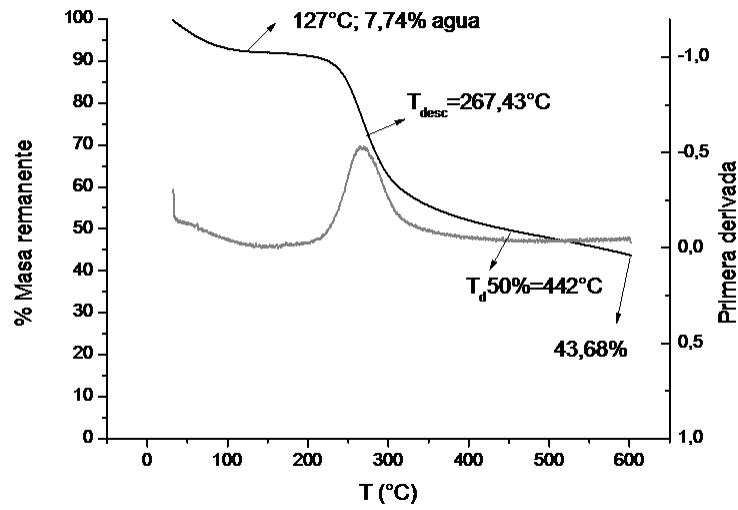


Figura 2. 34 – TGA de ChiCuBr₂

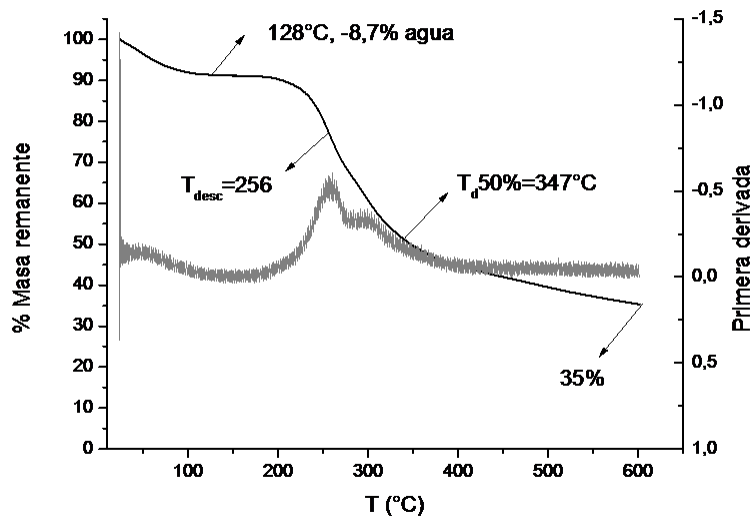


Figura 2. 35 – TGA de ChiCu(NO₃)₂

2.3.3.2. Hierro (II)

Se sintetizaron dos complejos denominados: ChiFeCl_2 y ChiFeBr_2 . Los espectros de IR de los complejos mostraron diferencias en las señales de referencia con respecto al quitosán, Figura 2.36. En este sentido, las señales correspondientes al estiramiento NH de los grupos amino y amida fueron más definidos. En la Tabla 2. 13 se resumen las señales mencionadas para los complejos de Fe (II). Se observó que los desplazamientos de las señales νNH aumentan conforme el tamaño del contraión de la sal ferrosa.

Tabla 2. 13 – Señales de IR de complejos de hierro (II) con Chi, expresados en cm^{-1}

Complejo	νNH	$\nu\text{C=O}$	δNH	$\nu\text{C-N}$
ChiFeCl_2	3361; 3450	1652	1546	1161
ChiFeBr_2	3372; 3489	1652	1546	1161

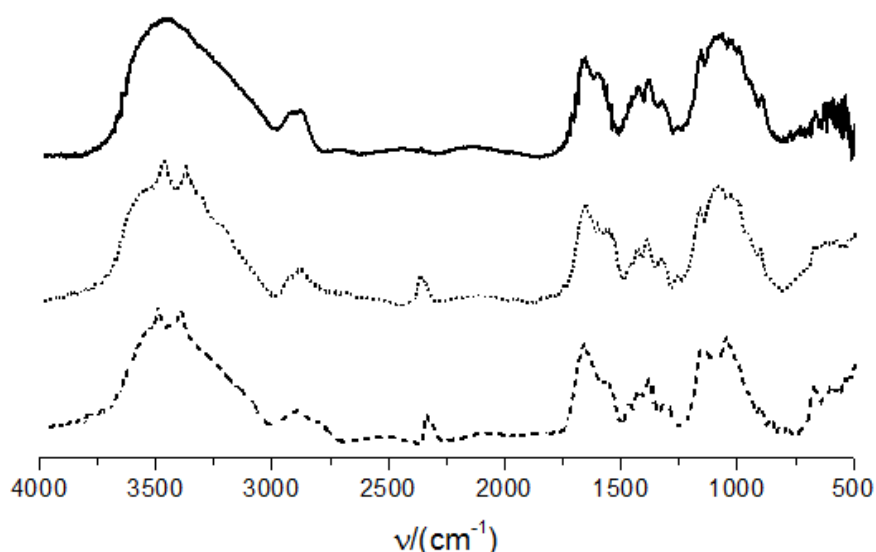


Figura 2.36 – Espectros de IR de complejos de hierro (II) y quitosán. Línea continua quitosán, puntos ChiFeCl_2 y línea entrecortada ChiFeBr_2

Por otra parte, al comparar los espectros de Chi con los complejos de Fe (II), se observó que el estiramiento del grupo carbonilo tiene un $\Delta\nu = -2 \text{ cm}^{-1}$. La señal de la deformación del enlace NH se encuentra a menores números de onda y con variaciones similares. El $\Delta\nu$ del ChiFeCl_2 es de -56 cm^{-1} y del ChiFeBr_2 -54 cm^{-1} . La señal del $\nu\text{C-N}$ también se modificó de la misma manera que para los complejos de Chi con sales

halogenadas de cobre. Tanto en el espectro del ChiFeCl_2 como del ChiCuBr_2 , la variación es $\Delta\tilde{\nu}=+6\text{ cm}^{-1}$.

Del mismo modo que para los complejos de hierro (II) y Alm se pudieron determinar los valores de Δ_o para los complejos con Chi. Los máximos de absorción medidos por UV-Vis RD, Figura 2.37, se muestran en la Tabla 2. 14. Estas señales corresponderían a los desdoblamientos de campo que poseen los complejos. En literatura se ha encontrado pocos reportes de complejos de hierro (II) y Chi. Gao y col. informaron sobre compuestos preparados a partir de sulfato ferroso amónico y quitosán, que estarían coordinados con cuatro glucosaminas, por medio del grupo amino.⁵⁶

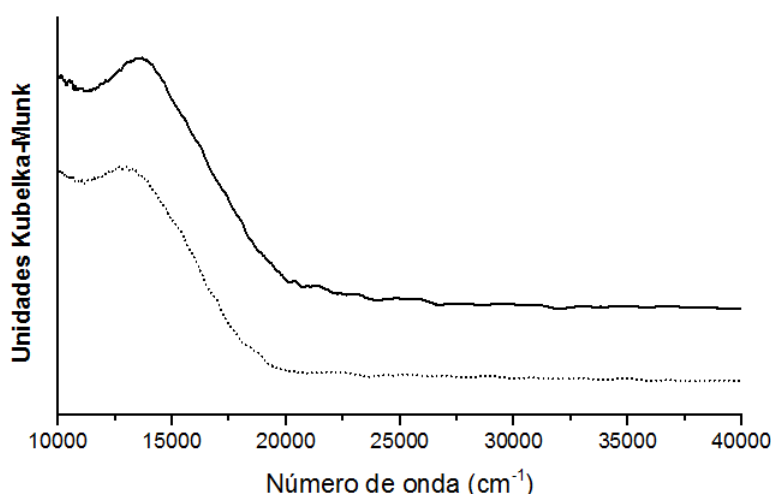


Figura 2.37 – Espectros de UV-Vis RD de complejos de hierro (II) y quitosán. Línea continua ChiFeCl_2 y puntos ChiFeBr_2

Tabla 2. 14 – Máximos de absorción en UV-Vis RD de complejos de hierro (II) y quitosán

Complejo	Máximos (cm^{-1})
ChiFeCl_2	13568
ChiFeBr_2	13218

Por lo analizado hasta aquí, máximos encontrados en los espectros de UV-Vis RD, corresponderían a Δ_T . Sin embargo, no se pudieron determinar las características electrónicas de los complejos ChiFeCl_2 y ChiCuBr_2 , ya que no fue posible realizar el análisis de Tanabe-Sugano y así calcular B y β .

2.3.3.3. Hierro (III)

Se sintetizaron tres complejos denominados: ChiFeCl_3 , ChiFeBr_3 y $\text{ChiFe}(\text{NO}_3)_3$. Similar a lo observado en los espectros de los complejos de quitosán con sales de cobre (II), la definición de sNH se destaca por comparación de sus IR con los del Chi. También se observaron variaciones en las demás señales de referencia. Los espectros se presentan en la Figura 2.38 y las señales se encuentran en la Tabla 2. 15.

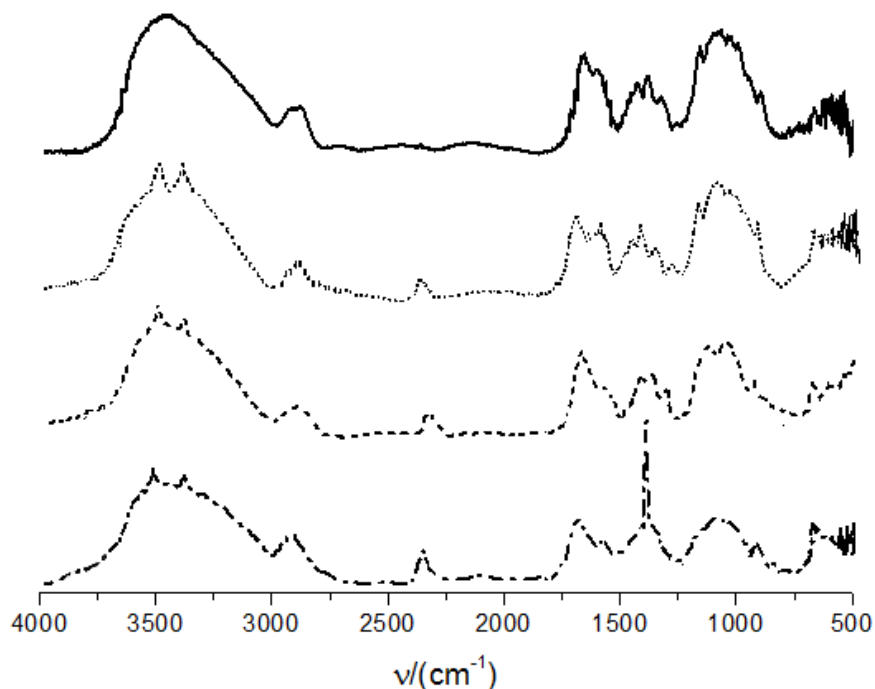


Figura 2.38 – Espectros de IR de complejos de hierro (III) y quitosán. Línea continua quitosán, puntos ChiFeCl_3 , línea entrecortada ChiFeBr_3 y líneas con puntos $\text{ChiFe}(\text{NO}_3)_3$

Con respecto a la señal del grupo carbonilo, en el complejo ChiFeCl_3 se observó un $\Delta\tilde{\nu}=+8 \text{ cm}^{-1}$, mientras que para ChiFeBr_3 y $\text{ChiFe}(\text{NO}_3)_3$ las variaciones son pequeñas: $\Delta\tilde{\nu}=-2 \text{ cm}^{-1}$ y $\Delta\tilde{\nu}=+2 \text{ cm}^{-1}$ respectivamente. La banda de absorción del δNH se encontró a menores números de onda en los tres complejos. En ChiFeCl_3 la variación encontrada fue $\Delta\tilde{\nu}=-21 \text{ cm}^{-1}$, en ChiFeBr_3 $\Delta\tilde{\nu}=-54 \text{ cm}^{-1}$ y para $\text{ChiFe}(\text{NO}_3)_3$ $\Delta\tilde{\nu}=-38 \text{ cm}^{-1}$. La señal del sC-N también apareció a menores números de onda, como en los complejos de cobre, siendo para ChiFeCl_3 y ChiFeBr_3 $\Delta\tilde{\nu}=+6 \text{ cm}^{-1}$ para $\text{ChiFe}(\text{NO}_3)_3$ y para $\Delta\tilde{\nu}=+8 \text{ cm}^{-1}$. Estas alteraciones halladas en los espectros de IR indicarían la formación de complejos.⁶⁰

Tabla 2. 15 – Señales de IR de complejos de hierro (III) con Chi, expresados en cm^{-1}

Complejo	νNH	$\nu\text{C=O}$	δNH	$\nu\text{C-N}$
ChiFeCl₃	3367; 3489	1662	1581	1161
ChiFeBr₃	3359; 3489	1652	1548	1161
ChiFe(NO₃)₃	3361; 3501	1656	1546	1163

Los complejos de sales de hierro (III) con Chi presentaron una única señal de absorción en el rango espectral de UV-Vis RD, Figura 2.39. Los máximos se muestran en la Tabla 2. 16.

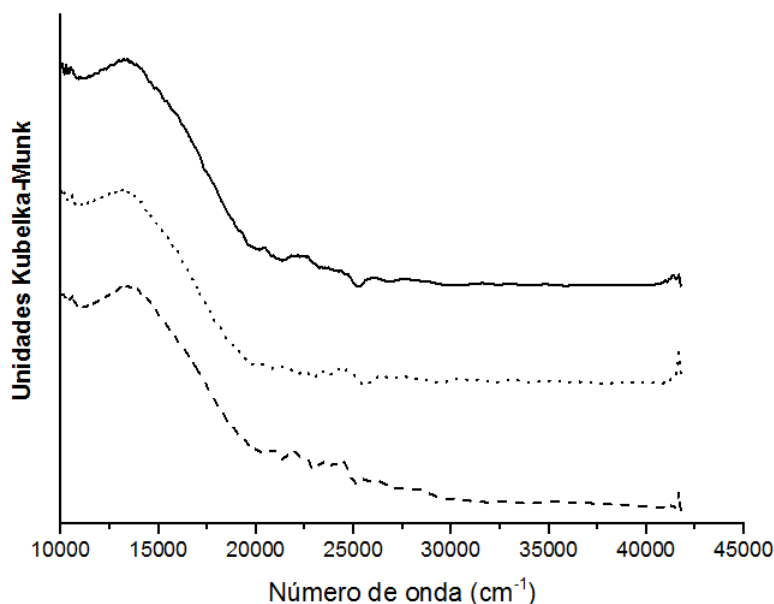


Figura 2.39 – Espectros de UV-Vis RD de complejos de hierro (III) y quitosán. Línea continua ChiFeCl₃, puntos ChiFeBr₃ y línea entrecortada ChiFe(NO₃)₃

El comportamiento de los complejos en el UV-Vis RD no permitió realizar un análisis de Tanabe-Sugano. Sin embargo así la señal observada en cada caso correspondería a la transición de energía para complejos de Fe^{3+} de alto espín, que estarían coordinados por cinco o seis grupos funcionales nitrogenados u oxigenados. Resultados similares fueron encontrados por Bhatia y Ravi mediante estudios por espectroscopia Mössbauer.⁶¹ También, hay reportes de complejos quitosán con Fe^{3+} y con derivados de piridinas como co-ligando, que poseen geometría octaédrica.⁵³

Tabla 2. 16 – Máximos de absorción en UV-Vis RD de complejos de hierro (III) y quitosán

Complejo	Máximos (cm ⁻¹)
ChiFeCl ₃	13404
ChiFeBr ₃	13253
ChiFe(NO ₃) ₃	13689

Finalmente, los máximos encontrados corresponderían a Δ_o . Pero al no poder realizar un análisis de Tanabe-Sugano no se pueden determinar características electrónicas ante la imposibilidad de determinar parámetros de Racah e índice nefelauxético.

2.3.3.4. *Manganeso (II)*

Se sintetizaron tres complejos denominados: ChiMnCl₂, ChiMnBr₂ y ChiMn(NO₃)₂. Con la técnica de IR se pudieron registrar los perfiles de los espectros de estos tres nuevos complejos que fueron similares a los descritos anteriormente. En ChiMnCl₂ y ChiMnBr₂ se observaron las señales de ν_{NH} mejor resueltas que para Chi. En el complejo con nitrato sólo ocurrió un desplazamiento del máximo de absorción en la señal comprendida entre 3000 y 4000 cm⁻¹. Las curvas espectrales se muestran en la Figura 2.40 y las señales de referencia se resumen en la Tabla 2. 17.

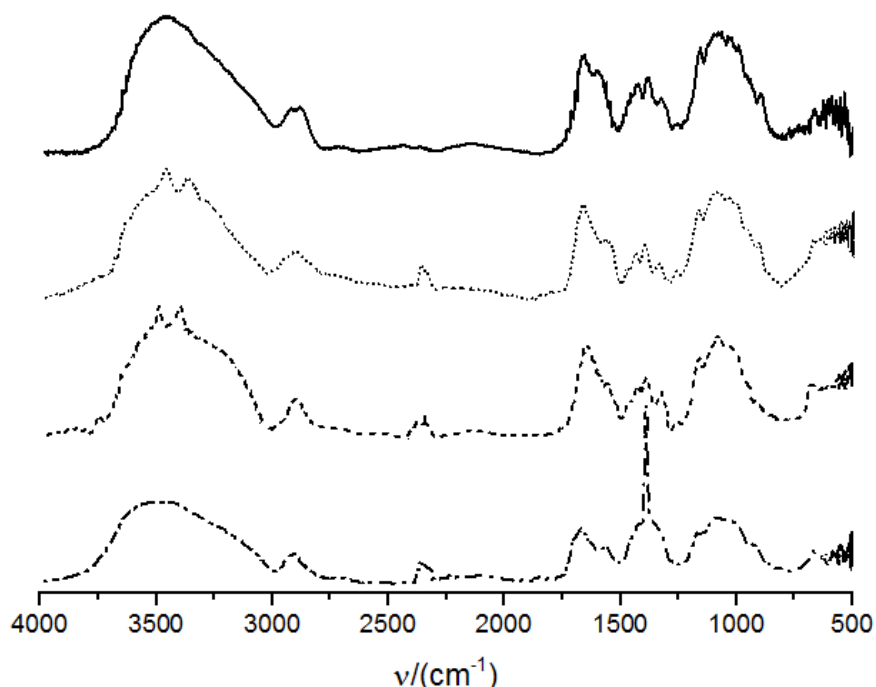


Figura 2.40 – Espectros de IR de complejos de manganeso (II) y quitosán. Línea continua quitosán, puntos ChiMnCl_2 , línea entrecortada ChiMnBr_2 y líneas con puntos $\text{ChiMn}(\text{NO}_3)_2$

El complejo ChiMnCl_2 posee las señales de νNH a 3353 y 3471 cm^{-1} mientras que ChiMnBr_2 a 3375 y 3491 cm^{-1} . El complejo de $\text{ChiMn}(\text{NO}_3)_2$ posee una banda ancha de absorción en la región de los OH y NH, con un $\Delta\tilde{\nu}=+38\text{ cm}^{-1}$ respecto al Chi sin acomplejar.

Tabla 2. 17 – Señales de IR de complejos de manganeso (II) con Chi, expresados en cm^{-1}

Complejo	νNH	$\nu\text{C=O}$	δNH	$\nu\text{C-N}$
ChiMnCl_2	3353; 3471	1656	1546	1161
ChiMnBr_2	3375; 3491	1652	1552	1161
$\text{ChiMn}(\text{NO}_3)_2$	3501 (νOH)	1662	1546	1163

Las señales pertenecientes al estiramiento del carbonilo se modificaron muy poco en los tres complejos. Las variaciones fueron: $\Delta\tilde{\nu}=+2\text{ cm}^{-1}$ para ChiMnCl_2 , $\Delta\tilde{\nu}=-2\text{ cm}^{-1}$ para ChiMnBr_2 y $\Delta\tilde{\nu}=+8\text{ cm}^{-1}$ para $\text{ChiMn}(\text{NO}_3)_2$. En cuanto la deformación de NH, ocurrió un desplazamiento batocrómico, las disminuciones en los números de onda fueron: $\Delta\tilde{\nu}=-56\text{ cm}^{-1}$ para ChiMnCl_2 y $\text{ChiMn}(\text{NO}_3)_2$, y $\Delta\tilde{\nu}=-50\text{ cm}^{-1}$ para ChiMnBr_2 . En la señal de $\nu\text{C-N}$ se

observó la misma tendencia que en los complejos de cobre (II) e hierro (III), para ChiMnCl_2 y ChiMnBr_2 $\Delta\tilde{\nu}=+6\text{ cm}^{-1}$ y para $\text{ChiMn}(\text{NO}_3)_2$ $\Delta\tilde{\nu}=+8\text{ cm}^{-1}$.

En los espectros de UV-Vis RD, Figura 2.41, no se observaron bandas de absorción que puedan ser atribuidas a la coordinación del Mn^{2+} . Los perfiles registrados poseen máximos poco definidos en los límites del barrido espectral y se muestran en la Tabla 2.18.

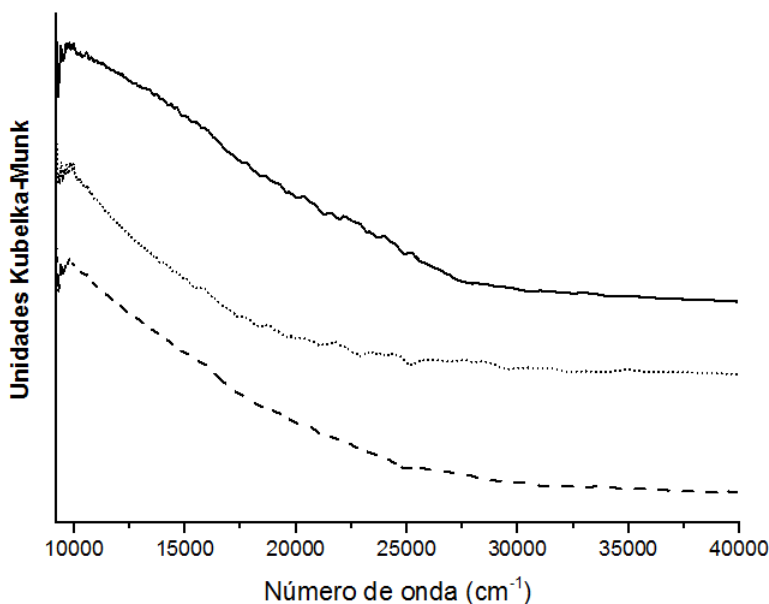


Figura 2.41 – Espectros de UV-Vis RD de complejos de manganeso (II) y quitosán. Línea continua ChiMnCl_2 , puntos ChiMnBr_2 y línea entrecortada $\text{ChiMn}(\text{NO}_3)_2$

Tabla 2.18 – Máximos de absorción en UV-Vis RD de complejos de manganeso (II) y quitosán

Complejo	Máximos (cm^{-1})
ChiMnCl_2	9823
ChiMnBr_2	9828
$\text{ChiMn}(\text{NO}_3)_2$	9708

Los valores donde se hallan los picos obtenidos son particularmente bajos. Esto puede deberse a que los complejos al ser de color rosa muy pálido, la medición por reflectancia no permite adquirir espectros confiables por ser prácticamente incoloros.

2.3.3.5. Zinc (II)

Se sintetizaron tres complejos denominados: ChiZnCl_2 , ChiZnBr_2 y $\text{ChiZn(NO}_3)_2$. Estos compuestos de sales de zinc (II) con Chi mostraron espectros similares a los de los complejos de Chi con Cu(II) y Mn(II). La resolución de las señales correspondientes al νNH se observó con claridad en los complejos de ChiZnCl_2 y ChiZnBr_2 . En cambio, $\text{ChiZn(NO}_3)_2$ sólo posee una señal comprendida entre 3000 y 4000 cm^{-1} con un $\Delta\tilde{\nu}=+35,6\text{ cm}^{-1}$ respecto al Chi. Los espectros se pueden observar en la Figura 2.42, y las señales de interés se resumen en la Tabla 2. 19.

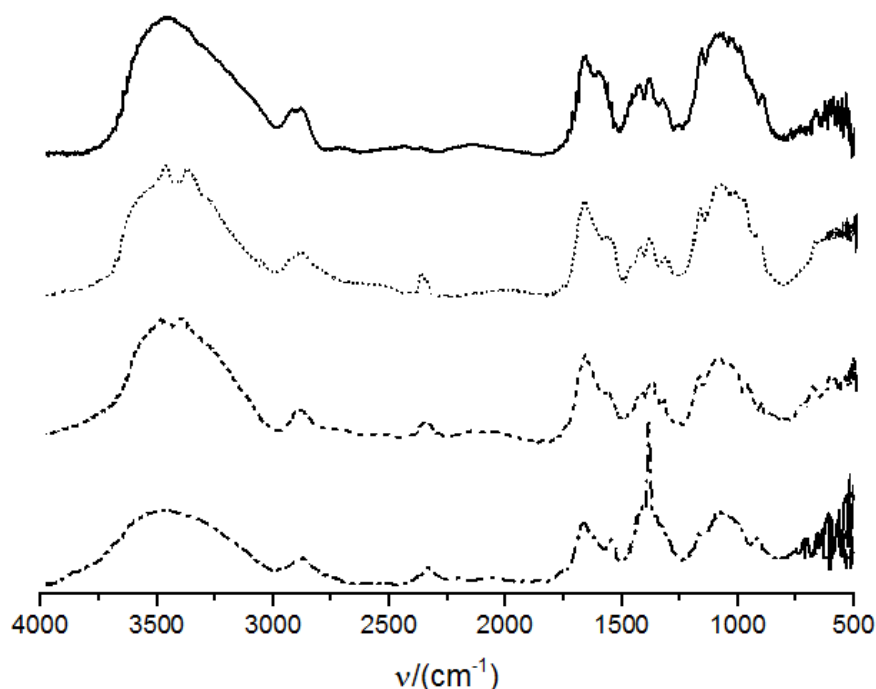


Figura 2.42 – Espectros de IR de complejos de zinc (II) y quitosán. Línea continua quitosán, puntos ChiZnCl_2 , línea entrecortada ChiZnBr_2 y líneas con puntos $\text{ChiZn(NO}_3)_2$

Tabla 2. 19 – Señales de IR de complejos de zinc (II) con Chi, expresados en cm^{-1}

Complejo	νNH	$\nu\text{C=O}$	δNH	$\nu\text{C-N}$
ChiZnCl_2	3361; 3457	1658	1546	1161
ChiZnBr_2	3375; 3455	1652	1564	1163
$\text{ChiZn(NO}_3)_2$	3499 (νOH)	1664	1526	1165

A partir de los resultados obtenidos, se puede apreciar que, la señal correspondiente al $\nu_{\text{C=O}}$ del polímero no se ve alterada de manera significativa. Las diferencias observadas fueron: $\Delta\tilde{\nu}=+4\text{ cm}^{-1}$ para ChiZnCl_2 , $\Delta\tilde{\nu}=-2\text{ cm}^{-1}$ para ChiZnBr_2 y $\Delta\tilde{\nu}=+10\text{ cm}^{-1}$ para $\text{ChiZn}(\text{NO}_3)_2$.

La señal de la deformación del NH presenta corrimientos hacia valores menores para ChiZnCl_2 y ChiZnBr_2 , siendo $\Delta\tilde{\nu}=-56\text{ cm}^{-1}$ y $\Delta\tilde{\nu}=-76\text{ cm}^{-1}$ respectivamente. Sin embargo para $\text{ChiZn}(\text{NO}_3)_2$ la variación fue positiva $\Delta\tilde{\nu}=+10\text{ cm}^{-1}$. Esto implicaría que hay una interacción con los grupos NH al conformarse los complejos.⁶² Se observó un patrón leve diferente en los cambios de la señal del $\nu_{\text{C-N}}$ respecto de otros complejos ya descritos. Tanto ChiZnCl_2 como ChiZnBr_2 presentaron variaciones de $\Delta\tilde{\nu}=+6\text{ cm}^{-1}$ y $\Delta\tilde{\nu}=+8\text{ cm}^{-1}$ respectivamente. Y, particularmente se observó una variación levemente mayor de $+10\text{ cm}^{-1}$ para $\text{ChiZn}(\text{NO}_3)_2$.

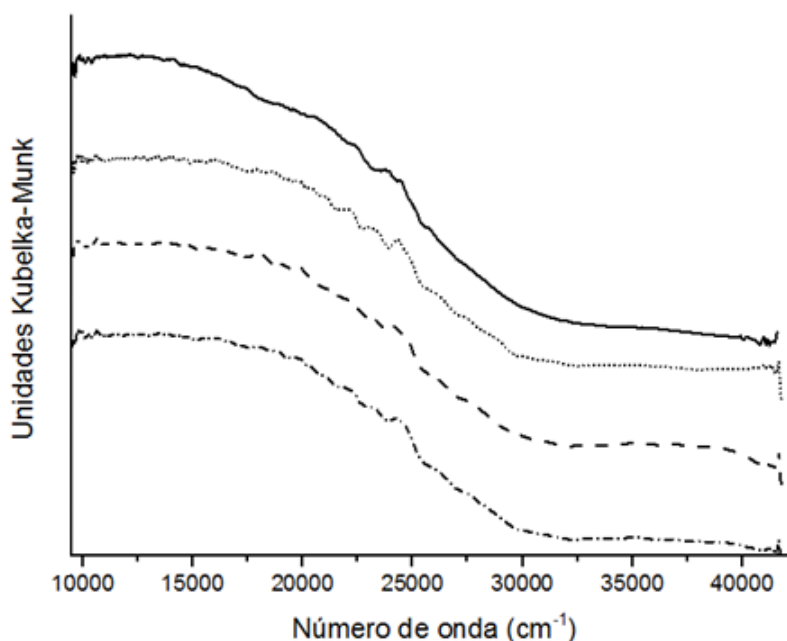


Figura 2.43 – Espectros de UV-Vis RD de complejos de zinc (II) y quitosán. Línea continua quitosán, puntos ChiZnCl_2 , línea entrecortada ChiZnBr_2 y líneas con puntos $\text{ChiZn}(\text{NO}_3)_2$

Mediante la espectroscopia UV-Vis RD no se pudo establecer si las bandas de absorción corresponden al desdoblamiento de campo por la coordinación del Zn^{2+} . Incluso los perfiles de los espectros poseen una señal ensanchada, que se asemejan al espectro del Chi puro. Los espectros se muestran en la Figura 2.43. No hay máximos distinguibles,

sino que hay una banda de absorción muy ancha, desde 10000 hasta 30000 cm^{-1} . Esto podría deberse a que los compuestos de Zn con quitosán no son coloreados.

2.3.3.6. Generalidades de complejos de quitosán

Los complejos estudiados de Chi con cloruros y bromuros, mostraron, en sus espectros de IR, las señales de νNH bien resueltas en la región comprendida entre 3000 y 4000 cm^{-1} , las cuales no se observan en el Chi puro. En cambio, los que poseen nitratos, sólo $\text{ChiFe}(\text{NO}_3)_2$ presentó las señales de dicho grupo funcional. En el resto sus compuestos de coordinación, sólo se observó un desplazamiento del máximo comprendido en dicha región. Podría sugerirse que la presencia de los halógenos generaría un efecto en los grupos aminos, cambiando el índice de absorción, logrando así una mejor resolución en la región donde se encuentra una banda muy ancha de absorción. Lo que no se observó es una tendencia en los máximos de absorción de las señales que se logran visualizar.

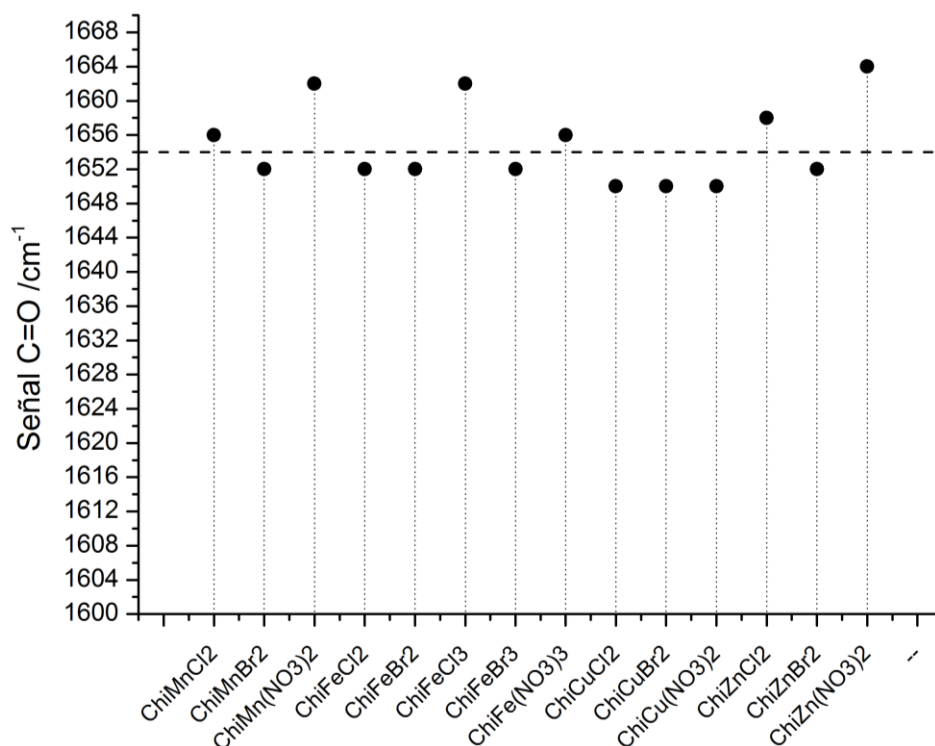


Figura 2.44 – Señales de $\nu\text{C=O}$ de complejos de quitosán y metales de transición, línea intermitente representa la señal de referencia de quitosán sin acomplejar, 1654 cm^{-1}

Si se compran los corrimientos de las señales de IR correspondiente al estiramiento C=O, Figura 2.44, se puede observar que, la mayoría de los complejos no presenta un desplazamiento significativo. Solo se destacan, con valores superiores al de quitosán puro, los complejos $\text{ChiMn}(\text{NO}_3)_2$, ChiFeCl_3 y $\text{ChiZn}(\text{NO}_3)_2$. Tampoco se evidencia tendencia o correlación entre el desplazamiento de esta señal y alguna propiedad periódica. Por la tanto, podría decirse que, en general, la incorporación de las sales metálicas en estudio no afecta a las vibraciones del grupo carbonilo.

Por el contrario, las variaciones son significativas en las señales que involucran al grupo amino del quitosán, ya sea los estiramientos C-N o las deformaciones N-H. Esto indicaría que, la interacción entre el centro metálico y el quitosán se da preferentemente a través de sus grupos nitrogenados. En la Figura 2.45 se puede observar que todos los complejos formados presentan valores de estiramiento C-N superiores al valor de referencia. Adicionalmente, se observa que, para un mismo centro metálico, las variaciones producidas por bromuros o cloruros son similares, a excepción de los complejos de Zn(II). Esto podría indicar que la geometría de la coordinación entre el centro metálico y los grupos nitrogenados del quitosán no se afecta según el halogenuro que ocupe el lugar de coordinación. En el caso de los complejos de zinc, posiblemente, la geometría de coordinación sea diferente, por lo que el efecto del coordinación es más marcado. Para este tipo de complejos, podría esperarse una geometría plana cuadrada.⁵⁸ Sin embargo, al no haber podido determinar parámetros estructurales mediante otras técnicas, no sería posible asegurarlo.

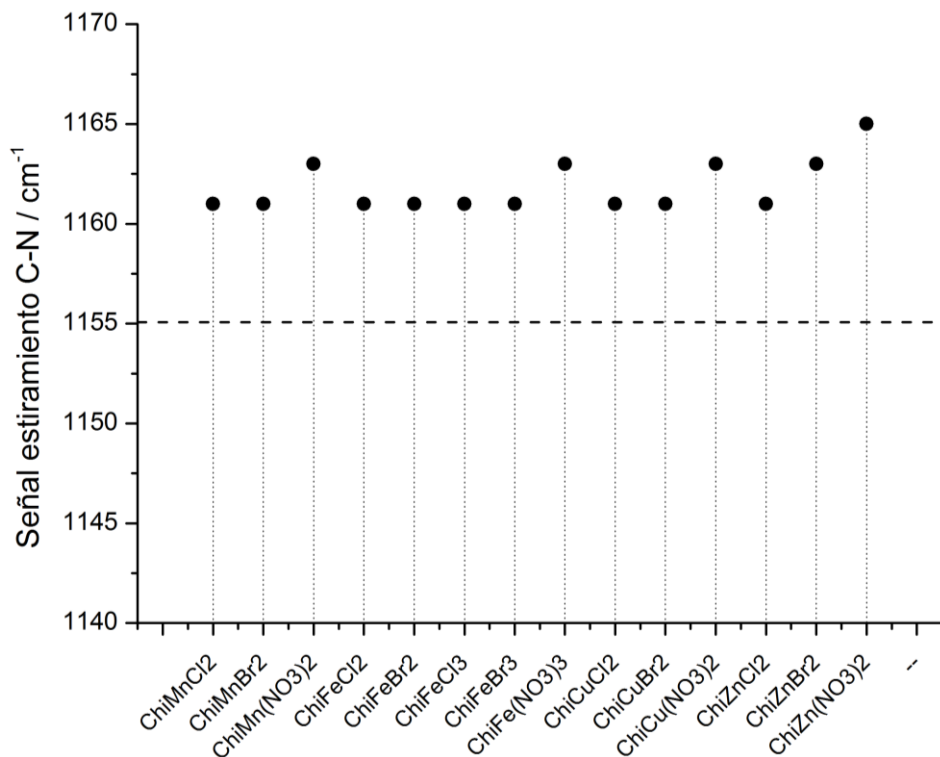


Figura 2.45 – Señales de $\nu_{\text{C-N}}$ de complejos de quitosán y metales de transición, línea intermitente representa la señal de referencia de quitosán sin acomplejar, 1155 cm^{-1}

Adicionalmente, se puede observar en la misma Figura 2.45, que el desplazamiento producido por los nitratos de los diferentes metales siempre es mayor. Un efecto similar se observó en otras señales de los complejos con almidón. Claramente, las características covalentes de este anión afectan la manera en que el centro metálico se coordina con el carbohidrato.

Por último, se analizaron las variaciones en la deformación N-H, obteniéndose variaciones similares para todas las sales a diferencia del ChiFeBr_3 , Figura 2.46. Podría esperarse que en este caso, el mayor tamaño del anión bromuro juegue un rol importante en la determinación de la geometría y la forma de coordinación. Sin embargo, los análisis realizados por otros métodos no arrojan diferencias tan significativas entre las distintas sales de Fe(III). Por lo tanto, estos resultados no son concluyentes.

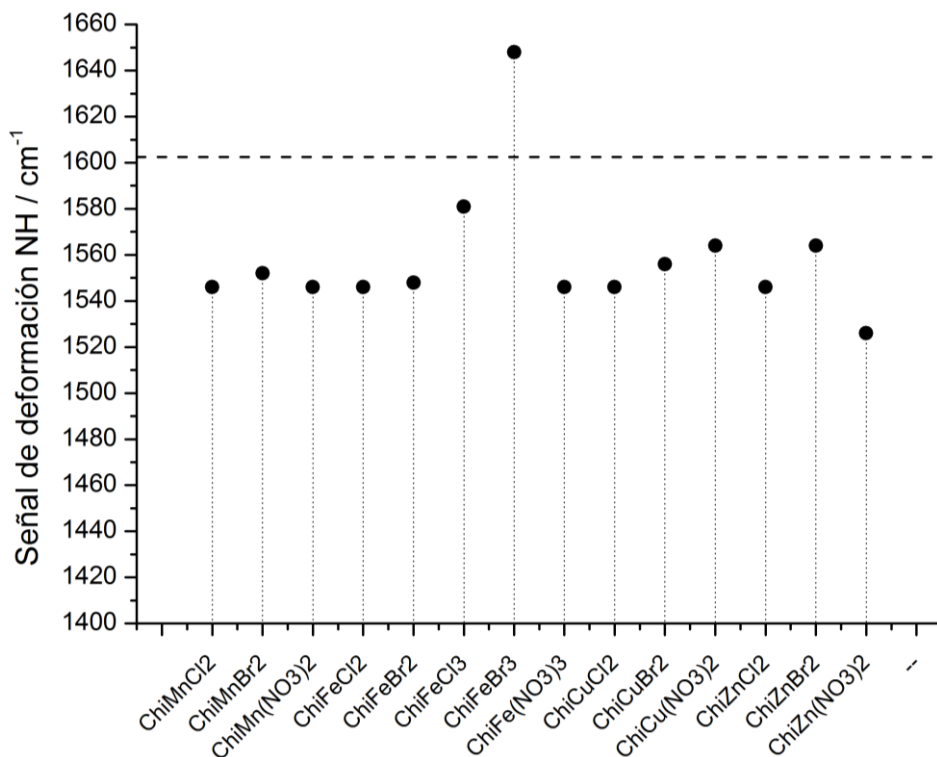


Figura 2.46 – Señales de δNH de complejos de quitosán y metales de transición, línea intermitente representa la señal de referencia de quitosán sin acomplejar, 1602 cm^{-1}

Se compararon los complejos, con mismo contraíón, en términos de radio iónico del centro metálico de mismo estado de oxidación. También se evaluó la influencia del estado de oxidación de un mismo metal, hierro en este caso con distintos contraíones, ver Figura 2.47, Figura 2.48, Figura 2.49 y Figura 2.50. Con el análisis de las señales de IR en función del radio iónico del metal de cada complejo no se pudo establecer una relación ni tendencia entre esta propiedad de los centros metálicos y las variaciones espectrales encontradas.

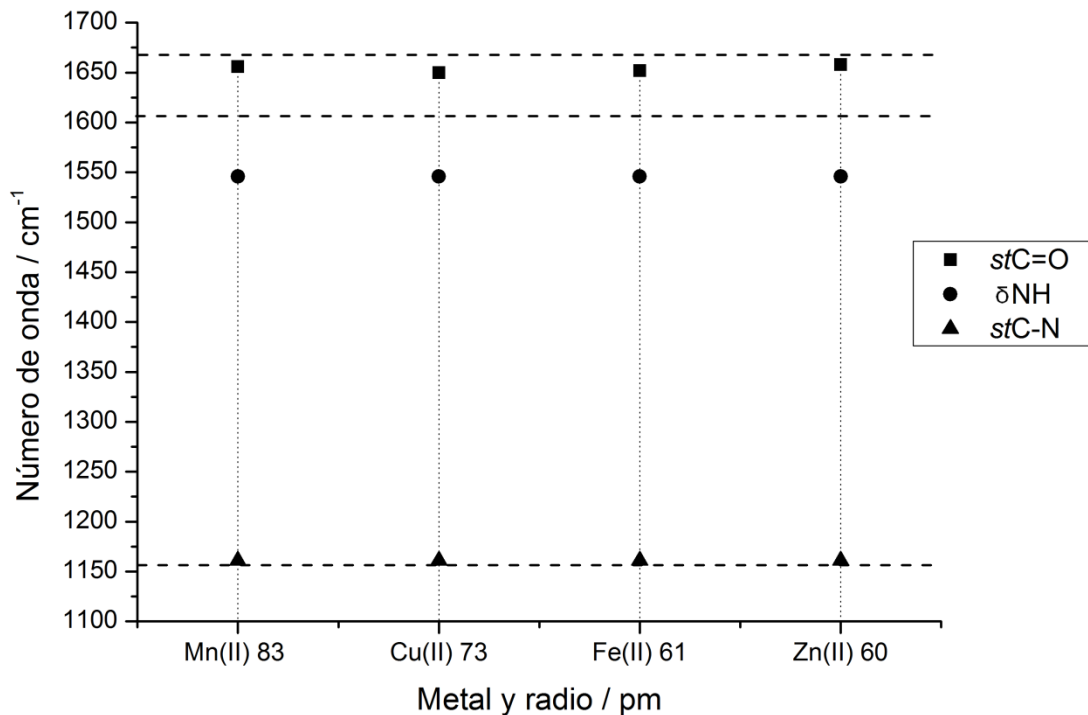


Figura 2.47 – Variaciones de señales $\nu\text{C=O}$, δNH y $\nu\text{C-N}$ para complejos de Chi y sales metálicas de Cl^- . Se marca con línea discontinua las referencias de las señales del quitosán: $\nu\text{C=O}$ 1654 cm^{-1} , δNH 1602 cm^{-1} y $\nu\text{C-N}$ 1155 cm^{-1}

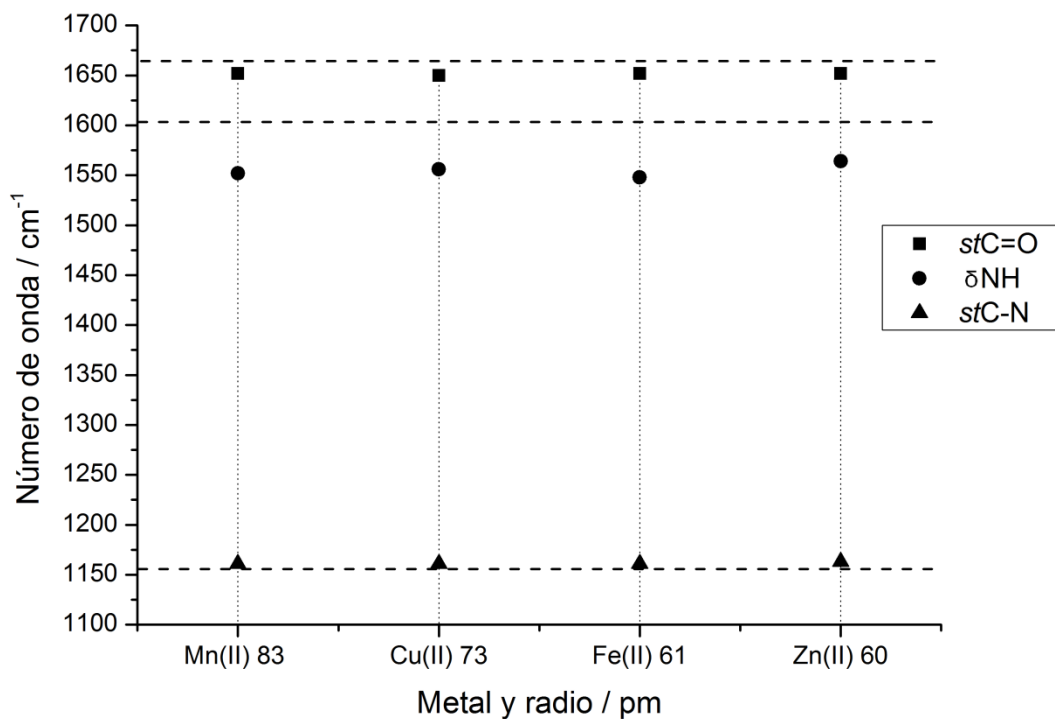


Figura 2.48 – Variaciones de señales $\nu\text{C=O}$, δNH y $\nu\text{C-N}$ para complejos de Chi y sales metálicas de Br^- . Se marca con línea discontinua las referencias de las señales del quitosán: $\nu\text{C=O}$ 1654 cm^{-1} , δNH 1602 cm^{-1} y $\nu\text{C-N}$ 1155 cm^{-1}

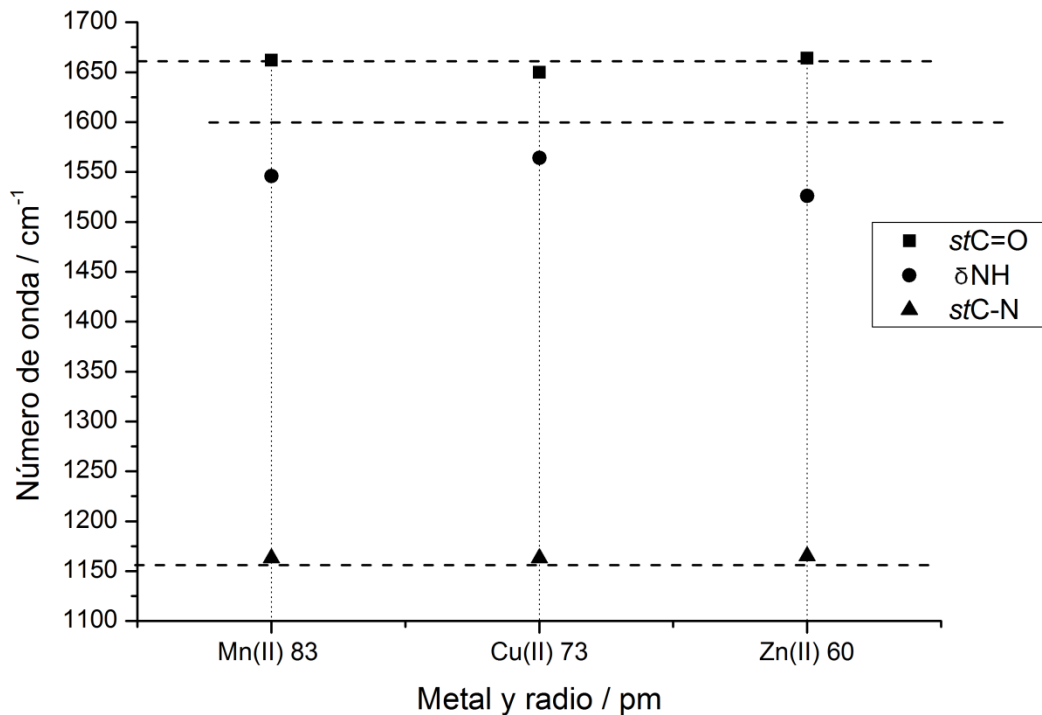


Figura 2.49 – Variaciones de señales $stC=O$, δNH y $stC-N$ para complejos de Chi y sales metálicas de NO_3^- . Se marca con línea discontinua las referencias de las señales del quitosán: $stC=O$ 1654 cm^{-1} , δNH 1602 cm^{-1} y $stC-N$ 1155 cm^{-1}

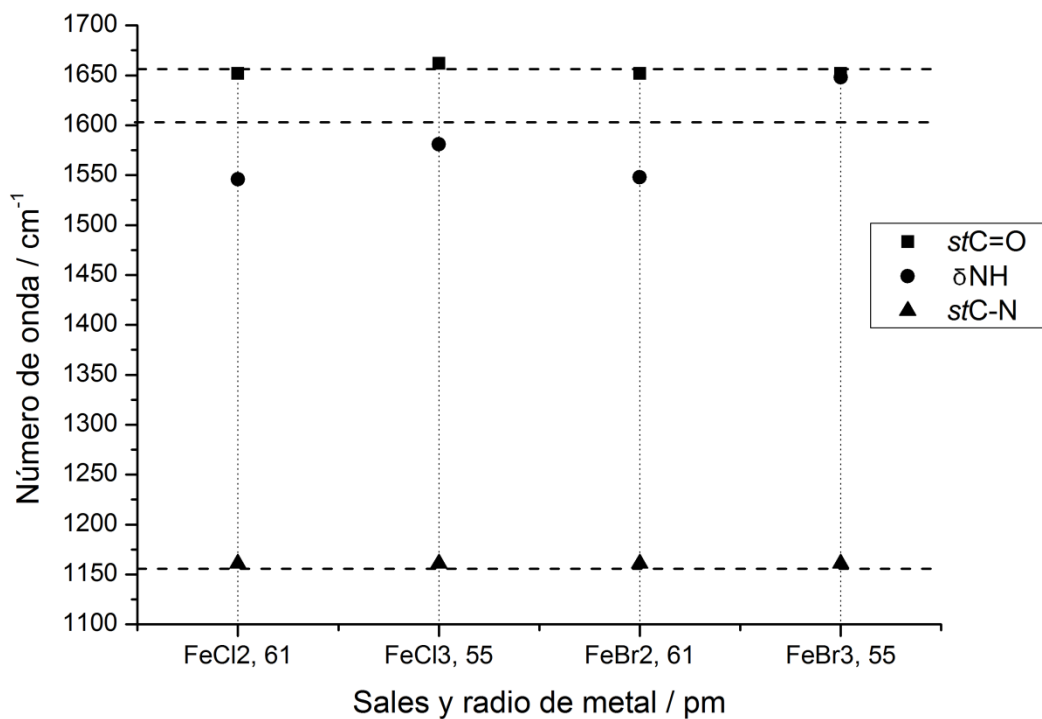


Figura 2.50 – Variaciones de señales $stC=O$, δNH y $stC-N$ en complejos de cloruros y bromuros de Fe^{2+} y Fe^{3+} con Chi. Se marca con línea discontinua las referencias de las señales del Chi: $stC=O$ 1654 cm^{-1} , δNH 1602 cm^{-1} y $stC-N$ 1155 cm^{-1}

En la Tabla 2. 20 se resumen los valores de Δ_o para los complejos coloreados que poseen quitosán. Las energías de estos desdoblamientos de campo se correlacionaron con la fuerza de los ligandos presentes según la serie espectroquímica,²⁴ donde se resaltan los ligandos presentes en las muestras estudiadas.

$I^- < Br^- < S^{2-} < SCN^- < Cl^- < NO_3^- < F^- < OH^- < C_2O_4^{2-} < H_2O < NCS^- < CH_3CN < NH_3 < en < bipy < phen < NO_2^- < PPh_3 < CN^- < CO$

Tabla 2. 20 – Δ_o de complejos de quitosán, valores en cm^{-1}

Centro metálico	Contraíón		
	Br ⁻	Cl ⁻	NO ₃ ⁻
Fe ²⁺	13218	13568	-- [‡]
Fe ³⁺	13253	13404	13689
Cu ²⁺	19417	19762	19920
[‡] No existe la sal.			

Como se mencionó para los complejos con almidón, esta evidencia espectroscópica implica que los contraiones que poseen las sales metálicas forman parte de la primera esfera de coordinación.

A partir de los espectros de UV-Vis RD y, en particular, de EPR para los complejos de cobre, se proponen las siguientes geometrías para los complejos, las que se muestran en la Tabla 2. 21. Las geometrías sugeridas se basan en los datos espectroscópicos obtenidos y datos recolectados de bibliografía.

Tabla 2. 21 – Geometrías sugeridas para los complejos de quitosán

Centro metálico	Contraíón		
	Cl ⁻	Br ⁻	NO ₃ ⁻
Mn ²⁺	-- [†]	-- [†]	-- [†]
Fe ²⁺	Tetraédrica o cuadrada plana	Tetraédrica o cuadrada plana	-- [‡]
Fe ³⁺	Octaédrica	Octaédrica	Octaédrica
Cu ²⁺	Cuadrada plana	Cuadrada plana	Cuadrada plana
Zn ²⁺	-- [†]	-- [†]	-- [†]
[†] No se pudo determinar Δ_o . [‡] No existe la sal.			

2.3.4. Ampliación del análisis: complejos de cobre y ciclodextrinas nativas

Previamente al trabajo de tesis, en el grupo de trabajo se habían estudiado una gran variedad de complejos de metales de transición de la primera serie del bloque *d* con ciclodextrinas nativas α , β y γ . Se sintetizaron estos compuestos de coordinación con el fin de utilizarlos como catalizadores en una amplia variedad de reacciones.^{6,63}

Las ciclodextrinas son macrociclos formados por unidades de glucopiranososa que se enlazan por medio de uniones α -1,4. Las denominadas nativas son de origen natural y están compuestas por 6,7 u 8 unidades del azúcar, Figura 2.51. Poseen una estructura de taza cónica y diferentes dimensiones según las cantidades de monómeros que las componen.⁶⁴

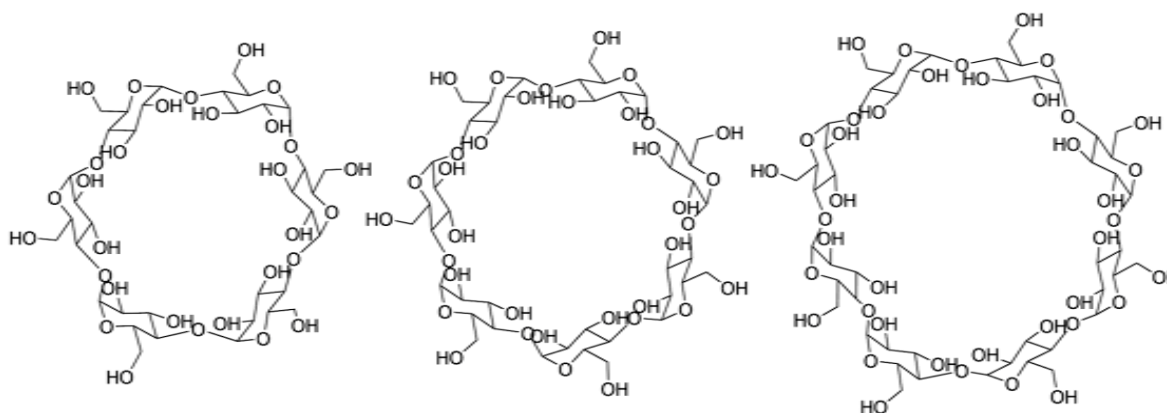


Figura 2.51 – Ciclodextrinas nativas. De izquierda a derecha, α , β y γ .

Los complejos de CD con sales de cobre fueron utilizados en el presente trabajo como reactivos bromantes y catalizadores, como se expone en los Capítulos III y IV. Estos complejos ya han sido caracterizados integrando muchas metodologías analíticas. Se pudieron establecer estequiometrias y sugerir geometrías, pero por medio de la técnica de EPR aquí aportada se pudieron obtener datos estructurales complementarios, lo que permitió consolidar más el análisis.⁷

En la Tabla 2. 22 se muestran los parámetros obtenidos a partir de de la adquisición de espectros de EPR y de su posterior simulación con *Easyspin*. Se pudo observar que todos los complejos de cobre (II) con CD, a excepción de γ CDCuCl₂ que se analiza más adelante, presentan espectros de simetría axial donde $g_{\parallel} > g_{\perp} > g_e$. Estos valores sugieren que el electrón desapareado se encuentra en un orbital $d_{x^2-y^2}$, Figura 2.52, que es el de

mayor energía, resultante del desdoblamiento de orbitales d en los complejos de cobre con geometría octaédrica.⁶⁵

Los valores de los componentes del factor g en los espectros de EPR axiales se relacionan con la siguiente ecuación $G=(g_{\parallel}-2)/(g_{\perp}-2)$, acorde a lo informado por Hathaway & Billing.⁶⁵ Dicho valor de G está vinculado con la manera en la que los ejes centrales tetragonales están paralelos, siempre que el valor resultante sea de $G>4$. Esta condición se cumple para todos los espectros axiales obtenidos.⁷

Otro tipo de análisis válido para espectros de simetría axial es la correlación de los valores de g_{\parallel} y

A_{\parallel} . Estos parámetros se grafican en lo que se denomina diagrama de Peisach-Blumberg, donde se generan áreas donde suelen agruparse pares de valores que corresponden a complejos con ligandos de distinto tipo (con N, O, S) y cuantos se disponen alrededor del átomo central.⁴⁹ En la Figura 2.53, se observa que todos los compuestos de simetría axial se ubican en el área de coordinación que corresponde a ligandos oxigenados y de geometría octaédrica, tanto para los valores experimentales como para los simulados.

El complejo de γCDCuCl_2 , a diferencia del resto, posee un espectro de EPR de simetría rómbica, donde $g_z \neq g_y \neq g_x$. Con el mismo análisis utilizado para el complejo de AlmCuCl_2 , siguiendo el desarrollo de las Ecuaciones 2.6 y 2.7, se obtienen dos valores de R que determinan el carácter del orbital donde se encuentra el electrón desapareado. Con los valores experimentales $R=2,333$ y los simulados $R=2,015$, ambos $R>1$. Esto indica que el orbital en cuestión posee una contribución mayor de la función de onda del d_{z^2} , que es el estado fundamental en compuestos con geometría octaédrica con distorsión *cis*, Figura 2.9.⁴⁶

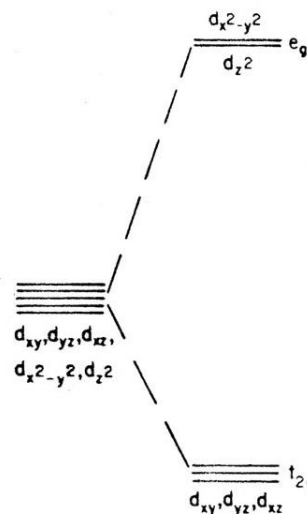


Figura 2.52 – Desdoblamiento de campo octaédrico

Tabla 2. 22 – Parámetros obtenidos mediante EPR de complejos de cobre y ciclodextrinas nativas. Entre paréntesis se informan valores simulados

Complejo	g_{\perp}	g_{\parallel}	g_x	g_y	g_z	G	A_{\parallel}	Simetría/geometría
α CDCuCl ₂	2.075 (2.0695)	2.380 (2.378)				5.067	115 (132.73)	Axial/octaedro elongado
β CDCuCl ₂	2.060 (2.0625)	2.310 (2.308)				5.167	140 (157.72)	Axial/octaedro elongado
γ CDCuCl ₂			2.240 (2.242)	2.180 (2.176)	2.040 (2.043)			Rómbico/octaedro distorsionado
α CDCuBr ₂	2.050 (2.0458)	2.372 (2.370)				7.440	112 (129.88)	Axial/octaedro elongado
β CDCuBr ₂	2.090 (2.0847)	2.400 (2.398)				4.444	104 (121.67)	Axial/octaedro elongado
γ CDCuBr ₂	2.085 (2.0928)	2.400 (2.398)				4.706	114 (121.67)	Axial/octaedro elongado
α CDCu(NO ₃) ₂	2.085 (2.0836)	2.400 (2.398)				4.706	124 (141.65)	Axial/octaedro elongado
β CDCu(NO ₃) ₂	2.062 (2.0661)	2.360 (2.362)				5.806	138 (146.65)	Axial/octaedro elongado
γ CDCu(NO ₃) ₂	2.085 (2.0799)	2.400 (2.398)				4.706	118 (146.65)	Axial/octaedro elongado

Al integrar las mediciones de EPR con los otros análisis que formaron parte de otro trabajo,⁶ se demostró que los complejos tienen una geometría de coordinación octaédrica, con diversos grados de distorsión, ya sean efectos de Jahn-Teller⁷ o distorsión *cis*.

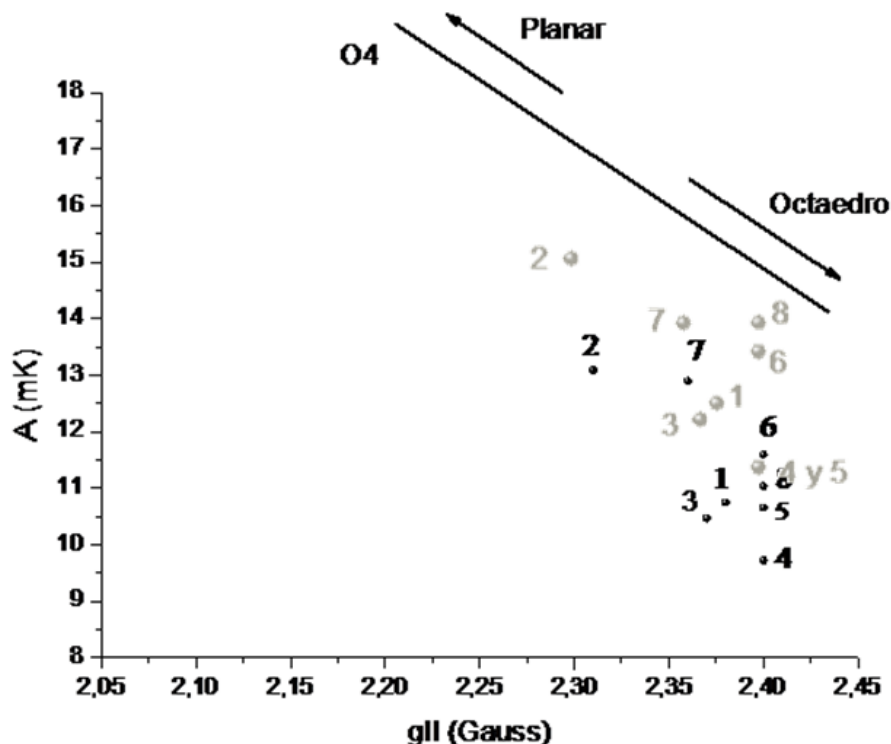


Figura 2.53 – Diagrama de Peisach-Blumberg para complejos de cobre y ciclodextrinas con espectros de EPR de simetría axial. 1) α CDCuCl₂, 2) β CDCuCl₂, 3) α CDCuBr₂, 4) β CDCuBr₂, 5) γ CDCuBr₂, 6) α CDCu(NO₃)₂, 7) β CDCu(NO₃)₂ y 8) γ CDCu(NO₃)₂. En negro valores experimentales y en gris simulados.

2.4. Análisis por métricas de la Química Verde

La síntesis de los complejos estudiados en este trabajo de tesis resulta muy interesante en términos de sustentabilidad. Se obtuvieron altos rendimientos en todos los casos, no se utilizó calentamiento y el solvente empleado, si bien no es apropiado en términos “verdes”, se recuperó luego de la reacción. El diclorometano no presentó cambios por UV-Vis y permitió su reutilización con una simple destilación, sin mayores complejidades.

En la Tabla 2. 23 y en la Tabla 2. 24 se muestran las masas recuperadas en la síntesis de todos los complejos desarrollados y también algunas métricas de la química verde. Como no se puede determinar un rendimiento, dado que los polímeros no poseen un único valor de peso molecular, se informa la recuperación de masa. Por esta misma razón, no se informa economía atómica porque para calcularla se utilizan los pesos moleculares de los reactivos que forman parte del producto.

Tabla 2. 23 – Rendimientos y métricas de la química verde para compuestos de coordinación de almidón

Ent.	Complejo	%Recuperación	%RME	MI	ES
1	AlmCuCl ₂	93	93	17	90
2	AlmCuBr ₂	97	97	15	92
3	AlmCu(NO ₃) ₂	95	95	16	91
4	AlmFeCl ₂	96	96	15	92
5	AlmFeBr ₂	98	98	16	93
6	AlmFeCl ₃	98	98	14	93
7	AlmFeBr ₃	99	99	15	93
8	AlmFe(NO ₃) ₃	95	95	16	91
9	AlmMnCl ₂	97	97	15	92
10	AlmMnBr ₂	98	98	16	93
11	AlmMn(NO ₃) ₂	95	95	15	91
12	AlmZnCl ₂	99	99	16	93
13	AlmZnBr ₂	93	93	16	90
14	AlmZn(NO ₃) ₂	98	98	15	93

En la Tabla 2. 23 y Tabla 2. 24 se puede observar que la recuperaciones son altas y que coinciden en valor con el %RME.⁶³ Esto se debe a que los dos únicos reactivos forman parte del producto y no se generan ningún grupo saliente ni molécula neutra en la reacción de formación de complejo. Que dichos valores coincidan implica que el uso de los reactivos es óptimo, ya que todo el material forma parte del producto final. Los valores bajos observados para MI^{63} se explicarían por la presencia del solvente, cuya contribución es muy grande, ya que el DCM se usó en una proporción de 15 mL (~20 g considerando $\delta=1,33g/mL$) por cada mmol de reactivos.

Tabla 2. 24 – Rendimientos y métricas de la química verde para compuestos de coordinación de quitosán

Ent.	Complejo	%Recuperación	%RME	MI	ES
1	ChiCuCl ₂	98	98	14	93
2	ChiCuBr ₂	98	98	13	93
3	ChiCu(NO ₃) ₂	97	97	14	92
4	ChiFeCl ₂	98	98	14	93
5	ChiFeBr ₂	95	95	14	91
6	ChiFeCl ₃	96	96	14	92
7	ChiFeBr ₃	95	95	13	91
8	ChiFe(NO ₃) ₃	98	98	13	93
9	ChiMnCl ₂	99	99	14	93
10	ChiMnBr ₂	99	99	13	93
11	ChiMn(NO ₃) ₂	98	98	13	93
12	ChiZnCl ₂	99	99	14	93
13	ChiZnBr ₂	98	98	13	93
14	ChiZn(NO ₃) ₂	98	98	13	93

Los valores de ES^{66} son muy altos, ya que depende mucho de los rendimientos, que son elevados también, y porque el sistema tiene bajos puntos de penalidad iniciales, es decir, los que dependen sólo del diseño experimental, Tabla 2. 25. Con esta métrica se evidencia coherentemente el bajo consumo de energía, el procesado sencillo, lo económico del sistema y su baja toxicidad.

Tabla 2. 25 – Criterios para cálculo de puntos de penalidad y composición de *Ecoscale*

Entrada	Parámetro	Puntos de penalidad
1	Rendimiento	$(100-\%Rend)/2$
2	Precio de reactivos (para generar 10mmol de producto) Barato (<10 U\$\$)	0
3	Seguridad Diclorometano, T (tóxico)	5
4	Arreglos experimentales Estándar	0
5	Energía Temperatura ambiente, >24h	1
6	Purificación y <i>quenching</i> Filtración simple	0

En la GS^{67} que se muestra en la Figura 2.54 se observa un área de cobertura relativa alta, del 76,25%. Esta estrella verde es la misma para todos los compuestos sintetizados, ya que las características de cada reacción son muy similares. Es de destacar que ningún principio, de los que utiliza la GS, posee un puntaje de 1, lo cual es meritorio en el diseño de la síntesis. Es importante puntualizar que, cambiando de solvente por uno más inocuo, se podría lograr mayor seguridad y así mejorar aún más las condiciones de la reacción planteadas.

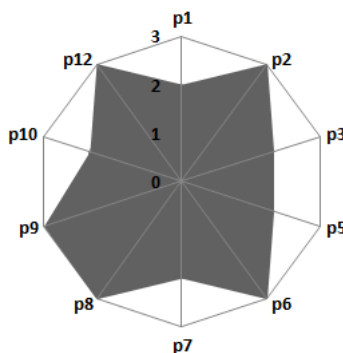


Figura 2.54 – Estrella Verde de la reacción de formación de complejos, área de porcentaje de cobertura de 76,25%

El detalle de cómo se realizaron los cálculos de las métricas de la química verde se encuentran en el Anexo II. También se explica la confección de la *GS* y *ES*.

2.5. Conclusiones

Se lograron sintetizar 27 nuevos complejos de metales de transición con ligandos de origen natural. Los rendimientos fueron altos y las métricas de la química verdes utilizadas demuestran que el sistema de reacción logra optimizar la masa utilizada, principalmente por *%RME* e *MI*. No es apropiada la métrica de *EA* dado que no se puede considerar el peso molecular de polímeros naturales. Sin embargo, con las métricas anteriores se demuestra que el diseño es coherente con no desperdiciar material y asume que toda la masa de reactivos forma parte del producto. En cuanto a *ES* y *GS*, se observan valores altos e incluso se podrían mejorar si se efectuase a futuro ensayos para cambiar el solvente y la cantidad empleada. Esto no sería una desventaja insuperable del sistema, sino que más bien es un indicio de diseño sustentable que da lugar a seguir desarrollándolo para mejorar la síntesis propuesta.

Por medio de la espectroscopia IR, se pudieron analizar varias señales en los complejos de quitosán que, según se corroboró con bibliografía, son indicadores de la formación de complejos metal-quitosán. En general, no se pudieron observar relaciones o tendencias de las particularidades espectroscópicas mostradas en el IR. En cambio, por UV-Vis RD se determinó que en todos los casos los valores de desdoblamiento de campo dependen de las sales que forman los complejos y que los contraiones usados cumplen con la serie espectroscópica. Es un resultado muy relevante, ya que implica que los contraiones forman parte de la primera esfera de coordinación de los complejos sintetizados.

La caracterización de los complejos de cobre pudo ser complementada con la técnica de EPR, que ofreció mucha información electrónica del sistema. Con este análisis se pudo determinar geometrías de los complejos que se complementa con las demás espectroscopias, como IR y UV-Vis RD. Con la primera se dedujo qué grupos funcionales estarían interactuando con los centros metálicos y, con la segunda, se determinó la energía del desdoblamiento de campo. La EPR permitió ampliar los análisis realizados en la caracterización de complejos de Cu(II) con CD desarrollados en trabajos previos del grupo de trabajo, pero que su aplicación en reacciones químicas forma parte de esta tesis doctoral.

Los diagramas de Tanabe-Sugano fueron apropiados para determinar un Δ_o , en aquellos casos que se lo pudo aplicar. Además, mediante la determinación del parámetro

de Racah y el índice nefelauxético se pudo analizar cómo las interacciones iónicas disminuyen y adquieren un carácter más covalente.

Con el análisis térmico no se pudo obtener mucha información acerca de la estructura de los complejos, por lo que no se considera apropiada para analizar este tipo de compuestos.

2.6. Parte Experimental

2.6.1. Metodologías analíticas

Las técnicas para analizar los compuestos de coordinación fueron la IR-FT, para la que se usó un equipo Nicolet Avatar 360 FT-IR ESP. Las muestras se prepararon en discos con 150 mg de KBr anhidro y 1% del peso de la muestra.

Para las mediciones de UV-Vis RD, se utilizó un espectrómetro Stellar Net Black-Comet con dos lámparas SL1 (halógeno) y SL3 (deuterio) y con una sonda de fibra óptica de reflectancia R-400-7.

También se realizaron análisis de termogravimetría (TGA) y térmico diferencial (DTA). El equipo usado es un Shimadzu DTG-60. El programa de temperatura fue de 10°C/min hasta los 600°C. Los análisis se realizaron en atmósfera de N₂.

Particularmente, los compuestos de cobre (II) fueron analizados por EPR. Los espectros se adquirieron en un equipo Bruker EMX-Plus con una fuente de microondas de 9,8 GHz (banda X) equipado con un modulador de frecuencia de 100 KHz. Las muestras sólidas no requirieron procesado ni mezclado con sustancias diamagnéticas para disminuir la concentración de espines.

2.6.2. Simulaciones de espectros de EPR

Para la simulación de los EPR se utilizó *EasySpin* 5.0.20, el cual es un código para programar sobre la plataforma *MatLab*. El código sirve para simular, graficar y aproximar espectros de EPR. El programa posee diferentes bases para distintos motivos y tipos de muestras que se quieren trabajar. Por ejemplo, pueden usarse bases para experimentos donde la movilidad del sistema es relevante (*garlic*) o donde se hayan hecho mediciones de magnetometría (*curry*) o para procesar espectros de muestras sólidas (*pepper*). Estas

bases se denominan *Core functions* y la que se utilizó para simular los espectros de los complejos sintetizados fue *pepper* en combinación de *esfit* para aproximar mediante cuadrados mínimos. La función *esfit* posee variables a modificar para el ajuste de los espectros por métodos numéricos como Monte Carlo, algoritmo Nelder-Mead, algoritmo Genético, enjambre de partículas entre otros. Los utilizados fueron Nelder-Mead y algoritmo Genético.^{36,37}

El código elaborado para el análisis de los espectros de EPR de simetría axial de los complejos estudiados se muestra a continuación (con datos cargados como ejemplo). El código es el mismo para los sistemas electrónicos de simetría rómbica salvo que se define *g* y *A* con un vector de tres componentes.⁶⁸

```
clc; clear all; close all;
cd 'C:\easyspin-5.1.9\easyspin'
[B,spc,Params] = eprload('C:\Folder'); % ubicación de espectros
B=B/10;

Sys.S = 1/2;
Sys.g = [2.075 2.380];
Sys.Nucs = '63Cu'; %núcleo que posee electrones desapareados
Sys.A = [0 322.3];
Sys.lwpp = [0.5 1]; % loreanzianas y guasianas que componen el ajuste

Sys0 = Sys;
Sys0.A = [0 322.3];% A en gauss multiplicar por 2,8025 → MHz
Sys0.g = [2.075 2.380];

Vary.g = [0.2 0.002];
Vary.A = [10 50]; %aA en gauss multiplicar por 2,8025 → MHz
Vary.lwpp = [3 3];
SimOpt.Method = 'perturb';

FitOpt.Method = 'simplex fcn';
FitOpt.Scaling = 'lsq1';
```

a=Params.MF;

Exp.mwFreq = a;

Exp.Range = [0 400];

Exp.Harmonic = 1;

esfit('pepper', spc, Sys0, Vary, Exp, SimOpt, FitOpt);

2.6.3. Materiales

Las sales usadas fueron: $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ Anedra, CuBr_2 Strem Chem, $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ Sigma-Aldrich, FeCl_2 Sigma-Aldrich, FeBr_2 Sigma-Aldrich, FeCl_3 Strem Chem, FeBr_3 Sigma-Aldrich, $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ Sigma-Aldrich, MnCl_2 Strem Chem, MnBr_2 Strem Chem, $\text{Mn}(\text{NO}_3)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ Sigma-Aldrich, ZnCl_2 Sigma-Aldrich, ZnBr_2 Alfa Aesar y $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ Sigma-Aldrich. Los compuestos orgánicos fueron, αCD , βCD , γCD Roquette, almidón de maíz Fluka y quitosán de bajo peso molecular 15% acetilado Sigma-Aldrich. El solvente utilizado fue diclorometano Cicarelli.

2.6.4. Reacción de formación de complejos

En un balón se colocaron 1 mmol de sal con 10 mL de DCM y se agitó por 30 minutos. Luego se adicionó el ligando. En el caso de los polímeros, se consideraron una masa tal que la relación sea de 7 equivalentes de monómero por cada equivalente de sal metálica, en base a lo reportado por Rossi y de Rossi,⁶⁹ y 5 mL de DCM completando un volumen total de 15 mL. Se agitó por 24 horas a temperatura ambiente. Finalizado el tiempo de reacción, se filtró y se lavó con 10 mL de solvente. Se dejó secar sin necesidad de vacío y se almacenó en frascos color caramelo. Las sales usadas fueron: cloruros, bromuros y nitratos de Cu(II), Fe(II), Fe(III), Zn(II) y Mn(II); y los ligandos: almidón de maíz y quitosán de bajo peso molecular con 15% de grado de acetilación de los grupos aminos.

2.7. Referencias

1. Blacque, O. & Berke, H. Alfred Werner ' s Chemistry of Dinuclear Complexes – A Test Case of Werner ' s Intuition. *Chimia (Aarau)*. **68**, 299–306 (2014).
2. Punniyamurthy, T., Velusamy, S. & Iqbal, J. Recent advances in transition metal catalyzed oxidation of organic substrates with molecular oxygen. *Chem. Rev.* **105**, 2329–2363 (2005).
3. Sauthier, M., Zinck, P. & Mortreux, A. Organometallic catalysis: From concepts to selected applications. *Comptes Rendus Chimie* **13**, 304–314 (2010).
4. Rossi, L. I. & de Rossi, R. H. Synthesis of FeBr₃-cyclodextrin complexes in non-aqueous solution. *J. Supramol. Chem.* **6**, 509–514 (2002).
5. Kinen, C. O., Rossi, L. I. & de Rossi, R. H. The development of an environmentally benign sulfide oxidation procedure and its assessment by green chemistry metrics. *Green Chem.* **11**, 223 (2009).
6. Velasco, M. I. Tesis Doctoral. Diseño de catalizadores a partir de materiales renovables y su aplicación en química verde. (UNC, 2013).
7. Velasco, M. I., Krapacher, C. R., de Rossi, R. H. & Rossi, L. I. Structure characterization of the non-crystalline complexes of copper salts with native cyclodextrins. *Dalt. Trans.* **45**, 10696–10707 (2016).
8. Wang, Y. J., Assaad, E., Ispas-Szabo, P., Mateescu, M. a & Zhu, X. X. NMR imaging of chitosan and carboxymethyl starch tablets: swelling and hydration of the polyelectrolyte complex. *Int. J. Pharm.* **419**, 215–21 (2011).
9. Baranowska, H. M., Sikora, M., Kowalski, S. & Tomasik, P. Interactions of potato starch with selected polysaccharide hydrocolloids as measured by low-field NMR. *Food Hydrocoll.* **22**, 336–345 (2008).
10. Ciesielski, W. & Krystyjan, M. Starch–metal complexes and their rheology. *e-Polymers* **137**, 1–13 (2009).
11. Mi, F.-L., Wu, S.-J. & Lin, F.-M. Adsorption of copper(II) ions by a chitosan-oxalate complex biosorbent. *Int. J. Biol. Macromol.* **72C**, 136–144 (2014).
12. Wen, Y., Ma, J., Chen, J., Shen, C., Li, H. & Liu, W. Carbonaceous sulfur-containing chitosan–Fe(III): A novel adsorbent for efficient removal of copper (II) from water. *Chem. Eng. J.* **259**, 372–380 (2015).
13. Brunel, F., El Gueddari, N. E. & Moerschbacher, B. M. Complexation of copper(II) with chitosan nanogels: toward control of microbial growth. *Carbohydr. Polym.* **92**,

- 1348–56 (2013).
14. Ciesielski, W. Quantum-mechanical simulation of the structure and stability of starch – metal cation complexes. *e-Polymers* **9**, (2009).
 15. Prabhu, R. N. & Ramesh, R. Synthesis, structural characterization, electrochemistry and catalytic transfer hydrogenation of ruthenium(II) carbonyl complexes containing tridentate benzoylhydrazone ligands. *J. Organomet. Chem.* **718**, 43–51 (2012).
 16. Gschwind, R. M. Organocuprates and diamagnetic copper complexes: structures and NMR spectroscopic structure elucidation in solution. *Chem. Rev.* **108**, 3029–3053 (2008).
 17. Malik, A., Parveen, S., Ahamad, T., Alshehri, S. M., Singh, P. K. & Nishat, N. Coordination polymer: synthesis, spectral characterization and thermal behaviour of starch-urea based biodegradable polymer and its polymer metal complexes. *Bioinorg. Chem. Appl.* **2010**, 1–8 (2010).
 18. Silverstein, R. M., Webster, F. X. & Kiemle, D. J. *Espectrometric Identification of Organic Compounds*. (Wiley & Sons, 2005).
 19. Linlaud, N., Ferrer, E., Puppo, M. C. & Ferrero, C. Hydrocolloid interaction with water, protein, and starch in wheat dough. *J. Agric. Food Chem.* **59**, 713–719 (2011).
 20. Horzum, N., Demir, M. M., Nairat, M. & Shahwan, T. Chitosan fiber-supported zero-valent iron nanoparticles as a novel sorbent for sequestration of inorganic arsenic. *RSC Adv.* **3**, 7828–7837 (2013).
 21. Hannus, I., Tóth, T., Méhn, D. & Kiricsi, I. UV-vis diffuse reflectance spectroscopic study of transition-metal (V, Ti) containing catalysts. *J. Mol. Struct.* **563–564**, 279–282 (2001).
 22. Kubelka, P. & Munk, F. Ein Beitrag zur Optik der Farbanstriche. *Zeitschrift für Tech. Phys.* **12**, 593–601 (1931).
 23. Christy, A., Kvalheim, O. & Velapoldi, R. Quantitative analysis in diffuse reflectance spectrometry: a modified kubelka-munk equation. *Vib. Spectrosc.* **9**, 19–27 (1995).
 24. Atkins, P. W. *Inorganic Chemistry. Shriver and Atkin's inorganic chemistry* (2010). doi:978-0-19-926463-6
 25. Housecroft, C. E. & Sharpe, A. G. *Inorganic Chemistry*. (Paerson Education Limited, 2012).
 26. Kettle, S. F. A. *Physical Inorganic Chemistry. A Coordination Chemistry Approach*.

- (Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1996).
27. Bersuker, I. B. *Electronic and Properties of Transition Metal. Introduction to the Theory*. (Wiley & Sons, 2010).
 28. Juranic, N. Nephelauxetic Effect in Paramagnetic Shielding of Transition-Metal Nuclei in Octahedral d6 Complexes. *J. Am. Chem. Soc* 8341–8343 (1988).
 29. Dronskowski, R. & Tchougre, A. L. Nephelauxetic Effect Revisited. *Int. J. Quantum Chem.* **109**, 2606–2621 (2009).
 30. Martini, G. Electron Spin Resonance in Surface Science. *Colloids and Surfaces* **45**, 83–133 (1990).
 31. Requena, A. & Zúñiga, J. *Espectroscopia*. Paerson Prentice Hall (2004).
 32. Cotton, S., Mabbs, F. E. & Collison, D. *Electron paramagnetic resonance of d transition metal complexes*. *Polyhedron* **12**, (1993).
 33. Drescher, M. EPR in Protein Science. *EPR Spectrosc.* **321**, 91–119 (2012).
 34. Hoffmann, S. K., Goslar, J. & Tadyszak, K. Electronic structure and dynamics of low symmetry Cu²⁺ complexes in kainite-type crystal KZnClSO₄·3H₂O: EPR and ESE studies. *J. Magn. Reson.* **205**, 293–303 (2010).
 35. Weil, J. A. & Bolton, J. R. *Electron Paramagnetic Resonance. Elementary Theory and Practical Applications*. (Wiley, 2007).
 36. Stoll, S. & Schweiger, A. EasySpin , a comprehensive software package for spectral simulation and analysis in EPR. *J. Magn. Reson.* **178**, 42–55 (2006).
 37. Stoll, S. Computational Modeling and Least-Squares Fitting of EPR Spectra. in *Handbook of Multyfrequency Electron Paramagnetic Resonance: Data and Techniques* (WILEY-VCH, 2014).
 38. Gabbott, P. *Principles and Applications of Thermal Analysis. Principles and Applications of Thermal Analysis* (2008). doi:10.1002/9780470697702
 39. Ciesielski, W. & Tomasik, P. Complexes of amylose and amylopectins with multivalent metal salts. *J. Inorg. Biochem.* **98**, 2039–2051 (2004).
 40. Bandwar, R. P. & Rao, C. P. Transition Metal Saccharide Chemistry and Biology : Vanadyl-Monosaccharide Complexes and Their in Vitro Effect on pUC-8 DNA. *J. Inorg. Biochem.* **68**, 1–6 (1997).
 41. Song, L. X. & Dang, Z. Thermal decomposition behavior of sodium arsenite in the presence of carbonized β-cyclodextrin. *J. Phys. Chem. B* **113**, 4998–5000 (2009).
 42. Yang, L., Su, Y., Xu, Y., Wang, Z., Guo, Z., Weng, S., Yan, C., Zhang, S. & Wu, J. Interactions between metal ions and carbohydrates. Coordination behavior of

- neutral erythritol to Ca(II) and lanthanide ions. *Inorg. Chem.* **42**, 5844–56 (2003).
43. Falvello, L. R. Jahn–Teller effects in solid-state co-ordination chemistry. *J. Chem. Soc. Dalt. Trans.* 4463–4476 (1997). doi:10.1039/a703548i
 44. Hoffmann, S. K., Goslar, J., Lijewski, S. & Zalewska, A. EPR and ESE of CuS 4 complex in Cu (dmit)₂: g-Factor and hyperfine splitting correlation in tetrahedral Cu–sulfur complexes. *J. Magn. Reson.* **236**, 7–14 (2013).
 45. Ciesielski, W., Lii, C., Yen, M. & Tomasik, P. Interactions of starch with salts of metals from the transition groups. *Carbohydr. Polym.* **51**, 47–56 (2003).
 46. Garribba, E. & Micera, G. The Determination of the Geometry of Cu (II) Complexes An EPR Spectroscopy Experiment. *J. Chem. Educ.* **83**, 1229–1232 (2006).
 47. Li, S. D., Zhang, C. H., Dong, J. J., Ou, C. Y., Quan, W. Y., Yang, L. & She, X. D. Effect of cupric ion on thermal degradation of quaternized chitosan. *Carbohydr. Polym.* **81**, 182–187 (2010).
 48. Kripal, R. & Pandey, S. D. EPR, Optical Absorption, and Superposition Model Studies of Fe³⁺ Doped Dipotassium Tetrachloropalladate: a Case of Hyperfine Structure. *Chinese J. Phys.* **52**, 1686–1701 (2014).
 49. Hoffmann, S. K., Goslar, J., Lijewski, S., Tadzyszak, K., Zalewska, A., Jankowska, A., Florczak, P. & Kowalak, S. Microporous and Mesoporous Materials EPR and UV – vis study on solutions of Cu (II) dmit complexes and the complexes entrapped in zeolite A and ZIF-Cu (IM)₂. *Microporous Mesoporous Mater.* **186**, 57–64 (2014).
 50. Jenkins, H. D. B., Roobottom, H. K., Passmore, J. & Glasser, L. Relationships among Ionic Lattice Energies, Molecular (Formula Unit) Volumes, and Thermochemical Radii. *Inorg. Chem.* **38**, 3609–3620 (1999).
 51. Jr, O. A. C. M. & Airoidi, C. Some Thermodynamic Data on Copper – Chitin and Copper – Chitosan Biopolymer Interactions. **219**, 212–219 (1999).
 52. Emara, A. A. A., Tawab, M. A., El-ghamry, M. A. & Elsabee, M. Z. Metal uptake by chitosan derivatives and structure studies of the polymer metal complexes. *Carbohydr. Polym.* **83**, 192–202 (2011).
 53. Adewuyi, S., Modupe, J., Omolola, O., Olanrewaju, T., Ayopo, J. & Oladipupo, F. Chitosan-bound pyridinedicarboxylate Ni (II) and Fe (III) complex biopolymer films as waste water decyanidation agents. *Carbohydr. Polym.* **151**, 1235–1239 (2016).
 54. Krishnapriya, K. R. & Kandaswamy, M. A new chitosan biopolymer derivative as metal-complexing agent : synthesis , characterization , and metal (II) ion adsorption studies. *Carbohydr. Res.* **345**, 2013–2022 (2013).

55. Naghipour, A. & Fakhri, A. Efficient oxidation of sulfides into sulfoxides catalyzed by a chitosan–Schiff base complex of Cu (II) supported on supramagnetic Fe₃O₄ nanoparticles. *Environ. Chem. Lett.* (2015). doi:10.1007/s10311-015-0545-z
56. Gao, M., Zhang, D., Li, W., Chang, J., Lin, Q. & Xu, D. Degradation of methylene blue in a heterogeneous Fenton reaction catalyzed by chitosan crosslinked ferrous complex. *J. Taiwan Inst. Chem. Eng.* **67**, 355–361 (2016).
57. Antony, R., David, S. T., Saravanan, K., Karuppasamy, K. & Balakumar, S. Spectrochimica Acta Part A : Molecular and Biomolecular Spectroscopy Synthesis , spectrochemical characterisation and catalytic activity of transition metal complexes derived from Schiff base modified chitosan. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **103**, 423–430 (2013).
58. Wang, X., Du, Y. & Liu, H. Preparation, characterization and antimicrobial activity of chitosan-Zn complex. *Carbohydr. Polym.* **56**, 21–26 (2004).
59. Schlick, S. Binding Sites of Cu²⁺ in Chitin and Chitosan. An Electron Spin Resonance Study. *Macromolecules* **19**, 192–195 (1986).
60. Rashid, S., Shen, C., Yang, J., Liu, J. & Li, J. Preparation and properties of chitosan – metal complex: Some factors influencing the adsorption capacity for dyes in aqueous solution. *J. Environ. Sci.* **66**, 301–309 (2017).
61. Bhatia, S. C. & Ravi, N. A Magnetic Study of an Fe - Chitosan Complex and Its Relevance to Other Biomolecules. *Biomacromolecules* **1**, 413–417 (2000).
62. Wang, X., Du, Y., Fan, L., Liu, H. & Hu, Y. Chitosan- metal complexes as antimicrobial agent : Synthesis, characterization and Structure-activity study. *Polym. Bull.* **55**, 105–113 (2005).
63. Rossi, L. I. & Velasco, M. I. Alternatives to free molecular halogens as chemoselective reactants : Catalysis of organic reactions with reusable complexes of halogen metal salts. *Pure Appl. Chem.* **84**, 819–826 (2012).
64. Hapiot, F., Ponchel, A., Tilloy, S. & Monflier, E. Cyclodextrins and their applications in aqueous-phase metal-catalyzed reactions. *Comptes Rendus Chim.* **14**, 149–166 (2011).
65. Hathaway, B. J. & Billing, D. E. Elsevier Publishing Company, Amsterdam. *Coord. Chem. Rev.* **5**, 143–207 (1970).
66. Aken, K. Van, Strekowski, L. & Patiny, L. EcoScale , a semi-quantitative tool to select an organic preparation based on economical and ecological parameters. *Beilstein J. Org. Chem* **2**, 3 (2006).

67. Ribeiro, M. G. T. C., Costa, D. A. & Machado, A. A. S. C. ' Green Star ': a holistic Green Chemistry metric for evaluation of teaching laboratory experiments. *Green Chem. Lett. Rev.* **3**, 149–159 (2010).
68. Stoll, S. CW-EPR Spectral Simulations : Solid State. *Methods Enzymol.* **563**, 121–142 (2015).
69. Rossi, L. I. & Rossi, R. H. De. FeBr₃– cyclodextrin complexes as efficient and chemoselective catalysts for sulfoxidation reactions. *Appl. Catal.* **267**, 267–272 (2004).

3. Bromaciones

*“Muride por Antoine Jérôme Balard, 1826,
Bromo (Br): del griego bromos, hedor, peste.”*

3.1. Objetivos

- Proponer nuevos protocolos o sistemas de reacción para reacciones de bromación.
- Realizar reacciones de bromación de arilalquilcetonas de interés farmacéutico, como la propiofenona y derivados.
- Analizar los diseños propuestos empleando métricas de la química verde para evaluar el impacto ambiental.

3.2. Introducción

Una etapa clave en síntesis orgánica es la generación de intermediarios, ya sea para síntesis totales o semisíntesis. Poder funcionalizar moléculas en diferentes posiciones, y así dirigir las rutas sintéticas, resulta imprescindible para elaborar metodologías eficientes. Intermediarios típicos son sustancias que poseen buenos grupos salientes, claros ejemplos son los compuestos que poseen grupos como tosilos o halógenos, Figura 3.1.¹ Estos últimos suelen ser más simples de obtener, almacenar y manipular, es por eso que la generación de especies bromadas es un aporte clave a la síntesis orgánica.

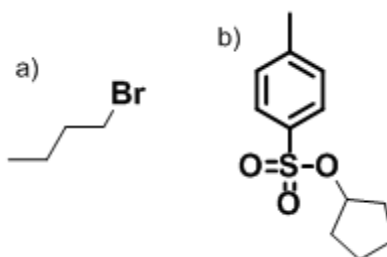


Figura 3.1 – Ejemplo de compuestos con grupos salientes, marcados en negrita; a) bromobutano y b) p-toluensulfonato de ciclopentilo

Muchas arilalquil cetonas, como la acetofenona o propiofenona, son objeto de estudio dado que son bloques de construcción de moléculas muy útiles en la industria farmacéutica, alimenticia y cosmética.²⁻⁴ Particularmente, resulta muy interesante las propiofenonas, debido a que en su estructura se pueden realizar diferentes transformaciones, ya sean reacciones propias del grupo carbonilo, su α -funcionalización o bien sustituciones en el anillo aromático, dichas posiciones se detallan en la Figura 3.2. En estas dos últimas reacciones es donde se focalizó, en este trabajo, la idea de generar bromaciones quimioselectivas, por su utilidad como intermediarios sintéticos.

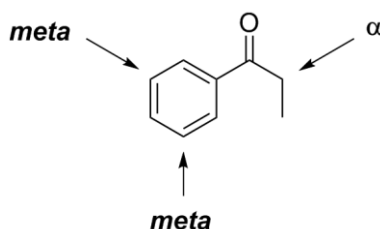


Figura 3.2 – Posiciones reactivas de propiofenona ante electrófilos; a la izquierda por sustitución electrofílica aromática en *meta* y a la derecha sustitución α -carbonílica

La α -halogenación de cetonas es una reacción muy estudiada y conocida.⁵ Sin embargo, evitar la polisustitución tanto como la generación de impurezas, conforman un desafío grande para la química.⁶ A lo largo del tiempo se desarrolló una vasta cantidad de protocolos para la reacción en cuestión, pero muchas de las metodologías emplean reactivos muy peligrosos, son tediosas de aplicar, de larga duración y poseen selectividad y rendimientos bajos.⁷

De las α -halogenaciones, específicamente, la α -bromación de compuestos carbonílicos es una transformación muy importante para la síntesis orgánica. Su valor radica en que produce intermediarios sumamente útiles, y también bloques de construcción para la síntesis de productos naturales.^{8,9} En otro tipo de investigaciones, a fines del siglo pasado, se demostró actividad biológica para distintas α -bromoacetofenonas¹⁰, las cuales participan en la inhibición de fosfatasa de tirosinas, tales como SHP-1 y PTP1B.

La propiofenona es un precursor de catinona, un alcaloide aislado por primera vez de las hojas de *catha edulis*.¹¹ Estructuralmente, es una α -aminocetona análoga a la anfetamina. Por lo tanto, posee interacciones con receptores neuronales, lo que permite que se hayan desarrollado una gran variedad de medicamentos. Entre ellos, se pueden

nombrar Dietilpropión®, Obezine® y Bupropión®, Figura 3.3, como claros ejemplos de psicofármacos que han sido utilizados para tratamientos de: trastornos alimenticios, depresión, síndrome de hiperactividad por déficit de atención, ansiedad y tabaquismo.^{12,13}

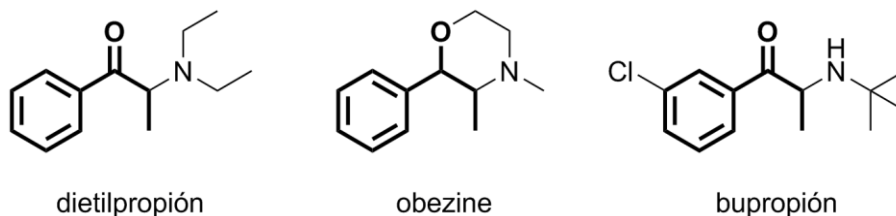


Figura 3.3 – Ejemplos de fármacos derivados de propiofenona

Además, los compuestos α -cetobromados son bloques de construcción de antihiper glucémicos, de la familia de las florincinas y floritinas, para el tratamiento de diabetes.¹⁴ Se usa para sintetizar inhibidores de cruzaína, que son cisteín proteasas de *Trypanosoma cruzi*, involucradas en la infección de la enfermedad de Chagas.¹⁵ También, son precursoras de octahidro-ciclopentapirroles y sus derivados, los cuales modulan selectivamente los receptores NMDA que contienen las subunidades NR1/NR2B. Estos receptores están relacionados con patologías como enfermedad de Parkinson, de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, convulsiones y desórdenes emocionales como depresión, ansiedad y otros.¹⁶

Especies bromantes típicas que se utilizan para esta clase de reacciones son: Br_2 , HBr , *N*-bromosuccinimida, NH_4Br en presencia de Oxone® o H_2O_2 y CuBr_2 como las más representativas.¹⁷ En muchos casos, la fuente de bromo se escoge en términos de la reactividad de la cetona a bromar, pero la tendencia es utilizar el agente más disponible y que, en términos económicos, sea beneficioso sin descuidar su toxicidad.

3.3. Resultados y discusión

Se llevaron a cabo reacciones de bromación con propiofenona y luego con derivados de esta cetona, como moléculas de prueba. La selección de este sustrato fue considerando que es un bloque de construcción importante para una amplia variedad de compuestos con diferente actividad biológica.¹⁸

La propiofenona es una molécula proquiral, es decir, es una molécula aquiral que posee tres posiciones enantiotópicas que puede generar un centro asimétrico con la

adición de otra molécula aquiral o átomo.¹⁹ Por lo tanto, puede generar productos quirales ya sea al realizar una sustitución en la posición α -carbonílica o por la reducción del grupo cetona. En la primer reacción, los hidrógenos a sustituir son enantiotópicos, ya que como producto de su remplazo por un átomo de bromo, se pueden generar dos enantiómeros,¹⁹ tal como se observa en la Figura 3.4. En la reacción, de reducción, también es posible generar dos productos enantioméricos, ya que según por donde ataque el hidruro, ya sea por la cara *Si* o *Re* del reactante, pueden darse la formación de uno u otro isómero¹⁹, como se muestra en la Figura 3.4.

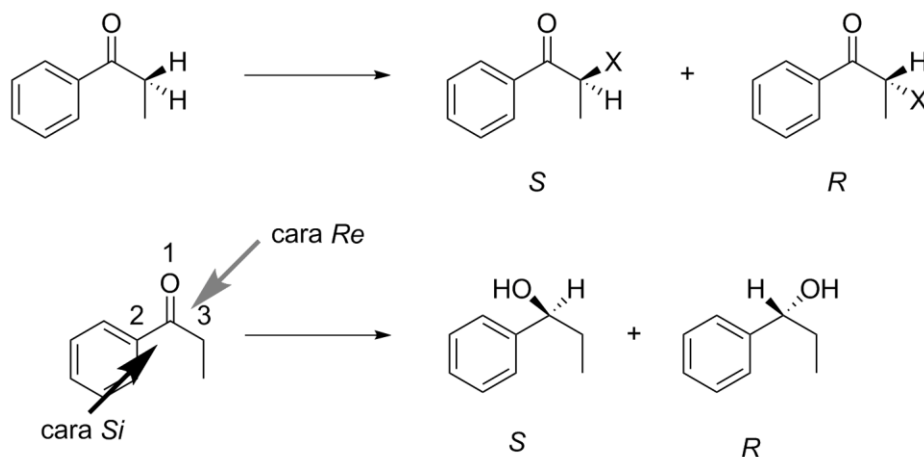


Figura 3.4 – Proquiralidad de la propiofenona

Se ha reportado que la sustitución α -carbonílica utilizando CuCl_2 o CuBr_2 ocurre por un mecanismo descrito por Castro y col.²⁰ donde la forma enol de la cetona es la reactiva. El detalle de dicho mecanismo se presenta en la Figura 3.5. Si bien es un mecanismo propuesto hace más de 50 años, en 2013 fue reafirmado en un trabajo de MacMillan y col.²¹, quienes fundamentaron la estequiometría de la reacción, siendo de 2 a 1 la relación de la fuente de bromo respecto a cetona.

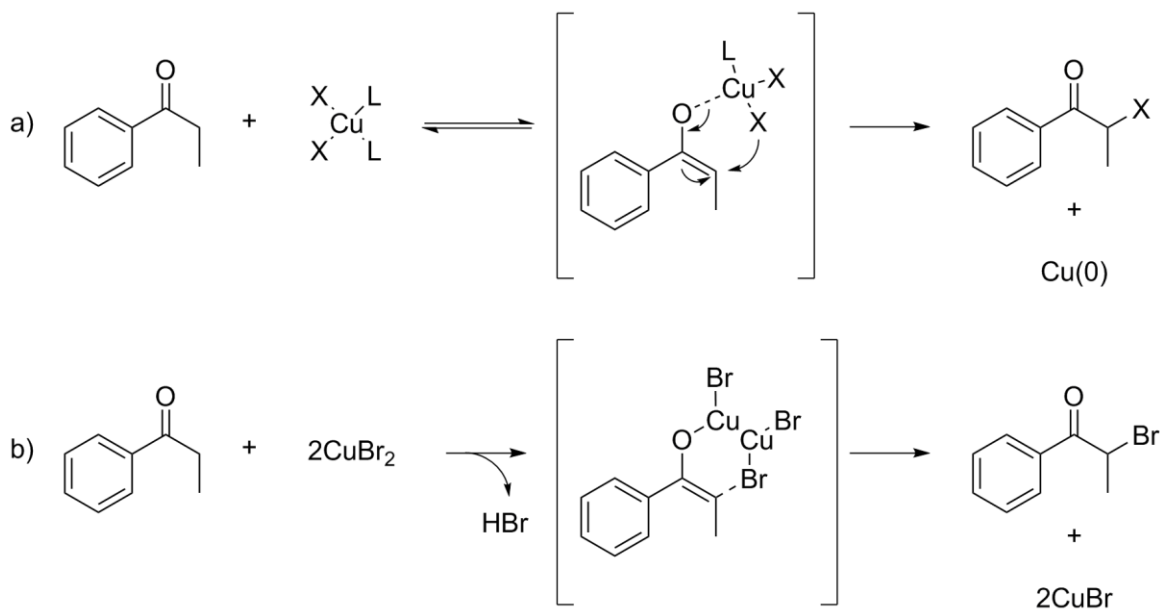


Figura 3.5 – Mecanismo de α -halogenación a) de Castro y col. donde L son moléculas de solvente y X es Cl o Br; b) MacMillan y col.

Cabe destacar que, en las condiciones de reacción, existe la posibilidad de que en una amplia variedad de solventes orgánicos se genere Br_2 *in situ*, como describió Barnes y Hume²², Figura 3.6. En todos los casos, el bromo molecular formado reacciona para obtener el producto deseado.²³

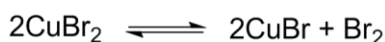
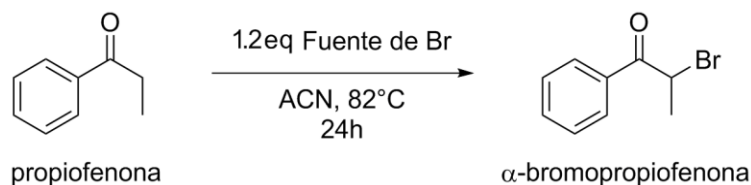


Figura 3.6 – Auto oxidación-reducción de CuBr_2 por Barnes y col.

3.3.1. Reacciones de bromación en sistema de reflujo

Se realizaron reacciones de propiofenona en presencia de complejos de ciclodextrinas nativas con CuBr_2 , FeBr_2 y FeBr_3 , previamente sintetizados en el grupo de trabajo.²⁴ La selección de estas sales de bromo fue basada en resultados previos. En esa ocasión se habían utilizado como potenciales bromantes, complejos de CuBr_2 , FeBr_2 , FeBr_3 , MnBr_2 , ZnBr_2 , AlBr_3 , NiBr_2 y CoBr_2 , habiendo indicios experimentales de formación de productos bromados sólo con las tres primeras sales.²⁵ La mezcla de reacción se sometió a calentamiento por sistema de reflujo y agitación. Los resultados se muestran en la Tabla 3.1.



Fuente de Br: $CuBr_2$, $\alpha CDCuBr_2$, $\beta CDCuBr_2$, $\gamma CDCuBr_2$
 $\alpha CDFeBr_2$, $FeBr_3$, $\alpha CDFeBr_3$ o $\gamma CDFeBr_3$

Figura 3.7 – Generación de α -bromopropiofenona en sistema a reflujo

Tabla 3.1 – Bromación de propiofenona con sistema de reflujo

Entrada	Fuente de Br	Rendimiento (%), Producto*
1	$CuBr_2$	90, αBr
2	$\alpha CDCuBr_2$	84, αBr
3	$\beta CDCuBr_2$	75, αBr
4	$\gamma CDCuBr_2$	29, αBr
5	$FeBr_2$	14, αBr 7, SEAr
6	$\alpha CDFeBr_2$	16, αBr
7	$\beta CDFeBr_2$	5, αBr 5, di- αBr
8	$\gamma CDFeBr_2$	5, αBr 7, di- αBr
9	$FeBr_3$	18, αBr
10	$\alpha CDFeBr_3$	16, αBr
11	$\beta CDFeBr_3$	16, αBr 2, di- αBr
12	$\gamma CDFeBr_3$	12, αBr

1 mmol propiofenona, 1,2 mmol fuente de Br, 2mL ACN 82°C, 24 h.
 Rendimientos aislados, caracterización por RMN¹H y EM.
 *(αBr) Bromación en posición alfa, (di- αBr) producto doblemente bromado en posición alfa y (SEAr) producto de sustitución electrofílica aromática.

Se puede observar en las entradas 1-4, 6, 9, 10 y 12 de la Tabla 3.1 que el único producto formado fue la α -bromopropiofenona, como se esquematiza en la Figura 3.7. Particularmente, los rendimientos más altos se lograron cuando se utilizó CuBr_2 como sal libre o formando complejos con α y β ciclodextrinas. Si bien en todos los casos se obtuvieron buenos rendimientos, las reacciones en donde se utilizaron complejos muestran rendimientos un poco menores. Esto es posiblemente atribuible a las distintas disposiciones que mostró tener la sal en estos complejos de inclusión.²⁶ Tendencias similares se observaron para las sales de hierro, en donde el uso de complejos presentó rendimientos totales menores, frente a los obtenidos al usar la sal libre. Esto podría deberse a que se vea afectada la disponibilidad de bromo en el sistema de reacción, producto de la inclusión en la cavidad de las distintas ciclodextrinas. Así, cuanto mayor es su cavidad, estas pueden alojar mejor en su interior los voluminosos ligandos Br, afectando el rendimiento de la reacción.

Además, si se comparan los distintos centros metálicos, se evidencia que en estas condiciones de reacción, los derivados de Cu^{2+} son mejores bromantes, en términos de rendimiento y selectividad, que los que involucran las distintas especies de hierro. Tal como reportaron otros autores,²⁷ la falta de estudios mecanísticos, ya sea por métodos experimentales o cálculos, para las reacciones que involucran hierro o cobre, hace que no sea posible explicar fácilmente las tendencias en la selectividad observadas.

Por otra parte, se puede observar que, cuando se emplean complejos de hierro como agente bromante se obtiene más de un producto. En la entrada 5 de la Tabla 3.1, se evidencia la formación de producto de sustitución en el anillo, Figura 3.8, por lo que el FeBr_2 favorece la sustitución electrofílica aromática. No obstante, los rendimientos de reacción muestran que la posición α carbonílica sigue siendo más reactiva.²⁸

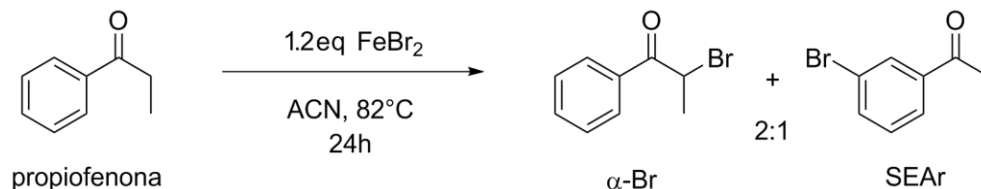


Figura 3.8 – Bromación de propiofenona con FeBr_2

Aun así, se logra generar un producto de sustitución en el grupo fenilo, el cual se encuentra desactivado por un sustituyente con grupo ceto ($-\text{C}(\text{O})\text{Et}$ $\sigma_p=0,48$).²⁹ Una explicación posible es que se esté generando un complejo entre FeBr_2 y la propiofenona,

el cual activa el anillo aromático para la sustitución electrofílica. Este complejo podría combinarse con otra molécula de FeBr_2 , que actuaría como electrófilo. También, considerando como posibilidad de que se forme Br_2 , de manera similar según lo propuesto por Barnes y Hume,²² Figura 3.3, podría actuar como electrófilo ante la propiofenona activada.^{30,31} Por lo tanto, el sustituyente carbonilo, si bien es desactivante, en las condiciones de reacción podría no influir, Figura 3.9. Se ha reportado que este mecanismo sería el responsable de la obtención de fenoles en condiciones similares.³² No obstante, el bajo porcentaje de producto obtenido, hace que no sea posible un estudio detallado de dicho mecanismo en nuestro sistema.

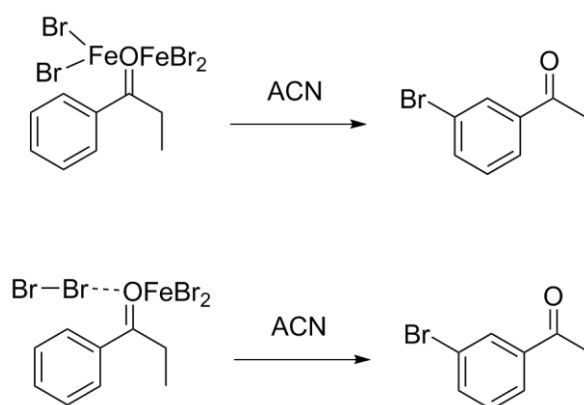


Figura 3.9 – Propuesta de sustitución electrofílica aromática de propiofenona con FeBr_2

En las reacciones realizadas, se evidenció desprendimiento de ácido, que corresponderían a HBr y, considerado que uno de los bromuros forma parte del producto, debería formarse Fe^{2+} . Estos cationes podrían quedar estabilizados al quedar solvatados por moléculas de ACN .³³ También, si se considera la generación de Br_2 , otro subproducto sería $\text{Fe}(0)$, lo cual podría explicar los bajos rendimientos ya que se consumiría la fuente de bromo más rápido.

Con el uso del resto de los complejos, entradas 7,8 y 11 de la Tabla 3.1, se observó la formación de producto de mono y di sustitución de la posición α carbonílica, Figura 3.10, con rendimientos y selectividades bajos. Los procesos de di halogenación en compuestos de este tipo, son comunes en sistemas de reacción en donde se emplea acetonitrilo como solvente y el agente bromante proviene de fuentes suaves.³⁴ Por lo tanto, el empleo de sales de hierro en estos solventes no es las más apropiadas para la obtención del compuesto de interés.

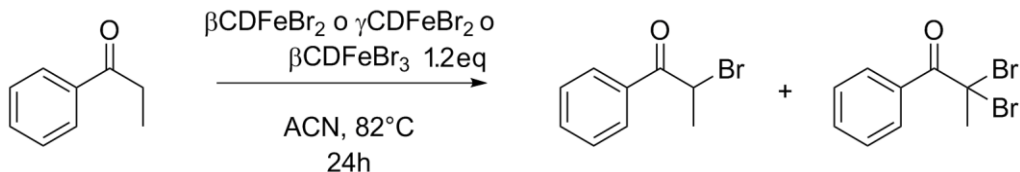


Figura 3.10 – Bromación de propiofenona, generación de mono y di α -sustitución

3.3.2. Reacciones de bromación asistidas por ultrasonido

Considerando los resultados obtenidos con las bromaciones realizadas con CuBr_2 y los complejos con ciclodextrinas, se procedió a replantear la metodología sintética. La idea general de esta modificación fue buscar condiciones más sustentables. Para ello, se consideraron algunos principios de la Química Verde³⁵ que podían ser evaluados en el protocolo de bromación.

El primer cambio que se realizó fue cambiar la manera de suministrar energía al sistema, reemplazando el reflujo por ultrasonido, en baño termostatzado. Con este arreglo experimental se redujo el tiempo de reacción de 24 a 5 horas y la temperatura de 82 °C a 60 °C. Estas modificaciones de tiempo y temperatura impactan en mayor medida en el sexto principio de la química verde, “Diseño para la eficiencia energética”. Es importante tener en cuenta que, el uso de esta fuente de energía en medios orgánicos no afecta a la estructura de las ciclodextrinas, quitosán o almidón.^{36,37}

Otra modificación que se propuso fue la sustitución del solvente por uno más inocuo, reemplazando acetonitrilo por acetato de etilo. También, al utilizar un sistema cerrado, se redujo la generación de productos no deseados como es el HBr. Si el haluro no logra escapar del sistema, puede reaccionar con CuBr . Así, es posible regenerar CuBr_2 , que puede volver a reaccionar como agente bromante, eliminando el HBr, como se muestra en la Figura 3.11.²¹ Estas variantes, fueron incluidas considerando a los principios 1,3 y 5: “Prevención de desechos”, “Síntesis menos peligrosas” y “Auxiliares y solventes más benignos”.

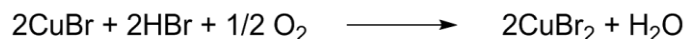
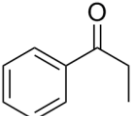


Figura 3.11 – Redox de recuperación de CuBr_2 en sistema cerrado, sin eliminación de HBr

Las cetonas utilizadas fueron propiofenona y derivados con sustituyentes oxigenados en el anillo aromático, en posición *orto* o *para*. En la Tabla 3.2 se muestran los resultados obtenidos al utilizar propiofenona.

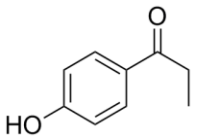
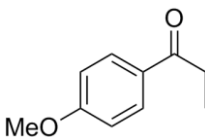
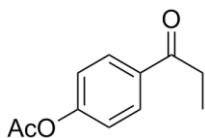
Tabla 3.2 – Bromación de propiofenona con ultrasonido

Cetona	Entrada	Fuente de Br	Rendimiento (%), Producto*
	1	CuBr ₂	88, αBr
	2	αCDCuBr ₂	27, αBr
	3	βCDCuBr ₂	2, αBr
	4	γCDCuBr ₂	2, αBr
	5	AlmCuBr ₂	2, αBr
	6	ChiCuBr ₂	S/R
1 mmol propiofenona, 1,2 mmol fuente de Br, 2mL AcOEt 60°C, 5h, ultrasonido. Rendimientos aislados, caracterización por RMN ¹ H, EM. *(αBr) Bromación en posición alfa, (S/R) sin reacción.			

Se puede observar en la Tabla 3.2, al igual que en el sistema de calentamiento a reflujo, que el empleo de los complejos genera menos producto bromado que cuando se utiliza la sal cúprica sola. Esto puede deberse a que las ciclodextrinas, como así también el almidón, podrían impedir estéricamente el acercamiento a la posición α carbonílica, para que pueda ocurrir la reacción. Particularmente, el complejo con quitosán, al poseer grupos aminos y amidas, podría estar coordinando con mayor fuerza al CuBr₂, disminuyendo la posibilidad de reacción con la cetona.

Teniendo en mente las posibles aplicaciones de estos compuestos en la industria farmacéutica, se estudiaron las propiofenonas *para* sustituidas. En la Tabla 3.3 se muestran los resultados obtenidos. La 4-metoxipropiofenona y 4-acetilpropiofenona fueron preparadas con protocolos ya conocidos de metilación y acetilación, a partir de 4-hidroxipropiofenona, que se detallan en la sección experimental 3.7.5. Esta última fue adquirida comercialmente.

Tabla 3.3 – Bromaciones de propiofenonas *para* sustituidas con ultrasonido

Cetona	Entrada	Fuente de Br	Rendimiento (%), Producto*
	1	CuBr ₂	80, αBr
	2	αCDCuBr ₂	68, αBr 1,SEAr
	3	βCDCuBr ₂	3, αBr 63,SEAr
	4	γCDCuBr ₂	60, αBr 3,SEAr
	5	AlmCuBr ₂	16, αBr 5,SEAr 3,diBr
	6	ChiCuBr ₂	14,SEAr
	7	CuBr ₂	68, αBr
	8	αCDCuBr ₂	1, αBr
	9	βCDCuBr ₂	2, αBr
	10	γCDCuBr ₂	1, αBr
	11	AlmCuBr ₂	3, αBr
	12	ChiCuBr ₂	S/R
	13	CuBr ₂	3, αBr 44, αBrpOH 7, pOH
	14	αCDCuBr ₂	1, αBr
	15	βCDCuBr ₂	1, αBr
	16	γCDCuBr ₂	1, αBr
	17	AlmCuBr ₂	1, αBr
	18	ChiCuBr ₂	S/R
1 mmol cetona, 1,2 mmol fuente de Br, 2mL AcOEt 60°C, 5h, ultrasonido. Rendimientos aislados, caracterización por RMN ¹ H y EM. *(αBr) Bromación en posición alfa, (di-αBr) producto doblemente bromado en posición alfa, (SEAr) producto de sustitución electrofílica aromática, (pOH) producto de hidrólisis del grupo acetilo y su bromación (αBrpOH). Sin reacción (S/R)			

Se puede observar que cuando el reactivo es la 4-hidroxiopropiofenona, se obtuvieron altos rendimientos en general, a excepción de cuando se utilizaron los complejos de almidón y quitosán. Comparado con la reacción con propiofenona, la presencia del grupo OH en posición *para* tendría un efecto electrónico en la reactividad, debido a su capacidad donora de electrones. ($\sigma_p = -0,37$).²⁹ Considerando que la forma enólica de la cetona es la activa para la α bromación, un sistema más rico en electrones tendería a ser más reactivo, Figura 3.12.

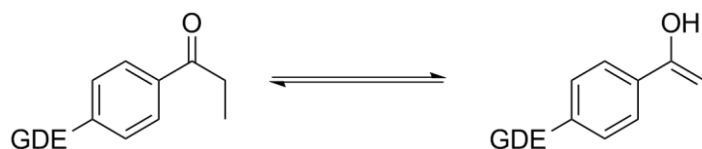


Figura 3.12 – Tautomería ceto-enólica de propiofenonas

Sin embargo, comparando la entrada 1 de la Tabla 3.3 con la entrada 1 de la Tabla 3.2, se ve una disminución del rendimiento para la misma reacción con una cetona que, por lo ya expuesto, debería ser más reactiva. Por lo tanto, en los casos estudiados, no hay un efecto electrónico marcado que defina la reactividad de este tipo de compuestos.

Comparando las entradas 2-6 de la Tabla 3.3 con respecto a las mismas de la Tabla 3.2, se puede ver un aumento en la reactividad en general, ya que se obtuvieron mayores rendimientos en todos los casos. Con el empleo CuBr_2 , el único producto fue el de α -bromación. Cuando se usó αCDCuBr_2 o γCDCuBr_2 , el producto mayoritario fue α -bromo-4-hidroxiopropiofenona, con trazas de 3-bromo-4-hidroxiopropiofenona. Con AlmCuBr_2 se obtuvieron bajos rendimientos y, por las proporciones de los productos generados, no resulta apropiado el uso de este complejo. Además de los productos de α -bromación y SEAr, se obtuvieron también el producto de di sustitución de ambas reacciones. Resulta importante destacar que, al utilizar βCDCuBr_2 se invirtió la reactividad respecto a αCDCuBr_2 o γCDCuBr_2 , y se generó como producto mayoritario la 3-bromo-4-hidroxiopropiofenona, en una relación 7:1 respecto α -bromo-4-hidroxiopropiofenona con buenos rendimientos. Por último, con el uso de ChiCuBr_2 se observó como único producto la 3-Bromo-4-hidroxiopropiofenona, pero comparado con el uso del complejo de βCDCuBr_2 , el rendimiento es mucho menor, posiblemente por la fuerte interacción entre los grupos amino del quitosán con el centro metálico³⁸.

Para la bromación de la 4-metoxipropiofenona, se esperaba una reactividad similar a la obtenida para la 4-hidroxiopropiofenona, teniendo en cuenta que también el grupo

-OMe es donador de electrones y activante para SEAr ($\sigma_p = -0,27$). En las entradas 7-11 de la Tabla 3.3, se pueden ver que en todos los casos, se obtuvo como único producto la α -bromo-4-metoxipropiofenona. El CuBr_2 fue el agente bromante que más producto generó, mientras los complejos con ciclodextrinas y almidón sólo produjeron trazas del compuesto deseado. Cuando se utilizó el complejo de quitosán no hubo reacción. Estos resultados indican que el efecto electrónico del sustituyente en el anillo aromático no repercute en la generación de producto.

A diferencia de las dos propiofenonas *para* sustituidas descritas en las reacciones de bromación anteriormente presentadas, la 4-acetilpropiofenona posee un grupo tomador de electrones y desactivante para SEAr (AcO- $\sigma_p = 0,31$). En las entradas 14 a 17 de la Tabla 3.3, se puede observar que sólo se formaron trazas del producto esperado o no ocurre reacción. En la entrada 13 se puede observar que hay una mínima formación de la α -bromo-4-acetilpropiofenona y un 44% de formación de la α -bromo-4-hidroxi-propiofenona. Esta evidencia experimental demuestra que el HBr formado, conforme la reacción de sustitución comienza, se genera en cantidades que serían suficientes para que ocurra una hidrólisis ácida del grupo acetilo, tanto del reactivo inicial como del producto deseado, como se muestra en la Figura 3.13.

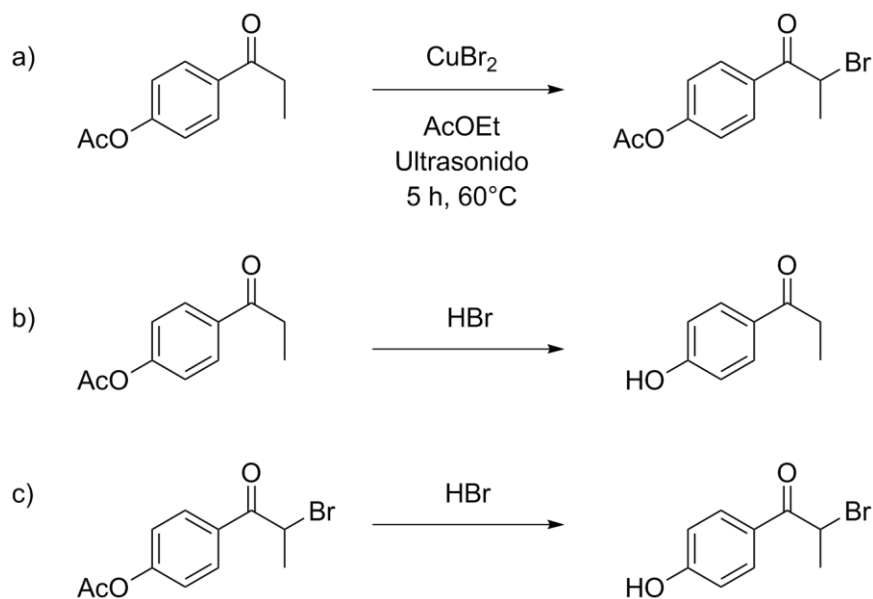


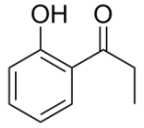
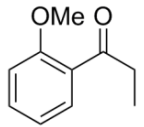
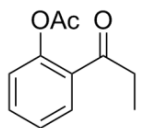
Figura 3.13 – Reacción de bromación de 4-acetilpropiofenona y reacciones paralelas de hidrólisis

Por lo tanto, a medida que se forma la 4-hidroxi-propiofenona, ésta competiría por la bromación con la 4-acetilpropiofenona y, al ser más reactiva, se generaría el producto

mayoritario observado. También, se encontró en muy baja proporción, el producto de hidrólisis de la cetona de partida.

En la Tabla 3.4 se muestran los resultados al utilizar propiofenonas *orto* sustituidas. Se utilizó 2-hidroxi propiofenona (comercial) y dos derivados. La 2-acetilpropiofenona fue preparada a partir de una metodología conocida de acetilación. En cambio, para generar 2-metoxipropiofenona se debió desarrollar un nuevo protocolo, dada la baja reactividad del oxidrilo fenólico frente a agentes metilantes típicos, como sulfato de dimetilo, carbonato de dimetilo y cloruro de tetrametilamonio. Los procedimientos se detallan en la sección experimental 3.7.5.

Tabla 3.4 – Bromaciones de propiofenonas *orto* sustituidas con ultrasonido

Cetona	Entrada	Fuente de Br	Rendimiento (%), Producto*
	1	CuBr ₂	64, αBr
	2	αCDCuBr ₂	S/R
	3	βCDCuBr ₂	S/R
	4	γCDCuBr ₂	S/R
	5	AlmCuBr ₂	S/R
	6	ChiCuBr ₂	S/R
	7	CuBr ₂	71, αBr
	8	αCDCuBr ₂	S/R
	9	βCDCuBr ₂	1, αBr
	10	γCDCuBr ₂	36, αBr
	11	AlmCuBr ₂	13, αBr
	12	ChiCuBr ₂	S/R
	13	CuBr ₂	Mezcla sin identificar
	14	αCDCuBr ₂	20, αBr
	15	βCDCuBr ₂	6, αBr
	16	γCDCuBr ₂	12, αBr
	17	AlmCuBr ₂	6, αBr
	18	ChiCuBr ₂	S/R
1 mmol cetona, 1,2 mmol fuente de Br, 2mL AcOEt 60°C, 5h, ultrasonido. Rendimientos aislados, caracterización por RMN ¹ H y EM. *Bromación en posición alfa (αBr), sin reacción (S/R).			

La estructura de la 2-hidroxiopropiofenona se muestra en la Figura 3.14 donde se ve la formación de un puente hidrógeno que conforma un anillo de seis miembros. Esta estructura le conferiría estabilidad ante las condiciones de reacción de bromación.

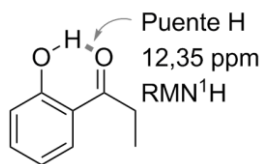


Figura 3.14 – Estructura de 2-metoxipropiofenona

El puente hidrógeno intramolecular que se establece, no permitiría que se forme el enol, por lo tanto, disminuye la reactividad del carbono α -carbonílico frente a un electrófilo. La capacidad donora de electrones que posee el grupo OH en posición *orto* no influiría en la reactividad a causa del efecto de estabilizador que le conferiría el puente hidrógeno mencionado. Sólo se observó formación de producto, aunque con rendimiento menor comparado con 4-hidroxiopropiofenona e incluso con la propiofenona, que debería ser menos reactiva, y únicamente cuando se usa la sal sola. La reacción no ocurre cuando se emplean los complejos.

Cuando se hizo reaccionar 2-metoxipropiofenona con CuBr_2 se formó más producto que cuando se usó el sustrato no metilado, entradas 1 y 7, Tabla 3.4. Si bien no hubo reacción al utilizar αCDCuBr_2 y ChiCuBr_2 ; con el complejo de γCDCuBr_2 se obtuvo un rendimiento moderado. La 2-metoxipropiofenona, a diferencia del compuesto sin metilar, no puede generar la estructura descrita en la Figura 3.14. Además, el grupo -OMe podría contribuir electrónicamente, aún al estar en posición *orto* respecto el grupo ceto, ya que es donador de electrones.

En el caso del compuesto acetilado, entradas 13-18 de la Tabla 3.4, se observa que todos los complejos, a excepción del ChiCuBr_2 , presentan rendimientos de reacción bajos o moderados. Sin embargo, se obtuvo un solo producto, en contraste con lo que ocurrió al utilizar la sal libre. Por lo tanto, en esta reacción resulta conveniente el uso de complejos frente a sal metálica libre, como fuente de bromo.

3.3.3. Conclusiones parciales

En general, se pudo observar que el CuBr_2 y el complejo con αCDCuBr_2 son más apropiados para la reacción de α -bromación de propiofenona, que las sales de hierro en sistema de reflujo. Comparado con el sistema alternativo, asistido por ultrasonido, los rendimientos varían mucho según la cetona y el agente bromante empleado. En particular se observó que se puede generar sustituciones quimiosselectivas para bromar la 4-hidroxipropiofenona usando diferentes fuentes de Br. Se logró generar α -bromo-2-acetilpropiofenona con el empleo de complejos de CD y almidón. Cabe destacar que la reacción no es viable al utilizar la sal de cobre sola. Particularmente, el complejo más apropiado para formar el producto de interés fue el de αCDCuBr_2 .

Los resultados encontrados no permitieron explicar concretamente la reactividad general de los compuestos términos de grupos activantes o desactivantes. Tampoco se observó una correlación de los parámetros de Hammett en la posibilidad de que ocurra una sustitución electrofílica aromática en competencia con la sustitución en posición α al carbonilo.

3.4. Análisis de enantioselectividad

Las ciclodextrinas, el almidón y el quitosán tienen en común el estar formados por unidades de azúcares quirales. Considerando esta propiedad, y que hay reportes donde complejos de CD generan enantioselectividad y regioselectividad^{39,40}, se analizaron algunos productos por polarimetría. Se seleccionaron las reacciones en la que se generaron compuestos α -bromados en cantidades suficientes. Como referencia, se analizaron también las reacciones donde se usó CuBr_2 libre. En la Tabla 3.5 se muestran los valores de α y $[\alpha]$ obtenidos. En todos los casos estudiados, se observaron valores muy bajos, cercanos a los mínimos medibles por el equipo. Esto indica que hay mezclas racémicas. Por lo tanto, los datos experimentales muestran que no hay inducción de quiralidad por parte de los ligandos. Es necesario recalcar que, dado que ante la mínima presencia de agua el producto puede racemizar debido al equilibrio ceto-enólico.⁴¹ Como se mencionó antes, Figura 3.11, en la recuperación del agente bromante se produce agua en el sistema. Si bien, según la estequiometría, solo se forma un pequeño porcentaje de agua, puede funcionar como catalizador.

Tabla 3.5 – Polarimetría de productos α bromados

Reacción	Producto	α	$[\alpha]$	Error (%)
Tabla 3.2 ent.1	α -bromopropiofenona	+0,0054 \pm 0,0023	+0,3 \pm 0,1	33
Tabla 3.2 ent.2	α -bromopropiofenona	+0,0048 \pm 0,0018	+0,3 \pm 0,1	33
Tabla 3.3ent.1	α -bromo-4-hidroxipropiofenona	+0,0074 \pm 0,0022	+0,4 \pm 0,1	25
Tabla 3.3ent.2	α -bromo-4-hidroxipropiofenona	+0,0058 \pm 0,0019	+0,3 \pm 0,1	33
Tabla 3.3ent.4	α -bromo-4-hidroxipropiofenona	+0,0031 \pm 0,0018	+0,2 \pm 0,1	50
Tabla 3.3ent.7	α -bromo-4-metoxipropiofenona	+0,0051 \pm 0,0019	+0,3 \pm 0,1	33
Tabla 3.4ent.1	α -bromo-2-hidroxipropiofenona	+0,0062 \pm 0,0020	+0,4 \pm 0,1	25
Tabla 3.4ent.7	α -bromo-2-metoxipropiofenona	+0,0072 \pm 0,0022	+0,4 \pm 0,1	25
Tabla 3.4ent.10	α -bromo-2-hidroxipropiofenona	+0,0066 \pm 0,0019	+0,4 \pm 0,1	25
Tabla 3.4ent.14	α -bromo-2-acetilpropiofenona	+0,0038 \pm 0,0018	+0,2 \pm 0,1	50

3.5. Análisis por métricas de la Química Verde

Además de los análisis clásicos de los resultados presentados en este capítulo, una manera de ampliar la discusión de lo observado experimentalmente es mediante la aplicación de las métricas verdes.⁴²⁻⁴⁴ Estos parámetros son calculados con información propia de cada reacción o proceso, y tratan de introducir una cuantificación del cumplimiento o no de los principios de la química verde. En cierta forma, estos parámetros reúnen valores que pueden informar si el procedimiento experimental es sustentable, ya sea en su totalidad o parcialmente.

Para cada reacción se calcularon, porcentaje de eficiencia de masa de reacción $\%RME$, intensidad de masa MI , porcentaje de economía atómica $\%AE$ y *EcoScale ES*. Los valores ideales de estas métricas son $\%RME=100$, $MI=1$, $\%AE=100$ y $ES=100$.⁴⁵⁻⁴⁹ También, se realizaron cálculos del parámetro conocido como Estrella Verde (en inglés *Greens Star, GS*⁴⁹) como métrica gráfica, donde el valor óptimo es un área superficial del 100%. Para determinar el consumo energético de cada sistema se utilizaron potencial de calentamiento global GWP , que depende de la cantidad de energía consumida y su correspondiente emisión de CO_2 .⁵⁰ El cálculo de las métricas se encuentra detallado en el Anexo II.

3.5.1. Sistema clásico de reflujo

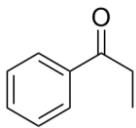
En la Tabla 3.6 se muestran los valores correspondientes a las reacciones a reflujo. Cabe aclarar que de las múltiples métricas posibles, se eligieron sólo algunas que puedan ser representativas del proceso sintético global, tal es el caso de la *Ecoscale*, y algunas de cálculo más simple pero que sólo dan cuenta de la reacción. A los fines de simplificar el cálculo de *RME*, *MI* y *AE*, solo se tuvo en cuenta los reactivos intervinientes en la reacción, sin contemplar los pasos de purificación.

En los datos de la Tabla 3.6 se puede observar que *%RME* depende directamente de las masas de las fuentes de Br. Es por eso que, aun comparando reacciones de rendimientos similares, los *RME* menores corresponden a los sistemas donde se utilizaron complejos para bromar. Los pesos moleculares de las ciclodextrinas son un orden de magnitud mayor que los del resto de los reactantes y eso repercute en los valores observados, ya que se emplean cantidades considerables (1,2 equivalentes). Esto indicaría que la masa de ligando contribuye a generar más desperdicios.

En cuanto al *MI*, se pueden observar que es un valor dependiente del rendimiento de la reacción. Por eso, en las entradas 1 a 4, los valores varían entre 10 y 20. En cambio, en el resto de las reacciones con rendimientos que van desde 5 al 16%, se obtienen valores muy altos, indicando que se genera poco producto de interés a costa de la generación de muchos desechos.

En la columna de *AE* se observa que el valor es mayor cuando sólo se intercambia un átomo de hidrógeno por uno de bromo, si se usa una especie bromante de bajo peso molecular. Esto hace que, al igual que el *%RME*, este parámetro no sea útil para la comparación entre las diferentes condiciones de reacción, dado que el peso molecular de los ligandos incide mucho en estas métricas.

Tabla 3.6 – Métricas de la química verde para reacciones de α -bromación de propiofenona a reflujo

Sustrato	Entrada	Fuente de Br	%R*	%RME	MI	%AE	ES
	1	CuBr ₂	90	47,36	10	59	67
	2	α CDCuBr ₂	84	11,34	17	15	64
	3	β CDCuBr ₂	75	9,01	20	14	59
	4	γ CDCuBr ₂	29	3,14	57	12	36
	5	FeBr ₂	14	7,55	66	60	29
	6	α CDFeBr ₂	16	2,17	92	16	30
	7	β CDFeBr ₂	5	0,60	313	14	24
	8	γ CDFeBr ₂	5	0,54	332	12	24
	9	FeBr ₃	18	7,80	54	49	31
	10	α CDFeBr ₃	16	2,04	95	15	30
	11	β CDFeBr ₃	16	1,83	100	13	30
	12	γ CDFeBr ₃	12	1,25	142	12	28

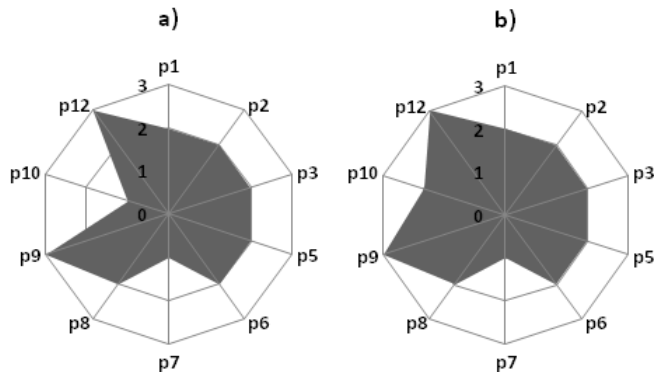
*Rendimiento del producto mayoritario

Para el cálculo de *ES* se consideraron los parámetros que se muestran en la Tabla 3.7. Con relación a la toxicidad, sólo se consideró a la propiofenona como irritante ocular principalmente. En el cálculo de *ES*, se partió con una penalidad de puntos de -28 y el resto de la variación de los valores depende íntegramente del rendimiento de cada reacción. Considerando los puntos de penalidad inicial, el límite de *ES*, para la reacción de bromación en cuestión es de 72, el cual es alto y denota que la metodología cumple con los criterios de la química verde desde el diseño experimental.

Tabla 3.7 – Detalles y consideraciones para el cálculo de *EcoScale* de reacciones de α -bromación de propiofenona a reflujo

Entrada	Parámetro	Puntos de penalidad
1	Rendimiento	$(100-\%Rend)/2$
2	Precio de reactivos (para generar 10mmol de producto) Barato (<10 U\$S)	0
3	Seguridad Propiofenona (T) (tóxico) Acetonitrilo (T y E) (tóxico y explosivo)	5 10
4	Arreglos experimentales Estándar	0
5	Energía Calentamiento, >1h	3
6	Purificación y <i>quenching</i> Cromatografía clásica	10

En la Figura 3.15 se presenta las *Green Stars* para los sistemas a reflujo. Con la asignación de valores para todas las reacciones se encontró dos estrellas diferentes, en las cuales se agruparon las reacciones en las que se empleó sal metálica libre y en las que se usó complejos.


Figura 3.15 – *Green Stars* de reacciones en sistemas de reflujo; a) con sales libres, área relativa cubierta 47,5% y b) con complejos, área relativa cubierta 55%

En las reacciones donde se emplearon como bromantes sales metálicas libres se obtuvo una cobertura de superficie de la GS del 47,5% mientras que cuando se usaron los complejos se logró aumentarla a un 55%. Esto se debe a que el principio n°10 “Diseño para la degradación” se cumpliría en mayor medida, al utilizar complejos que poseen ligandos que provienen de biomasa.

El sistema de reflujo utilizado posee un valor de $GWP = 2,31 \text{ gCO}_2$. El valor obtenido es alto y se debe principalmente a que el ACN tiene un punto de ebullición de 82°C y por la cantidad de horas de reacción. No se consideró el gasto energético por el uso de planchas de calentamiento y agitación, ya que no permitiría hacer comparaciones del protocolo de bromación, al ser muy diferentes las especificaciones de cada equipo.

3.5.2. Sistema asistido con ultrasonido

En la Tabla 3.8 se muestran valores de métricas verdes sobre las reacciones con propiofenona realizadas con el sistema alternativo de ultrasonido. En cuanto a las métricas se observó que, sin considerar los valores en sí, varían conforme la misma lógica que las obtenidas en el sistema a reflujo. Esto también se observó cuando se utilizaron propiofenonas sustituidas en posición *para*, Tabla 3.9, y *orto*, Tabla 3.10. Al igual que en el caso anterior, los parámetros que dependen del peso molecular del agente bromante no son de mucha utilidad para comparar, ya que ese término domina la ecuación. Esto se evidencia en las entradas correspondientes al complejo con quitosán, en donde el rendimiento es nulo, y el valor de AE es similar al de los otros complejos.

Tabla 3.8 – Métricas de la química verde para reacciones de α -bromación de propiofenona asistida con ultrasonido

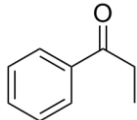
Sustrato	Entrada	Fuente de Br	%R	%RME	MI	%AE	ES
	1	CuBr_2	88	46,30	6	59	74
	2	αCDCuBr_2	27	3,64	43	15	43
	3	βCDCuBr_2	2	0,24	628	14	31
	4	γCDCuBr_2	2	0,22	674	12	31
	5	AlmCuBr_2	2	0,24	628	14	31
	6	ChiCuBr_2	0	--	--	--	--

Tabla 3.9 – Métricas de la química verde para reacciones de α -bromación de propiofenonas para sustituidas asistidas con ultrasonido

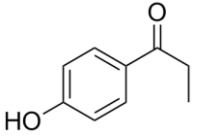
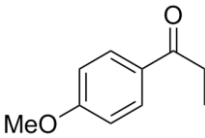
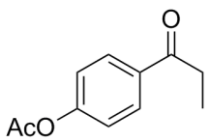
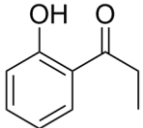
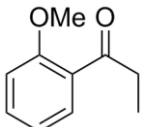
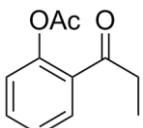
Sustrato	Entrada	Fuente de Br	%R*	%RME	MI	%AE	ES
	1	CuBr ₂	80	43,54	7	61	70
	2	α CDCuBr ₂	68	9,77	16	17	64
	3	β CDCuBr ₂	63	8,07	18	15	61
	4	γ CDCuBr ₂	60	6,93	21	13	60
	5	AlmCuBr ₂	16	2,05	73	15	38
	6	ChiCuBr ₂	14	1,62	89	13	37
	7	CuBr ₂	68	37,95	8	62	64
	8	α CDCuBr ₂	1	0,15	1033	18	30
	9	β CDCuBr ₂	2	0,27	556	16	31
	10	γ CDCuBr ₂	1	0,12	1193	14	30
	11	AlmCuBr ₂	3	0,40	371	16	31
	12	ChiCuBr ₂	0	0	-	14	--
	13	CuBr ₂	3	1,76	168	65	52
	14	α CDCuBr ₂	1	0,17	936	19	30
	15	β CDCuBr ₂	1	0,15	1008	17	30
	16	γ CDCuBr ₂	1	0,13	1080	16	30
	17	AlmCuBr ₂	1	0,15	1008	17	30
	18	ChiCuBr ₂	0	0	-	16	--
*Rendimiento del producto mayoritario							

Tabla 3.10 – Métricas de la química verde para reacciones de α -bromación de propiofenona *orto* sustituidas asistida con ultrasonido

Sustrato	Entrada	Fuente de Br	%R*	%RME	MI	%AE	ES
	1	CuBr ₂	64	34,84	9	61	62
	2	α CDCuBr ₂	0	0	-	17	--
	3	β CDCuBr ₂	0	0	-	15	--
	4	γ CDCuBr ₂	0	0	-	13	--
	5	AlmCuBr ₂	0	0	-	15	--
	6	ChiCuBr ₂	0	0	-	13	--
	7	CuBr ₂	71	39,62	8	62	71
	8	α CDCuBr ₂	0	0	-	18	--
	9	β CDCuBr ₂	1	0,13	1113	16	30
	10	γ CDCuBr ₂	36	4,38	33	14	48
	11	AlmCuBr ₂	13	1,75	85	16	36
	12	ChiCuBr ₂	0	0	-	14	--
	13	CuBr ₂	0	0	-	65	--
	14	α CDCuBr ₂	20	3,32	46	19	40
	15	β CDCuBr ₂	6	0,90	168	17	33
	16	γ CDCuBr ₂	12	1,60	90	16	36
	17	AlmCuBr ₂	6	0,90	168	17	33
	18	ChiCuBr ₂	0	0	-	16	--
*Rendimiento del producto mayoritario							

Cuando entre las dos condiciones de reacción se obtienen rendimientos altos y comparables entre sí, los valores de *ES* son similares e incluso mayores. Por lo tanto, el diseño experimental alternativo para la generación de estos productos bromados cumple de mejor manera los lineamientos de la Química Verde.

A diferencia del sistema clásico a reflujo, para el cálculo de *EcoScale* en la metodología alternativa se consideró un aporte adicional por arreglos experimentales. Esto se detalla en la Tabla 3.11, entrada 4. Este criterio es para todas las reacciones y para las distintas propiofenonas.

Tabla 3.11 – Detalles y consideraciones para el cálculo de *EcoScale* de reacciones de α -bromación de propiofenonas asistidas por ultrasonido

Entrada	Parámetro	Puntos de penalidad
1	Rendimiento	$(100-\%Rend)/2$
2	Precio de reactivos (para generar 10mmol de producto) Barato (<10 U\$S)	0
3	Seguridad Propiofenona (T) (tóxico)	5
4	Arreglos experimentales Técnicas de activación no convencionales	2
5	Energía Calentamiento, >1h	3
6	Purificación y <i>quenching</i> Cromatografía clásica	10

Teniendo en cuenta los puntos de penalidad inicial, para las reacciones en las que se usó ultrasonido, el límite de *ES* es 80. Si bien el uso de ultrasonido repercute disminuyéndolo en 2 unidades, el reemplazo de solvente es muy conveniente, AcOEt por ACN.⁵¹ Si bien, potencialmente ambos pueden generar ignición, este riesgo se reduce en el AcOEt. También en toxicidad el AcOEt es menos peligroso. Por otra parte, la *EcoScale* no destaca ni diferencia la reducción de 19 horas en el tiempo de reacción ni que se realice a menor temperatura. Se evidencia entonces, que en esta escala la mayor ponderación cae sobre el valor del rendimiento, por lo que, en términos de *ES*, la metodología alternativa solo es válida para el uso de sales metálicas libres como fuente de Br.

Se calcularon los valores de área de las *GS* para ambas condiciones empleadas; las que usan sal metálica libre y en las que se usó complejos como fuente de Br. En la Figura 3.16 se obtuvo para el primer caso una cobertura de superficie de la *GS* de 52,5% mientras que cuando se usaron los complejos se logró aumentar a un 60%.

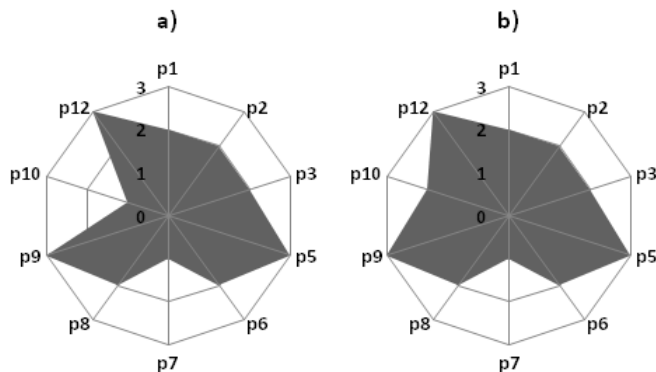


Figura 3.16–Green Stars de reacciones asistidas con ultrasonido; a) con sales libres, área relativa cubierta 52,5% y b) con complejos, área relativa cubierta 60%

Al igual que en el sistema a reflujo, el principio n°10 “Diseño para la degradación” es el que se cumple con diferente impacto, siendo mejor cuando se usan sales libres o complejos con ligandos provenientes de la biomasa, es decir, potencialmente degradables. Comparado estas GS con las del sistema de reflujo, hay una mayor cobertura de área ya que se cumple con el principio n°5 “Solventes y sustancias auxiliares más seguras”. Por lo tanto, el reemplazo de acetonitrilo por acetato de etilo hace al sistema más sustentable, en términos de GS.

El sistema alternativo de asistencia por ultrasonido posee un valor de $GWP = 0,005$ g CO₂. El calor que se necesita disminuye considerablemente, a causa de que no hay que mantener la mezcla de reacción a reflujo. También hay una contribución extra a este valor porque el AcOEt tiene un punto de ebullición menor que el ACN, 77°C. Como el sistema no está a reflujo hay una componente en la ecuación para determinar el calor q que no contribuye, con $n=0$ se anula el calor de ebullición, Ecuación 3.1.

$$GWP = q \times 0,042gCO_2kJ^{-1}$$

$$q = mC_p(T_b - 20^\circ C) + nm\Delta H_{vap} ; \text{con } n = 0 \quad \text{Ec. 3.1}$$

3.5.3. Conclusiones parciales

Con el análisis de las métricas se pudo determinar que factores como la cantidad empleada de complejos y sus pesos moleculares, hace que %RME, MI y %AE no sean muy útiles. Las métricas como ES, GS y GWP evidencian las diferencias entre usar un

sistema de reflujo, con 24 horas de reacción y empleando ACN, respecto el sistema alternativo asistido con ultrasonido, 5 horas de reacción, con AcOEt como solvente y cerrado. Particularmente *GWP* demuestra una diferencia energética alta, que indirectamente repercute en menor emisión de CO₂. El sistema alternativo emite 462 veces menos que el sistema tradicional a reflujo.

Estas métricas reflejan las mejoras en el diseño experimental y también permiten ver y seguir evaluando qué principios no se cumplen totalmente para seguir innovando en términos de sustentabilidad.

3.6. Conclusiones

Se realizaron reacciones de α -bromación sobre propiofenona y algunos de sus derivados con diferentes sustituyentes en el anillo aromático. Se utilizaron como fuente de bromo los diferentes complejos desarrollados y presentados en el capítulo anterior, y otros sintetizados previamente en el grupo de trabajo; como así también se variaron las fuentes de energía. En los diferentes sistemas de reacción propuestos, los rendimientos fueron variados, y en algunos casos se obtuvieron valores altos. El resultado más relevante es que, con el uso de los complejos sintetizados previamente, se obtuvo el producto α bromado a partir de la 2-acetilpropiofenona, cetona que no reacciona con la sal libre.

Se evidenciaron las diferencias en la capacidad halogenante de los distintos compuestos utilizados. En todos los casos, los complejos derivados de las sales de cobre resultaron más eficientes que las de hierro.

Adicionalmente, se evaluó la selectividad del sistema para la generación de un único producto y, con el uso de distintos complejos frente a la 4-hidroxi-propiofenona se pudo generar un sistema quimioselectivo. En este, se logró obtener con buen rendimiento la 3-bromo-4-hidroxi-propiofenona en una relación 7:1 respecto a la α -bromo-4-hidroxi-propiofenona. Dado que el producto de esta reacción modelo presenta centros quirales y, teniendo en cuenta las propiedades quirales de los ligandos, se evaluó la posibilidad de usar este método como vía para síntesis asimétrica. No se logró inducir una síntesis enantioselectiva de los productos bromados. Esto se debió a que el producto racemiza, considerando que el protón α carbonílico sería lo suficientemente ácido para generar un equilibrio ceto-enólico. Otra posible explicación sería que las unidades de

glucopiranosas, o glucosamina según el caso, de los ligandos no sean inductores quirales.

Por último, se evaluaron los distintos sistemas en términos de sustentabilidad empleando criterios de la química verde. Se evidenció que aquellos parámetros en donde predomina el peso molecular de los reactantes, no son de utilidad para la comparación entre las distintas fuentes de bromo, ya que su alto valor en los complejos domina el valor obtenido. Métricas como *%RME*, *MI* y *%AE* demostraron que se genera más desperdicio con el uso de los complejos que con las sales metálicas libres. Sin embargo, estos compuestos serían *a priori*, biodegradables. Estas ventajas del sistema de síntesis propuesto no son tenidas en cuenta por los parámetros antes mencionados. Sin embargo, otras métricas que dan una cuenta del proceso más global, si muestran diferencias. Se observó que el sistema alternativo, empleando ultrasonido representa un avance en términos de sustentabilidad por lo que se reflejan las métricas como *Ecoscale*, *GreenStar* y *GWP*. Con estos parámetros se pudo apreciar lo que se logra con el reemplazo del solvente, la disminución del tiempo de reacción y la reducción del consumo energético al utilizar ultrasonido en reemplazo de calentamiento convencional a reflujo.

3.7. Parte Experimental

3.7.1. Métodos analíticos

La elucidación estructural de propiofenona y derivados se llevó a cabo por resonancia magnética nuclear y espectrometría de masa. Los experimentos de RMN utilizados fueron unidimensionales de ^1H y ^{13}C y en algunos casos en dos dimensiones como HMBC, HSQC y COSY. El equipo utilizado para tal fin fue un Bruker Avance 400 II y las muestras fueron preparadas en soluciones entre 5 a 20 mM en CDCl_3 con 0,03% de TMS como estándar interno. Por otra parte, los espectros de masas fueron adquiridos con un cromatógrafo de gases acoplado a espectrómetro de masas de impacto electrónico. El equipo usado fue Shimadzu GC-17A GCMS-QP5050A. El CG posee una columna HP5 (95% alquilsiloxanos, 5% fenilsiloxanos) de 30 m x 0,25 mm y 0,25 μm de sección. El programa de análisis constaba de temperatura inicial 60°C con un tiempo de espera de 1 minuto, luego una rampa de calentamiento de 15°C/minuto hasta una temperatura final de 280 °C por 30 minutos. La presión del gas *carrier*, He, fue de 60kPa con una velocidad de 1ml/min. La temperatura del inyector fue de 300 °C.

Para determinar la posible inducción quiral se utilizó un Polarímetro JASCO P-1010. Las muestras se prepararon en soluciones al 2% P/V en acetona grado HPLC.

3.7.2. Materiales

Los reactivos usados fueron: propiofenona Koch Light, 2-hidroxipropiofenona Fluka, 4-hidroxipropiofenona Fluka, Anhídrido actético Cicarelli, yoduro de metilo J.T.Baker, CuBr_2 Strem Chem, FeBr_2 Sigma-Aldrich, FeBr_3 Sigma-Aldrich, αCD , βCD , γCD Roquette, almidón de maíz Fluka, quitosán de bajo peso molecular 15% acetilado Sigma-Aldrich, carbonato de potasio Taurus y ácido fosfórico 85% p/V Taurus. Los solventes fueron: acetona Sintorgan, acetato de etilo Sintorgan, acetonitrilo J.T.Baker, diclorometano Cicarelli, éter de petróleo fracción 65-80 °C Cicarelli éter etílico Sintorgan y DMF Sintorgan.

3.7.3. Reacciones en sistema de reflujo

En un balón se colocó 1 mmol de propiofenona, 1,2 mmol de fuente de Br y 2 mL de ACN. Se llevó a reflujo por 24 horas. Luego se filtró y se evaporó el solvente y se resuspendió con DCM. Se realizó cromatografía en columna con sílca gel 60 para separar el producto bromado, la fase móvil fue éter de petróleo y se aumenta la polaridad gradualmente con DCM hasta una proporción 3:7. Luego, con rotavapor se llevó a sequedad para obtener un líquido de aspecto aceitoso levemente amarillo. Los controles por TLC se hicieron con fase móvil compuesta por DCM/éter de petróleo 3:7.

3.7.4. Reacciones asistidas con ultrasonido

En un tubo con tapa a rosca se colocó 1 mmol de cetona, 1,2 mmol de fuente de Br y 2 mL de AcOEt. Se prepararon varios tubos con distintos reactivos y por duplicado, dado esta técnica permite que se puedan realizar varias reacciones a la vez. Se fijó una temperatura de 60 °C del baño termostatzado y se aplicaron 10 ciclos de ultrasonido de 30 minutos cada uno. Luego, a cada tubo, se lo filtró y se evaporó el solvente y se resuspendió el DCM. Se realizó cromatografía en columna con sílca gel 60 para separar el producto bromado, la fase móvil es éter de petróleo y se aumenta la polaridad gradualmente con DCM hasta una proporción 3:7. Luego con rotavapor se llevó a sequedad para obtener un líquido de aspecto aceitoso levemente amarillo. Los controles por TLC se hicieron con fase móvil compuesta por DCM/éter de petróleo 3:7.

3.7.5. Modificaciones de propiofenonas

3.7.5.1. *Metilaciones*

Para metilar la 4-hidroxi propiofenona se realizó un procedimiento informado por ELI LILLY & CO.⁵² Se colocó en un balón 10 mmol de cetona con 50 mmol de K₂CO₃ y 37 mL de acetona. Se agitó por 30 minutos a temperatura ambiente y se adicionó 20 mmol de Mel. Luego, se agitó por 24 horas. Para purificar el producto se filtró el crudo de reacción y se aisló con cromatografía en columna. Se usó sílica gel 60 y DCM como fase móvil. Luego se llevó a sequedad con rotavapor. El rendimiento aislado fue del 86%.

Para metilar la 2-hidroxiopropiofenona se probaron varios protocolos ya reportados⁵²⁻⁵⁶ sin obtener resultados satisfactorios. Por lo tanto, se desarrolló un procedimiento propio para metilar grupos –OH fenólicos de baja reactividad. Se colocó en un balón 15 mmol de cetona con 30 mmol de K_2CO_3 y 45 mL de DMF. Se agitó por 30 minutos a temperatura ambiente y se adicionó 60 mmol de Mel. Se elevó la temperatura a reflujo (152 °C) por 5 horas. Después, se realizó una extracción con agua/éter etílico y se purificó con cromatografía en columna. Se usó sílica gel 60 como fase estacionaria pero en la parte superior una mezcla 1:1 de carbón activado/sílica gel. Luego, se llevó a sequedad con rotavapor. El rendimiento aislado fue del 90%. Los controles por TLC se hicieron con fase móvil compuesta por DCM/éter de petróleo 3:7.

3.7.5.2. Acetilaciones

La acetilación de la 2-hidroxiopropiofenona y la 4-hidroxiopropiofenona se efectuaron siguiendo el protocolo de Olmsted III.⁵⁷ Se colocó en un balón 10 mmol de cetona con 40 mmol de anhídrido acético, 2 gotas de H_3PO_4 al 85% y se llevó a reflujo por 2 horas. Luego, se purificó por extracción con AcOEt y agua. A las fases orgánicas se las recolectó y se secó con Na_2SO_4 anhidro. Finalmente, removió el solvente con rotavapor. La 2-acetilhidroxiopropiofenona se obtuvo con un rendimiento aislado de 97%, mientras que para la 4-acetilhidroxiopropiofenona fue del 96%. Los controles por TLC se hicieron con fase móvil compuesta por DCM/éter de petróleo 3:7.

3.8. Referencias

1. Guha, S., Kazi, I., Nandy, A. & Sekar, G. Role of Lewis-Base-Coordinated Halogen(I) Intermediates in Organic Synthesis: The Journey from Unstable Intermediates to Versatile Reagents. *European J. Org. Chem.* 5497–5518 (2017). doi:10.1002/ejoc.201700916
2. Kraft, P., Bajgrowicz, J. A., Denis, C. & Frater, G. Odds and Trends : Recent Developments in the Chemistry of Odorants. *Angew. Chemie - Int. Ed.***39**, 2980–3010 (2000).
3. Hwang, H. & Erhan, S. Z. Synthetic lubricant basestocks from epoxidized soybean oil and Guerbet alcohols. **23**, 311–317 (2006).
4. Campanella, A., Fontanini, C. & Baltanás, M. A. High yield epoxidation of fatty acid methyl esters with performic acid generated in situ. **144**, 466–475 (2008).
5. Hoffman, R. V, Weiner, W. S. & Maslouh, N. Highly Stereoselective Synthesis of anti -N-Protected- α -Amino Epoxides. *J. Org. Chem.***66**, 5790–5795 (2001).
6. Honda, Y., Katayama, S., Kojima, M., Suzuki, T. & Izawa, K. Synthesis of Optically Active α -Aminoalkyl α' -Halomethyl Ketone : A Cross-Claisen Condensation Approach. *Org. Lett.***4**, 2001–2003 (2002).
7. Vekariya, R. H. & Patel, H. D. Synthesis of α -bromocarbonyl compounds : recent advances. *Tetrahedron.***70**, 3949–3961 (2014).
8. De Kimpe, N., Verhné, R. & Patai, S. The chemistry of α -haloketones, α -haloaldehydes, and α -haloimines. *John Wiley Sons Chichester.* (1988).
9. Kiasat, A. R. & Sayyahi, S. A simple and rapid protocol for the synthesis of phenacyl derivatives using macroporous polymer-supported reagents. *Mol Divers.***14**, 155–158 (2010).
10. Arabaci, G., Guo, X., Beebe, K. D., Coggeshall, K. M. & Pei, D. α -Haloacetophenone Derivatives As Photoreversible Covalent Inhibitors of Protein Tyrosine Phosphatases. *J. Am. Chem. Soc.***121**, 5085–5086 (1999).
11. Dal Cason, T. A., Young, R. & Glennon, R. A. Cathinone : An Investigation of Several N -Alkyl and Methylenedioxy-Substituted Analogs. *Pharmacol. Biochem. Behav.***58**, 1109–1116 (1997).
12. Fava, M. y col. 15 Years of Clinical Experience With Bupropion HCl: From Bupropion to Bupropion SR to Bupropion XL. *J Clin Psychiatry.***7**, 107–114 (2005).
13. Bray, G. A. & Ryan, D. H. Drug Treatment of Obesity. *PSC.***34**, 871–880 (2011).

14. Kumar, A. *y col.* Bioorganic & Medicinal Chemistry Synthesis of propiophenone derivatives as new class of antidiabetic agents reducing body weight in db / db mice. *Bioorg. Med. Chem.***20**, 2172–2179 (2012).
15. Siles, R., Chen, S., Zhou, M., Pinney, K. G. & Trawick, M. L. Design , synthesis , and biochemical evaluation of novel cruzain inhibitors with potential application in the treatment of Chagas' disease. *Bioorg. Med. Chem. Lett.***16**, 4405–4409 (2006).
16. Anderson, D. R., Volkmann, R. A. & Menniti, F. S. Selective Octahydro-cyclopenta[C]pyrrole Negative Modulators of NR2B. *Pat. WO/2015/048507* (2015).
17. Tang, S.-Z. *y col.* A Simple and Efficient Method for the Preparation of α -Halogenated Ketones Using Iron(III) Chloride and Iron(III) Bromide as Halogen Sources with Phenyliodonium Diacetate as Oxidant. *Adv. Synth. Catal.***359**, 4177–4183 (2017).
18. Singh, P., Anand, A. & Kumar, V. Recent developments in biological activities of chalcones: A mini review. *Eur. J. Med. Chem.***85**, 758–777 (2014).
19. Book, G. International Union of Pure and Applied Chemistry Compendium of Chemical Terminology. (2014).
20. Castro, C. E., Gaughan, E. J. & Owsley, D. C. Cupric Halide Halogenations. *J. Org. Chem.***30**, 587–592 (1965).
21. Evans, R. W., Zbieg, J. R., Zhu, S., Li, W. & Macmillan, D. W. C. Simple catalytic mechanism for the direct coupling of α -carbonyls with functionalized amines: A one-step synthesis of plavix. *J. Am. Chem. Soc.***135**, 16074–16077 (2013).
22. Barnes, J. C. & Hume, D. N. Copper(II) Bromide Complexes. I. A Spectrophotometric Study. *Inorg. Chem.***2**, 444–448 (1963).
23. Perrine, D. M., Ross, J. T., Nervi, S. J. & Zimmerman, R. H. A Short, One-Pot Synthesis of Zyban (Wellbutrin, Bupropion). *J. Chem. Educ.***77**, 1479 (2000).
24. Velasco, M. I. Tesis Doctoral. Diseño de catalizadores a partir de materiales renovables y su aplicación en química verde. (UNC, 2013).
25. Rossi, L. I. & de Rossi, R. H. Synthesis of FeBr₃-cyclodextrin complexes in non-aqueous solution. *J. Supramol. Chem.***6**, 509–514 (2002).
26. Velasco, M. I., Krapacher, C. R., de Rossi, R. H. & Rossi, L. I. Structure characterization of the non-crystalline complexes of copper salts with native cyclodextrins. *Dalt. Trans.***45**, 10696–10707 (2016).
27. Larsson, P. Iron or Copper? – Method Development and Mechanistic Studies on Cross-Coupling Reactions. (2012).

28. Cowpel, R. M. & Davidson, L. H. in *Organic Syntheses Collective Vol 2* (Wiley, 1943). doi:10.15227/orgsyn.019.0024
29. Hansch, C., Leo, A. & Taft, R. W. A Survey of Hammett Substituent Constants and Resonance and Field Parameters. *Chem. Rev.***91**, 165–195 (1991).
30. Andrievsky, A. M. & Gorelik, M. V. Bromination of deactivated aromatic compounds. *Russ. Chem. Rev.***80**, 421–428 (2011).
31. Pearson, D. E., Pope, H. W. & Hargrove, W. W. in *Organic Syntheses Collective Vol 5* 117 (Wiley, 1973). doi:10.15227/orgsyn.040.0007
32. Vione, D. y col. Formation of Organobrominated Compounds in the Presence of Bromide under Simulated Atmospheric Aerosol Conditions. *ChemSusChem***1**, 197–204 (2008).
33. McGhee, L., Siddique, R. M. & Winfield, J. M. Reactions of Hexakis(acetonitrile)iron(II) Hexafluorophosphate in Acetonitrile. Ligation of Ammonia, Pyridine, and Trimethylamine to Iron(II) and the Behaviour of Trimethyl Phosphite and Trimethylphosphine towards Iron(II), Nitrogen Donor Ligand Complex. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1309–1314 (1988).
34. Zheng, Z., Han, B., Cheng, P., Niu, J. & Wang, A. A simple, mild, and efficient method for the preparation of α,α -dichloroketones with DCDMH catalyzed by ammonium chloride. *Tetrahedron***70**, 9814–9818 (2014).
35. Lancaster, M. *Green Chemistry, An Introductory Text*. (Royal Society of Chemistry, 2002). doi:10.1039/9781847551009
36. Wu, T., Zivanovic, S., Hayes, D. G. & Weiss, J. Efficient reduction of chitosan molecular weight by high-intensity ultrasound: Underlying mechanism and effect of process parameters. *J. Agric. Food Chem.***56**, 5112–5119 (2008).
37. Pingret, D., Fabiano-Tixier, A. S. & Chemat, F. Degradation during application of ultrasound in food processing: A review. *Food Control***31**, 593–606 (2013).
38. Valdés, E. T. & Triviño, G. C. Chitosan Metal Complexes and Chitosan-Cu ESR Studies. *J. Chil. Chem. Soc.***54**, 1–5 (2009).
39. Fourmentin, S., Cassez, A., Kania, N., Monflier, E. & Ponchel, A. Chemically modified cyclodextrins adsorbed on Pd / C particles : New opportunities to generate highly chemo- and stereoselective catalysts for Heck reaction. *Catal. Commun.***9**, 1346–1351 (2008).
40. Senra, J. D. y col. Phosphine-free Heck reactions in aqueous medium using hydroxypropylated cyclodextrins as supramolecular hosts. *Tetrahedron*

- Lett.***48**,8153–8156 (2007).
41. Vekariya, R. H. & Patel, H. D. Synthesis of α -bromocarbonyl compounds: Recent advances. *Tetrahedron***70**, 3949–3961 (2014).
 42. Clark, J. H. & Macquarrie, D. J. Green Chemistry. 1203–1210 (2013).
doi:10.1039/c3gc40324f
 43. Tundo, P. y col. Synthetic pathways and processes in green chemistry. Introductory overview. *Pure Appl. Chem.***72**, 1207–1228 (2000).
 44. Anastas, P. T. *Green Chemistry: Designing Chemistry for the Environment*. (American Chemical Society, 1996).
 45. Rossi, L. I. & Velasco, M. I. Alternatives to free molecular halogens as chemoselective reactants : Catalysis of organic reactions with reusable complexes of halogen metal salts. **84**, 819–826 (2012).
 46. Constable, D. J. C., Curzons, A. D. & Cunningham, V. L. Metrics to ‘ Green ’ Chemistry — Which Are the. *Green Chem.***4**, 521–527 (2002).
 47. Spanos, C., Turney, D. E. & Fthenakis, V. Life-cycle analysis of flow-assisted nickel zinc- , manganese dioxide- , and valve-regulated lead-acid batteries designed for demand-charge reduction. *Renew. Sustain. Energy Rev.***43**, 478–494 (2015).
 48. Aken, K. Van, Streckowski, L. & Patiny, L. EcoScale , a semi-quantitative tool to select an organic preparation based on economical and ecological parameters. *Beilstein J. Org. Chem***2**, 3 (2006).
 49. Ribeiro, M. G. T. C., Costa, D. A. & Machado, A. A. S. C. ‘ Green Star ’: a holistic Green Chemistry metric for evaluation of teaching laboratory experiments. *Green Chem. Lett. Rev.***3**, 149–159 (2010).
 50. Green House Protocol. Global Warming Potential Values (AR5). *Greenh. Gas Protoc.***2014**, 2–5 (2015).
 51. Dunn, P. J. The importance of Green Chemistry in Process Research and Development. *Chem. Soc. Rev.***41**, 1452–1461 (2012).
 52. WO2005/19184A1. *ELI LILLY Co.* 76 (2005).
 53. Maras, N., Polanc, S. & Kocevar, M. Microwave-assisted methylation of phenols with tetramethylammonium chloride in the presence of K₂CO₃ or Cs₂CO₃. *Tetrahedron.***64**, 11618–11624 (2008).
 54. Maras, N., Polanc, S. & Kocevar, M. Synthesis of Aryl Alkyl Ethers by Alkylation of Phenols with Quaternary Ammonium Salts. *Acta. Chim. Slov***57**, 29–36 (2010).
 55. WO2004/89927A1. *CORTICAL PTY LTD* 34–67 (2004).

56. Tundo, P., Rossi, L. & Loris, A. Dimethyl Carbonate as an Ambident Electrophile. *J. Org. Chem.***70**, 2219–2224 (2005).
57. Olmsted III, J. Synthesis of Aspirin A General Chemistry Experiment. *J. Chem. Educ.***75**, 1261–1263 (1998).

4. Aminaciones *OnePot*

Amiina, seis componentes, un producto.

4.1. Objetivos

- Utilizar los complejos sintetizados como catalizadores en reacciones de α -aminación de cetonas.
- Analizar los diseños de reacción propuestos con métricas de la química verde.

4.2. Introducción

La funcionalización de cetonas en la posición α -carbonílica es una transformación química de suma importancia e interés^{1,2} como ya fue mencionado en el Capítulo III.

En el proceso de diseño y retrosíntesis de compuestos con la difuncionalidad α -aminocetona era frecuente utilizar bloques de construcción como aldehídos y nitrocompuestos.^{3,4} Pero, esta metodología necesariamente requiere de etapas para volver a regenerar el grupo ceto y para reducir el grupo nitro a amina. Aunque, por otro lado, es importante destacar que con dicha vía sintética se pueden conseguir centros quirales.⁵ En contraste con las reacciones de adición nitroaldólica, la aminación directa de una cetona en la posición α evita pasos sintéticos, lo cual es clave para la disminución del impacto ambiental y la reducción de costos.

El esqueleto α -cetoamina se puede observar en la Figura 4.1 donde se muestran algunas moléculas con actividad biológica conocidas.⁶⁻⁸

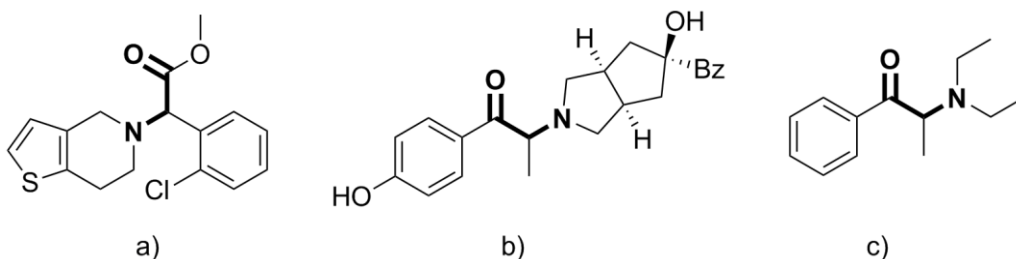


Figura 4.1 – Estructuras que poseen la función α -cetoamina; a) Plavix®, b) octahidro-ciclo-pentapirrol y c) dietilpropión®

Entre las modificaciones mencionadas, se destaca la utilización de la organocatálisis con compuestos naturales como aminoácidos o alcaloides para generar distintas reacciones de α -sustitución y otras similares con variados nucleófilos o bloques de construcción.⁹ También, se utilizan metales de transición para catalizar este tipo de reacciones. Sales de hierro y cobre han sido usadas para producir α -aminocetonas, a partir de cetonas e hidroxilaminas aromáticas, como así también aminas secundarias en sistemas *One Pot*.^{10,11}

El avance que hubo en el estudio y mejoras en las modificaciones en consideración ha sido abarcado con distintos enfoques. Algunos de ellos incorporan lineamientos de la Química Verde. Esto resulta muy interesante y prometedor ya que es un tema imprescindible para la síntesis orgánica. Muchos procesos redox enzimáticos se encuadran en el principio de diseñar química para la sustentabilidad. En estos, se generan ceto alcoholes y estructuras más complejas con grupos aminos y amidas, a partir de dicetonas.¹² También, se utilizan soportes sólidos para catálisis, como polímeros¹³ o *MOF* reutilizables con los que se generan α -aminocetonas de interés farmacéutico.⁸

Así, considerando los complejos sintetizados de hierro y cobre descritos en el Capítulo II, se propuso usarlos como catalizadores en la reacción de α aminación de cetonas. También, diseñar un proceso sintético *OnePot* como describe MacMillan y col.¹¹, que reúna el acoplamiento cruzado C-N de Buchwald-Hartwig y la catálisis con cobre de Cham-Lam, como se muestra en la Figura 4.2.

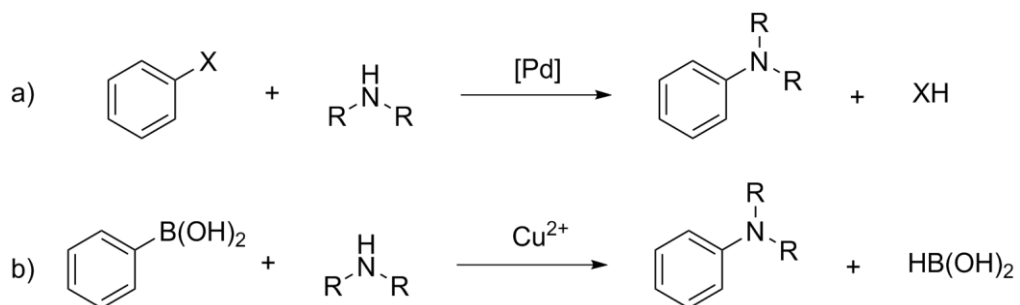


Figura 4.2 – a) reacción general de Buchwald-Hartwig y b) reacción de Cham-Lam.

Si bien las cetonas a utilizar no se asemejan a los compuestos aromáticos de las reacciones de Buchwald-Hartwig y Cham-Lam, la forma enólica posee un doble enlace. En consecuencia, se puede considerar que tanto las cetonas como las aminas que componen este sistema son nucleófilos que, por medio de un intermediario bromado, pueden generar el acoplamiento.¹¹

4.3. Resultados y discusión

Se realizaron reacciones con propiofenona y morfolina catalizadas con CuBr_2 en un sistema cerrado. Considerando el mecanismo propuesto por MacMillan y col.¹¹ Figura 4.3, y con la evidencia experimental de la formación de CuBr , se procedió a realizar más experimentos para optimizar las condiciones de reacción.

Los primeros ensayos se llevaron a cabo en tubos cerrados, limitando la cantidad de oxígeno. Por lo tanto, el CuBr_2 sólo se regeneraba en pocos ciclos, quedando CuBr que no reaccionaba y que coloreaba las soluciones orgánicas de amarillo.¹⁴

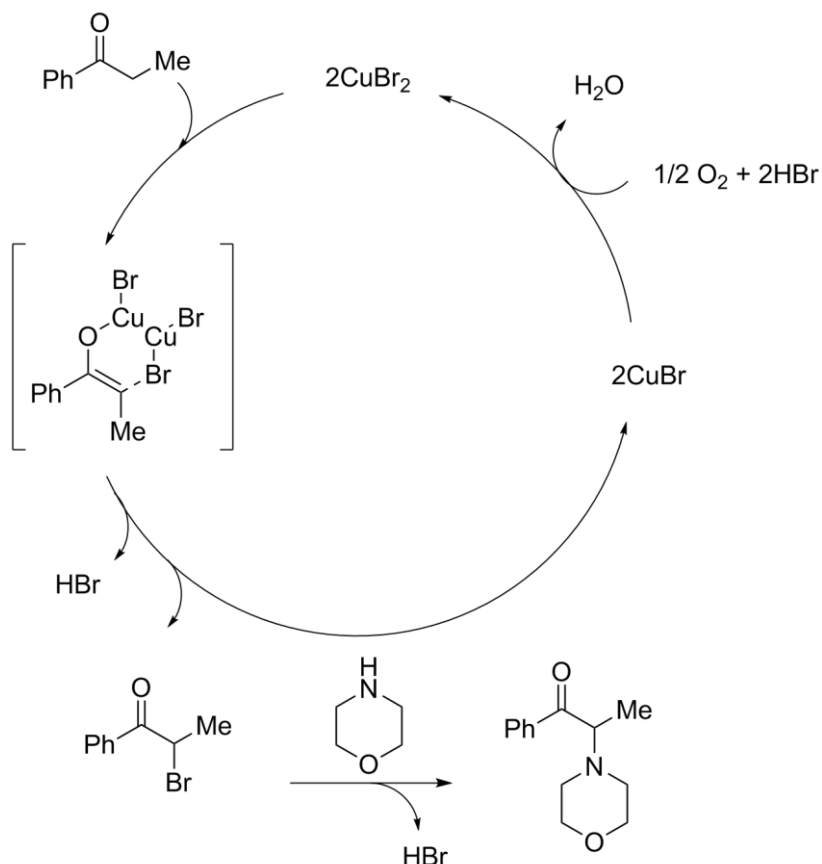


Figura 4.3 – Mecanismo de α aminación propuesto por MacMillany *col.*

Como se puede observar en la Figura 4.3, en la primera etapa se formaría un intermediario α -bromado el cual, considerando lo desarrollado en el Capítulo III, no es tan sencillo de generar. Pero habría que destacar que la morfolina, además de ser el nucleófilo en la segunda reacción del ciclo catalítico, puede estar actuando como base frente a los hidrógenos α -carbonílicos que son ácidos,¹⁵ y asistir la formación de la forma enólica de la propiopenona, Figura 4.4. Así, se podría promover la primera reacción, la de α -bromación que ocurre por la adición del electrófilo al doble enlace. Si se observa nuevamente el ciclo catalítico en la Figura 4.3, se forma un intermediario en la etapa de bromación donde la forma enólica interactúa con dos moléculas de CuBr_2 .

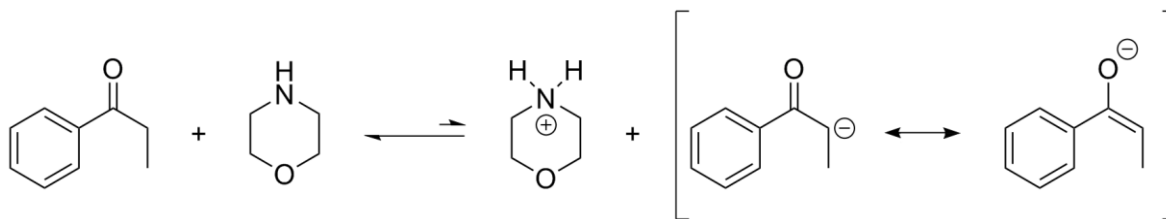


Figura 4.4 – Posible deprotonación de propiofenona en presencia de morfolina y equilibrio ceto-enólico

4.3.1. Búsqueda de condiciones

Se realizaron numerosas variaciones para optimizar las condiciones de reacción, cambiando principalmente catalizadores, tiempo de reacción y atmósfera de oxidante. Comparado con el protocolo de MacMillan, se usó ACN en lugar de DMSO. La razón de este reemplazo obedece a que el ACN, si bien es poco apropiado para desarrollar una química sustentable, es suficientemente polar para favorecer la reacción y no complica la etapa de purificación, como si lo hace el DMSO. La reacción se muestra en la Figura 4.5 y las distintas condiciones evaluadas en la Tabla 4.1.

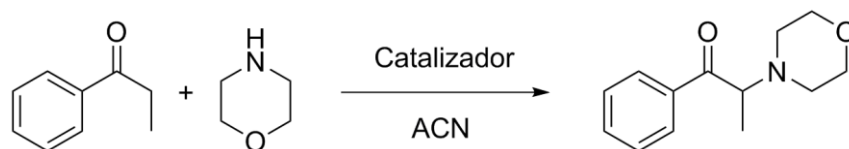


Figura 4.5 – Reacción de α -aminación de propiofenona

En las entradas 1 a 3 se puede observar que la variación del tiempo de reacción influye favorablemente en el rendimiento, pero aun así son bajos y menores a los reportados en bibliografía, 62 y 68% usando el mismo solvente.¹¹

Tabla 4.1 – Optimización de condiciones de reacción *OnePot* de α -aminación de propiofenona

Entrada	Condiciones [†]	Rendimiento (%) [‡]
1	Agitación, 5h, CuBr ₂ 10%mol	30
2	Agitación, 10h, CuBr ₂ 10%mol	34
3	Agitación, 24h, CuBr ₂ 10%mol	37
4	Agitación, 24h, CuBr ₂ 10%mol, O ₂	53
5	Agitación, 24h, α CDCuBr ₂ 10%mol, O ₂	80
6	Agitación, 24h, β CDCuBr ₂ 10%mol, O ₂	51
7	Agitación, 24h, γ CDCuBr ₂ 10%mol, O ₂	53
8	Agitación, 24h, AlmCuBr ₂ 10%mol, O ₂	51
9	Agitación, 24h, ChiCuBr ₂ 10%mol, O ₂	49
10	Ultrasonido, 5h, CuBr ₂ 10%mol	28
11	Ultrasonido, 5h, CuBr ₂ 10%mol, MnBr ₂ 25%mol	35
12	Ultrasonido, 5h, CuBr ₂ 25%mol	33

[†]0,75mmol de propiofenona, 2,25 mmol de morfolina, 0,75 ml de ACN. Todas las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, con agitación y en sistemas cerrados para evitar pérdida de HBr. [‡]Rendimiento aislado por cromatografía en columna y producto identificado por RMN¹H y RMN¹³C.

Se realizaron pruebas variando la sal metálica, teniendo en cuenta los resultados previos. En el capítulo III se expuso que sales como el FeBr₂ y FeBr₃ pueden generar productos α -bromados, resultados también reportados por Dana y col.¹⁰ En estos ensayos, no se observó producto de acople, ni formación del intermediario bromado, sólo se observó propiofenona sin reaccionar por TLC y RMN¹H.

Se planteó hacer la reacción en presencia de una atmósfera oxidante, para favorecer la reacción de oxido reducción que regenera el CuBr₂, Tabla 4.1. entrada 4. Como se observó un aumento del rendimiento, también se procedió a utilizar los complejos sintetizados de CuBr₂ con CD, almidón y quitosán, entradas 5 a 9, Tabla 4.1. Cuando se emplearon complejos no se observaron diferencias en los rendimientos, excepto cuando se usó α CDCuBr₂, con el cual se lo pudo aumentar de 53 al 80%. Tanto el almidón como las CD están formadas por la misma azúcar, por lo que la diferencia entre los complejos radica, principalmente, en el tamaño particular de la α CD. Observando

los rendimientos no se evidencia un efecto marcado de los ligandos, salvo para el caso ya mencionado del complejo de $\alpha\text{CD CuBr}_2$.

Las pruebas que se muestran en las entradas de la 10 a la 12 de la Tabla 4.1, se realizaron a la par de las tres primeras. Como alternativa, se utilizó el sistema de ultrasonido, considerando que se obtuvieron buenos resultados en varios casos para las bromaciones descritas en el Capítulo III. Los rendimientos observados no fueron altos y son del mismo orden que con simple agitación a temperatura ambiente. Tampoco se observó un aumento considerable del porcentaje de producto obtenido al agregar más cantidad de catalizador, ni tampoco agregando MnBr_2 que puede asistir el acople C-N como co-catalizador.^{16,17}

De todas las condiciones detalladas en la Tabla 4.1, se seleccionó como el mejor sistema el que se describe en la entrada 5, y se esquematiza en la Figura 4.6.

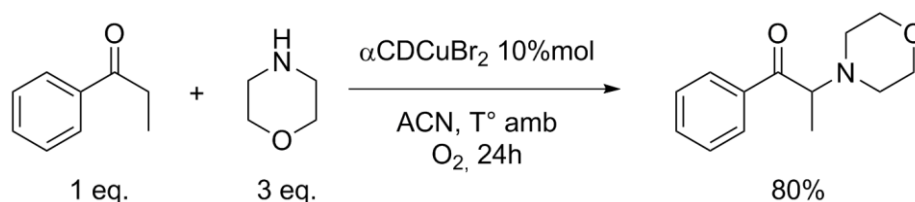


Figura 4.6 – Condiciones para α aminación *One Pot*

Entre las variaciones realizadas en el sistema *One pot*, asistir la regeneración del CuBr_2 resultó lo más influyente en el rendimiento. El empleo del complejo de αCD podría generar algún efecto, pero, al ser tan complejo el sistema en sí, no se podría determinar y escapan a los objetivos de esta tesis. Si es posible sugerir que las dimensiones de la CD cumplen un rol importante.

4.3.2. Alcances

4.3.2.1. Aminaciones de propiufenona con diferentes aminas secundarias

Con el sistema logrado se procedió a probar su alcance con diferentes aminas secundarias. La selección de estas aminas alifáticas secundarias se debe a que, si se

combinan con propiofenonas, se podrían obtener numerosas moléculas análogas a neurotransmisores con posible actividad biológica.

En la Figura 4.7 se observa la reacción general para sintetizar los derivados α -cetoaminos a partir de propiofenona y diferentes aminas alifáticas secundarias, cíclicas y aminoácidos. Los aminoácidos fueron seleccionados para corroborar si se puede generar diferentes diastéromeros. Esto sería posible ya que la posición α -carbonílica es proquiral y los aminoácidos utilizados son enantioméricamente puros.

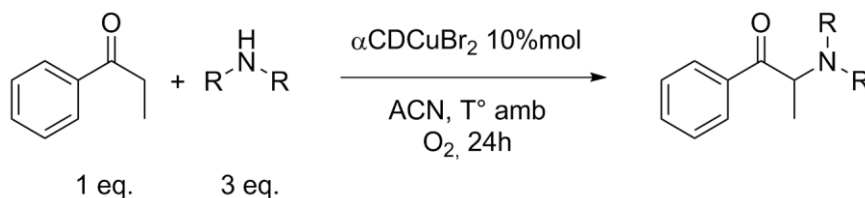


Figura 4.7 – Reacción general para α aminación *One Pot* de propiofenona con aminas secundarias o aminoácidos

En la Tabla 4.2 se muestran los productos obtenidos y sus rendimientos aislados. Entre las 19 aminas ensayadas, las cuales se muestran en la Figura 4.8, sólo se logró generar producto de acople con morfolina, piperidina y di-*n*-butilamina. Se obtuvieron con rendimientos altos, a excepción del producto α -piperidinpropiofenona, el cual sólo se pudo recuperar un 10% de manera aislada y usando atmósfera de aire, no O₂ como se propuso inicialmente.

Tabla 4.2 – α -aminaciones de propiofenona

Entrada	Amina	Rendimiento*
1	Morfolina	80
2	Piperidina	10
3	Di- <i>n</i> -butilamina	70

En todas las reacciones se empleó 0,75 mmol de propiofenona, 2,25 mmol de amina, 0,075 mmol de αCDCuBr_2 , 0,75 mL de ACN y atmósfera de oxígeno, a excepción cuando se usó piperidina que fue solo aire, porque este compuesto se oxida con mayor facilidad.

*Rendimiento aislado por cromatografía en columna y producto identificado por RMN¹H y RMN¹³C.

Con el resto de las aminas secundarias que se detallan en la Figura 4.8 no se observó producto de acople. En todos los casos las soluciones se tornaron de color marrón, lo cual podría deberse a la presencia de productos de oxidación de las aminas. Dado que el producto oxidado no puede participar en la reacción de acople, es esperable el bajo rendimiento en los casos en donde la oxidación se produce antes que reaccionen con la propiofenona. Esto se observó tanto en atmósfera de O_2 como de aire.^{18,19}

Cuando se utilizó aminoácidos, Figura 4.9, se buscó, en la medida de lo posible, aquellos que fuesen soluble en solventes orgánicos. Por lo tanto, se optó por un derivado metilado del triptófano. Esta modificación no permitiría que se genere el zwitterión, y así disminuiría su polaridad, haciéndolo más afín a solventes orgánicos. Aun así, no se observó formación de producto y puede deberse a que no se solubiliza en ACN.

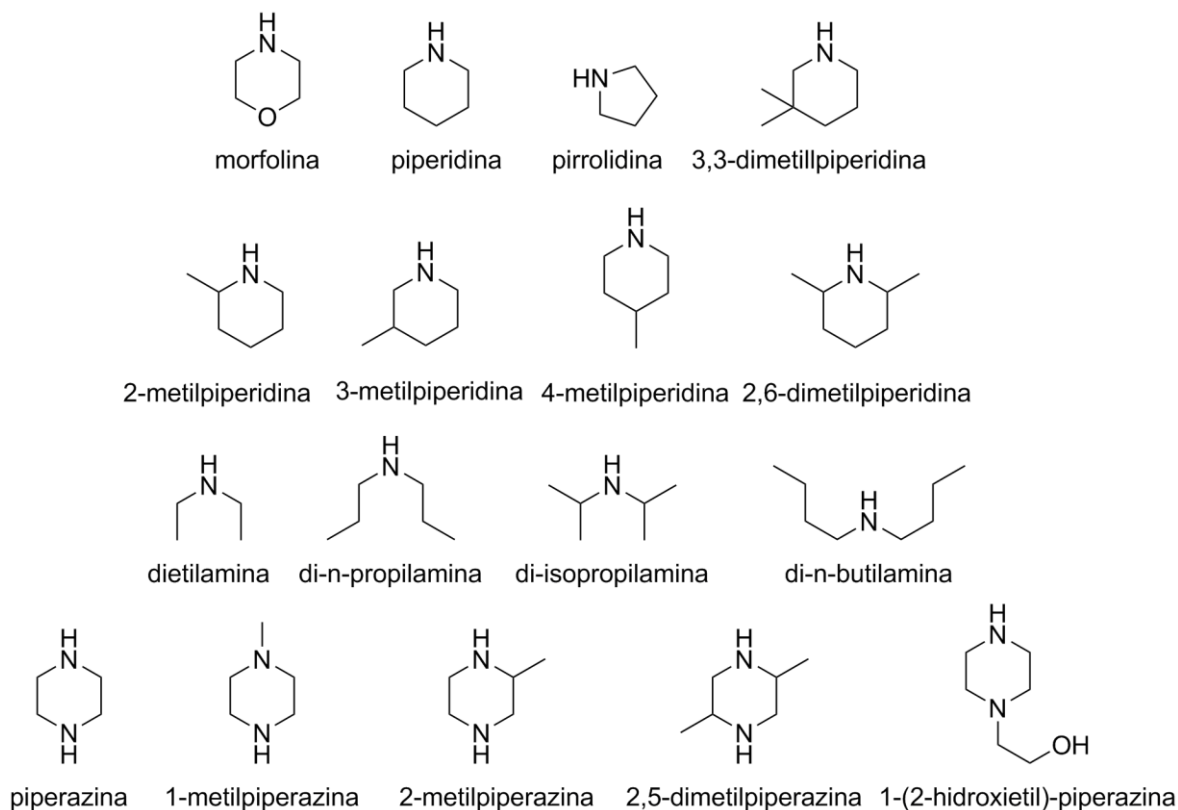


Figura 4.8 – Aminas secundarias utilizadas para reacciones de α -aminación de propiofenona

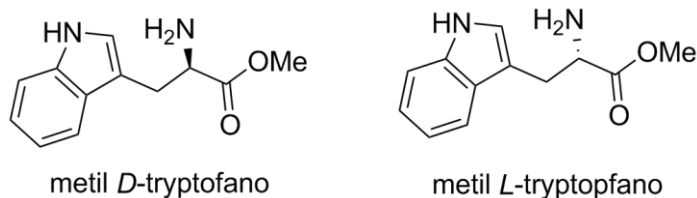


Figura 4.9 – Aminoácidos utilizados para α -aminación de propiofenona

También podría ocurrir envenenamiento del complejo de cobre (II), por generarse complejos con los derivados oxidados de las aminas. Considerando que los grupos nitro²⁰ e hidroxilamina son buenos ligandos para cobre y metales en general.^{21–23} Así, a medida que se oxida puede ir envenenando de a poco el cobre impidiendo que ocurra la reacción.

4.3.2.2. Aminaciones de cetonas con morfolina

Los resultados obtenidos en las aminaciones de propiofenonanos llevaron a proponer reacciones con diferentes cetonas. La selección de éstas se basó en cuestiones estructurales. A diferencia de la propiofenona, se utilizaron cetonas alifáticas, etilmetilcetona e isobutilmetilcetona, que poseen hidrógenos alfa carbonílicos ácidos. También se utilizó la 4-cromanona, bloque de construcción muy interesante, ya que puede generar compuestos con la función α -ceto aminas y aminas en posición β de cetona α - β insaturadas.

Las estructuras de las cetonas utilizadas de muestran en la Figura 4.10.

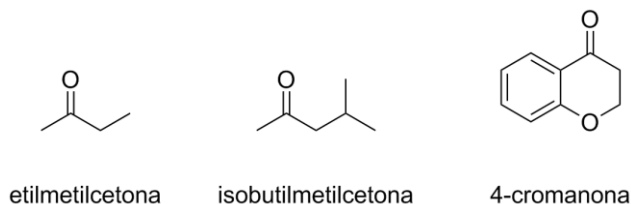


Figura 4.10 – Estructuras de cetonas para α -aminación

Los derivados de la 4-cromanona con diferentes aminas y sustituyentes tienen una muy amplia diversidad de actividad biológica comprobada. Entre ellas se encuentran agonistas de dopamina, antagonistas de receptores adrenérgicos y dilatadores de canales de potasio, los cuales están implicados en cardiopatías.^{24–27} También, algunos de estos derivados reducen la concentración de suero colestérico en sangre, son

anticonvulsiantes e inhibidores de complejos de citocromos CYP450. Otros tienen un rol importante en la señalización de diferenciación celular embrionaria (*Hedgehog singular pathway*).²⁸⁻³¹

Las reacciones que se llevaron a cabo fueron: etilmetilcetona e isobutilmetilcetona con morfolina, y 4-cromanona con morfolina, imidazol y 1,2,4-triazol. Estas reacciones fueron realizadas en las mismas condiciones que se describieron en el apartado 4.3.2.1. Cuando se empleó etilmetilcetona se generó el producto de acople con un rendimiento aislado moderado, pero en el orden de lo obtenido anteriormente, 47%. La isobutilmetilcetona en principio debería estabilizar más la forma enólica, al tener sustituyentes donores σ en posición β y así poder reaccionar bajo las condiciones catalíticas. Sin embargo, no se formó producto de acople C-N ni se observó la formación del intermediario bromado. Posiblemente, el impedimento estérico que generan los dos grupos metilos es lo suficientemente alto para impedir que ocurra reacción sobre la posición α -carbonílica.

Con la 4-cromanona no se observó producto de acople esperado. En la reacción con morfolina se produjo, en muy poca cantidad, un compuesto de acople en posición β , posiblemente proveniente de una vía similar a la adición de Michael, el cual se representa en la Figura 4.12. El producto sugerido sería el resultante de generar la cetona α - β insaturada, con la adición de la morfolina en posición β . Experimentalmente, se pudo evidenciar este producto en el espectro de RMN¹H que se realizó a una de las fracciones obtenidas al intentar purificarlo por columna, ver Figura 4.11.

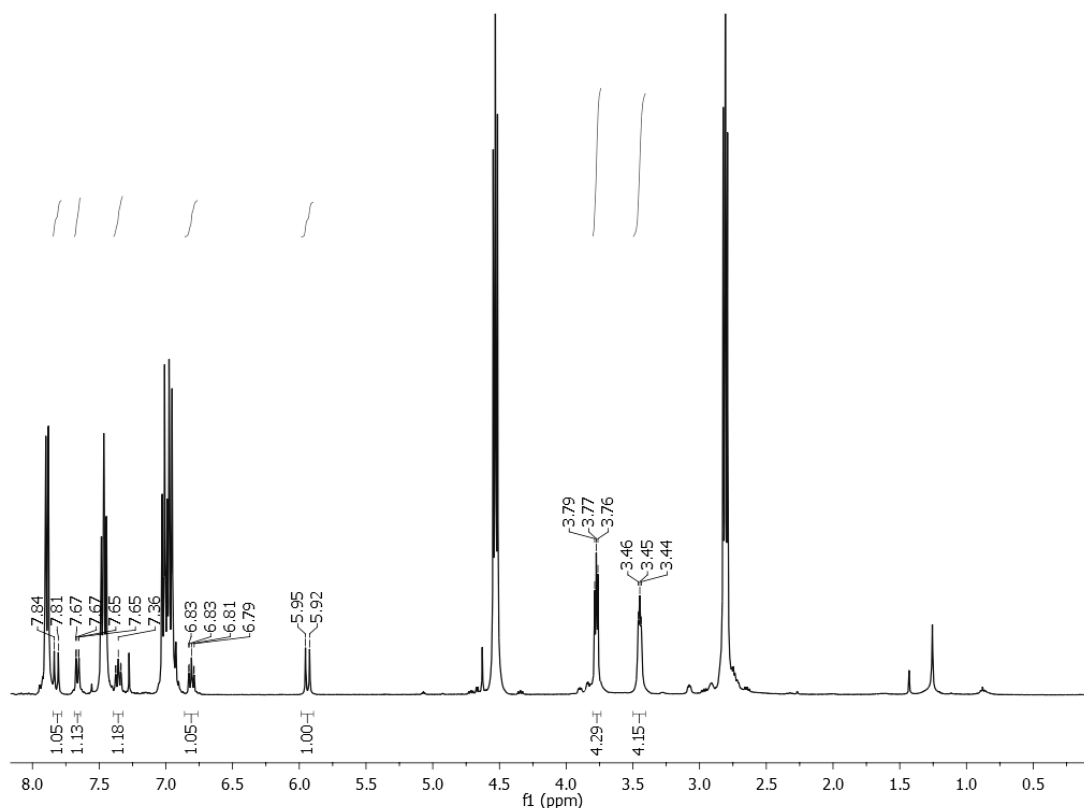


Figura 4.11 – Espectro de RMN de la fracción que contiene producto y 4-cromanona sin reaccionar. Las señales asignadas e integradas corresponden al subproducto mencionado

En el espectro de RMN¹H se puede observar una señal doblete a 5,93 ppm con un acoplamiento de largo alcance $j_w=12,405\text{Hz}$, con la señal del hidrógeno aromático próximo al carbonilo, Figura 4.12. Si la adición de la morfolina fuese en la posición α , y se generase también la insaturación α - β , dicho acoplamiento a largo alcance debería ser con el hidrógeno aromático próximo al átomo de oxígeno y el hidrógeno β -carbonílico. También, la señal del hidrógeno vinílico estaría a mayores desplazamientos químicos al estar contiguo al átomo de oxígeno. Otra evidencia que se puede observar en el espectro de RMN¹H es que el producto no posee señales alifáticas que corresponderían a los hidrógenos α y β carbonílicos que pertenecerían a la estructura de la 4-cromanona.

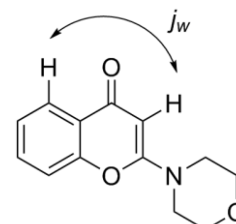


Figura 4.12 – 2-morfolino-4-cromona

La reacción con la 4-cromanona no pudo ser reproducida y por eso se plantearon modificaciones en el sistema de reacción, ya sea en ausencia de luz o con presencia de luz led de 525 nm. Estas modificaciones se propusieron considerando la posibilidad de

que puedan ocurrir reacciones por la formación de especies radicalarias. Sin embargo, tampoco se logró reproducibilidad, sino que la reacción fue en ambos casos menos selectiva, observando por TLC al menos 8 productos.

Cuando se utilizó el 1,2,4-triazol sólo se observó la formación del intermediario α -bromado. Este se obtuvo en una muy baja cantidad y su estructura pudo ser corroborada por RMN¹H, Figura 4.13. En el espectro, sólo se observa las señales de los cuatro hidrógenos aromáticos y una señal compleja alrededor de 4,64 ppm que corresponde del solapamiento de dos grupos de señales. Por un lado, la señal del hidrógeno α -carbonílico desapantallado por el Br; a la que se le suma la señal de los hidrógenos diasterotópicos β -carbonílicos desapantallados por el O cercano. Estos últimos son magnéticamente no equivalentes, lo que genera un acoplamiento.

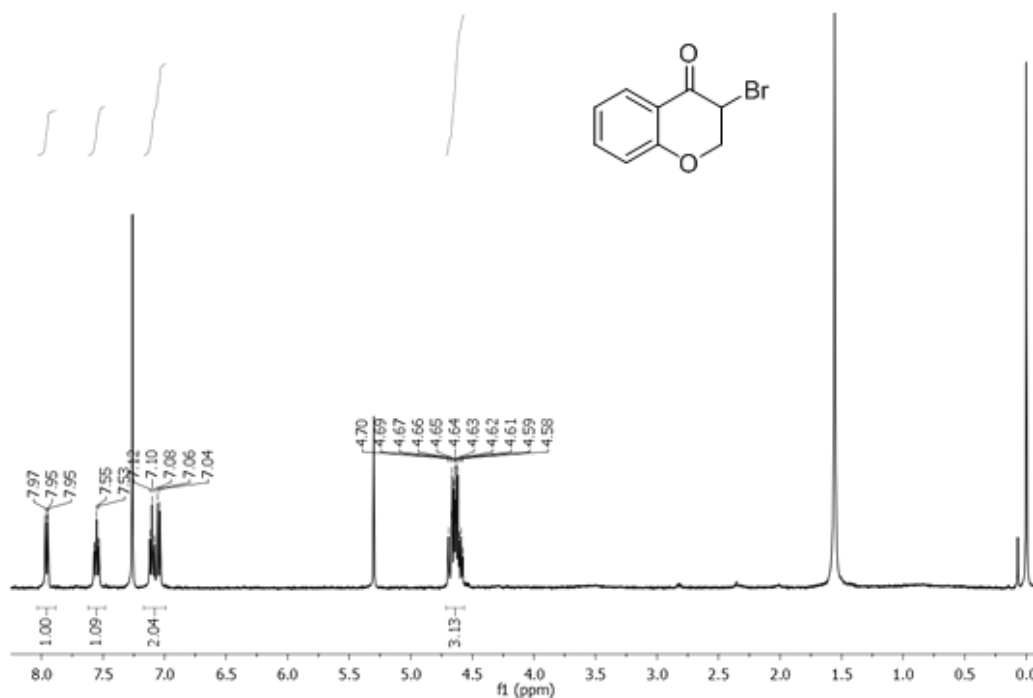


Figura 4.13 – Espectro de RMN¹H de 3-bromo-4-cromanona

4.3.3. Conclusiones parciales

Se pudieron generar cuatro compuestos con la funcionalidad α -cetoamina con el sistema *OnePot* desarrollado. Las condiciones logradas permitieron que, en algunos casos, los rendimientos de productos aislados sean altos, 70% y 80% para α -di-n-butilaminopropiofenona y α -morfolinopropiofenona, respectivamente.

El sistema depende de los reactivos empleados, ya que en su complejidad pueden ocurrir otras reacciones, como la oxidación de reactivos y el envenenamiento del catalizador.

4.4. Análisis por métricas de la Química Verde

Las métricas calculadas son: porcentaje de eficiencia de masa de reacción $\%RME$, intensidad de masa MI , porcentaje de economía atómica $\%AE$ y *EcoScale* ES . Valores ideales de estas métricas son $\%RME=100$, $MI=1$, $\%AE=100$ y $ES=100$. También, se realizaron *Green Stars*, GS , como métrica gráfica, donde el valor óptimo es un área superficial del 100%. Para determinar el consumo energético de cada sistema se utilizó, como medida indirecta, el potencial de calentamiento global GWP , que depende de la cantidad de energía consumida y su correspondiente emisión de CO_2 . El cálculo de las métricas se encuentra detallado en el Anexo II.

Estos cálculos se realizaron tanto en las reacciones realizadas para la optimización de las condiciones experimentales, Figura 4.6, y con las distintas α -cetoaminas obtenidas.

4.4.1. Optimización de condiciones

En la Tabla 4.3 se muestran las métricas realizadas sobre las reacciones de búsqueda de las mejores condiciones experimentales. Se pueden observar valores de $\%RME$ bajos y muy dependientes del rendimiento de reacción. El exceso de amina usado limita esta métrica a 55%, por lo que en la entrada 5 obtener un valor de 44,35 es relativamente alto. Esto muestra que, por el diseño experimental, el 55% de la masa total de reactivos usados se podría convertir en producto.

En general, se puede observar que el MI es bajo, los valores varían entre 7 y 20, coincidiendo con los rendimientos obtenidos. Esto implica que, a pesar de que se utilicen catalizadores en distintas cantidades, de diferente peso molecular e incluso con presencia de co-catalizadores, los valores no dependen tanto de las cantidades de dichas sustancias sino de la cantidad de producto formado, es decir del rendimiento, y de la cantidad de solvente utilizado.

Dada la naturaleza de la reacción, la economía atómica es muy alta. Esto indica que el 99% de la suma de los pesos moleculares de los dos reactivos se encuentran en el

producto de acople. El 1% proviene de átomos de hidrógenos presentes en los dos reactivos que formarían agua como único subproducto, Figura 4.3.

Los valores de *ES* se calcularon considerando las características del sistema que se muestran en la Tabla 4.4. El valor de los puntos de penalidad, sin considerar el efecto del rendimiento, es de -31. Es decir, que en el mejor de los casos, el valor máximo de este parámetro sería de 69, lo cual es alto para las características de la reacción.

En la Tabla 4.3, entrada 5, se observa que la condición experimental que tiene mayor rendimiento también reúne las mejores métricas de la química verde. Posee el mayor valor de *%RME* y *ES*, el menor *MI* y *%AE* alto.

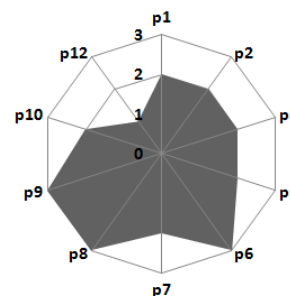
Tabla 4.3 – Métricas de la química verde para las reacciones de búsqueda de condiciones

Ent.	Condiciones [†]	%R	%RME	MI	%AE	ES
1	Agitación, 5h, CuBr ₂ 10%mol	30	16,63	18	99	34
2	Agitación, 10h, CuBr ₂ 10%mol	34	18,85	16	99	36
3	Agitación, 24h, CuBr ₂ 10%mol	37	20,51	15	99	38
4	Agitación, 24h, CuBr ₂ 10%mol, O ₂	53	29,38	10	99	46
5	Agitación, 24h, αCDCuBr ₂ 10%mol, O ₂	80	44,35	7	99	59
6	Agitación, 24h, βCDCuBr ₂ 10%mol, O ₂	51	28,27	12	99	45
7	Agitación, 24h, γCDCuBr ₂ 10%mol, O ₂	53	29,38	12	99	45
8	Agitación, 24h, AlmCuBr ₂ 10%mol, O ₂	51	28,27	12	99	45
9	Agitación, 24h, ChiCuBr ₂ 10%mol, O ₂	49	27,16	12	99	44
10	Ultrasonido, 5h, CuBr ₂ 10%mol	28	15,52	20	99	33
11	Ultrasonido, 5h, CuBr ₂ 10%mol, MnBr ₂ 25%mol	35	19,40	17	99	37
12	Ultrasonido, 5h, CuBr ₂ 25%mol	33	18,29	17	99	36
[†] Todas las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente.						

Tabla 4.4 –Detalles y criterios para el cálculo de EcoScale de reacciones de α -aminación de cetonas *One-pot*

Entrada	Parámetro	Puntos de penalidad
1	Rendimiento	$(100-\%Rend)/2$
2	Precio de reactivos (para generar 10mmol de producto) Barato (<10 U\$S)	0
3	Seguridad	
	Propiofenona (T) (tóxico)	5
	Aminas (T) (tóxico)	5
	Acetonitrilo (T y E) (tóxico y explosivo)	10
4	Arreglos experimentales	
	Estándar	0
5	Energía	
	Temperatura ambiente, <24h	1
6	Purificación y <i>quenching</i> Cromatografía clásica	10

En la Figura 4.14 se muestra la estrella verde para la reacción de α -aminación de cetonas catalizada por el complejo α CDCuBr₂. La cobertura de la superficie de la GS es 61,25%. Significa que está más cerca de un sistema amigable con el ambiente que uno poco sostenible. Un punto débil de las condiciones de reacción es el uso de O₂, el cual repercute en el principio 12, generando potencial riesgo de explosión. Pero, aun así, la ventaja de usar este tipo de métricas visuales es que se evidencia de manera clara dónde están las debilidades del sistema, para proponer futuras modificaciones.


Figura 4.14 –Green Star del sistema *Onepot* de α -aminación de cetonas

En términos de gasto energético, la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente, no consume energía extra y, por lo tanto, el *GWP* sería cero. El único gasto, aunque no es intrínseco de la reacción, sería del consumo del equipo que se use para agitar.

4.4.2. Aminaciones con diferentes reactivos

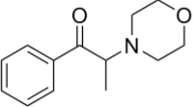
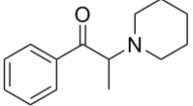
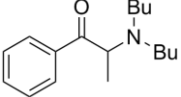
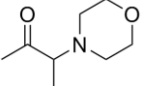
En la Tabla 4.5 se muestran los cálculos de métricas de la química verde para las reacciones donde se lograron generar otros productos, ya sea con propiofenona o

butanona y aminas secundarias. Al igual que lo observado en los valores obtenidos en las métricas de la optimización de condiciones experimentales, la tendencia de los valores se mantiene. El *%RME* es relativamente alto y depende directamente del rendimiento de la reacción. Aun considerando que el exceso de amina usado es el factor que hace disminuir el valor máximo de esta métrica, los valores obtenidos son altos para cuando el sistema tiene buenos rendimientos, entradas 1 y 3 de la Tabla 4.5.

Los valores de *MI* son relativamente bajos, nuevamente, para cuando los rendimientos son moderados a altos, entre 7 y 18. No así en lo que se observa en la entrada 2, donde no hay un uso eficiente de la masa para generar el producto deseado.

El *%AE* es muy alto y prácticamente no depende de los reactivos involucrados, dado que la diferencia de peso molecular entre el producto y la suma de los reactivos es de 2.

Tabla 4.5 – Productos obtenidos mediante α -aminación *OnePot* catalizada con α CDCuBr₂

Entrada	Producto	%R	%RME	MI	%AE	ES
1		80	44,35	7	99	59
2		10	5,57	60	99	24
3		70	35,02	8	99	54
4		47	22,15	18	98	43

Los valores de *ES* se calcularon considerando los mismos criterios que para el apartado 4.4.1, Tabla 4.4. Es decir, el límite es 69, dado los puntos de penalidad que se atribuyen al sistema. Por lo tanto, se observa que los valores para reacciones con buenos rendimientos, los valores de *ES* son mayores a 50 y cercanos al máximo permitido.

La *GS* y el *GWP* son los mismos que lo calculado en 4.4.1. El área relativa de la estrella verde es 61,25% y como la reacción es a temperatura ambiente, energéticamente no repercute en el ambiente.

4.4.3. Conclusiones parciales

De acuerdo a los resultados obtenidos al calcular las métricas referidas a las masas empleadas como *%RME*, *MI* y *ES*, se puede concluir que tienen mucha incidencia el exceso de amina utilizado y el solvente, por lo que sólo se obtienen valores relativamente bajos cuando el rendimiento obtenido es alto. Particularmente, en *%RME*, el exceso de amina determina un límite para este indicador de alrededor de 80% y para el mejor de los casos, la síntesis de α -morfolinopropiofenona es de 44,35%. Es decir que ése es el porcentaje de masa de reactivos que se convierte a producto. El *MI* para esta misma síntesis es de 7, lo cual es bajo, pero indica que se generan 7 veces más de desperdicio en relación a la masa de producto obtenido. Para el caso de α -piperidinopropiofenona, de 10% de rendimiento, ese valor es de 60, lo cual, como se mencionó depende mucho del rendimiento.

El resto de las métricas demuestran que el diseño experimental es interesante, ya que los valores de *%AE* son, en todos los casos 99 ó 98. La *GS* posee una cobertura alta, lo cual implica que en un 61,25 se cumplen los principios de la química verde y el *GWP* es cero. Por lo tanto, el impacto como generador de gases de invernadero no depende de la reacción en sí, solo del equipamiento de laboratorio que se utilice.

4.5. Conclusiones

En este capítulo se describieron los resultados hallados al estudiar la actividad catalítica sobre reacciones de aminación, de algunos de los complejos previamente sintetizados. Como se mencionó a lo largo del capítulo, dado el complejo mecanismo de esta reacción heterogénea, muchos parámetros afectan directamente al resultado. Entre ellos podemos mencionar los efectos estéricos, los cuales producen mayor impacto cuando se emplean compuestos supramoleculares; las posibilidades de envenenamiento del catalizador en varios momentos del ciclo catalítico; la posible descomposición de aminas en la atmósfera oxidante y la solubilidad de algunos nucleófilos en los solventes elegidos, entre otros. Esto hace que el estudio detallado del sistema sea muy difícil. Sin embargo, se observó que el complejo de bromuro cúprico con α ciclodextrina, en presencia de oxígeno, es un buen catalizador para la reacción de aminación de propiofenona. Se variaron distintos parámetros de las condiciones de reacción, con el fin

de encontrar los valores óptimos, no solo desde el punto de vista del rendimiento; sino también incorporando las métricas de la química verde para hacer un análisis más global.

En base a los resultados obtenidos, se pudo comprobar que el tamaño de la ciclodextrina es importante, considerando que α ciclodextrina es mejor catalizador que los demás complejos con ciclodextrinas nativas o de polímeros. Se observó también que las cavidades de mayor tamaño no influyeron en el rendimiento de la reacción.

Asimismo, se evaluó la reacción en término de las métricas de la química verde. Teniendo en cuenta los parámetros de estrella verde, la economía atómica relativa, y el buen rendimiento obtenido, podemos concluir que la metodología desarrollada para la aminación de propiofenona *one-pot* es prometedora. Esta metodología podría ampliarse a futuro, utilizando otros nucleófilos como aminas primarias o aminas con sustituyentes aromáticos.

4.6. Parte Experimental

4.6.1. Metodologías analíticas

La elucidación estructural de los productos obtenidos se llevó a cabo por resonancia magnética nuclear y espectrometría de masa. Los experimentos de RMN utilizados fueron unidimensionales de ^1H y ^{13}C , en algunos casos en dos dimensiones como HMBC, HSQC y COSY. El equipo utilizado para tal fin es un Bruker Avance 400 II y las muestras fueron preparadas en soluciones entre 5 a 20 mM en CDCl_3 con 0,03% de TMS como estándar interno. Por otra parte, los espectros de masas fueron adquiridos con un cromatógrafo de gases acoplado a espectrómetro de masas de impacto electrónico. El equipo usado fue Shimadzu GC-17A GCMS-QP5050A. El CG posee una columna HP5 (95% alquilsiloxanos, 5% fenilsiloxanos) de 30 m x 0,25 mm y 0,25 μm de sección. El programa de análisis constaba de temperatura inicial 60°C con un tiempo de espera de 1 minuto, luego una rampa de calentamiento de 15°C/minuto hasta una temperatura final de 280 °C por 30 minutos. La presión del gas *carrier*, He, fue de 60kPa con una velocidad de 1ml/min. La temperatura del inyector fue de 300 °C.

4.6.2. Materiales

Los reactivos empleados fueron: propiofenona Koch-Ligth, etilmetil cetona BDH, isobutilmetil cetona BDH, 4-cromanona Sigma-Aldrich, morfolina Sigma-Aldrich, pirrolidina Sigma-Aldrich, piperidina Fluka, 2-metilpiperidina Fluka, 3-metilpiperidina Fluka, 4-metilpiperidina Fluka, 2,6-dimetilpiperidina Fluka, 3,3-dimetilpiperidina Fluka, piperazina Fluka, 1-metilpiperazina Fluka, 2-metilpiperazina Fluka, 2,5-dimetilpiperazina Fluka, 1-(2-hidroxietil)-piperazina Sigma-Aldrich, dietilamina Sigma-Aldrich, di-n-propilamina Sigma-Aldrich, di-n-butilamina BDH y di-isobutilamina BDH, CuBr_2 StremChem, MnBr_2 StremChem, y los complejos de αCDCuBr_2 , βCDCuBr_2 , γCDCuBr_2 , AlmCuBr_2 y ChiCuBr_2 que se detallan en el Capítulo II. Los solventes utilizados fueron: acetonitrilo J.T.Baker, diclorometano Cicarelli, éter de petróleo fracción 65-80 °C Cicarelli.

4.6.3. Síntesis de α -cetoaminas

En un balón se colocó 0,75 mmol de cetona, 0,075 mmol de fuente de Br, ya sea CuBr_2 , αCDCuBr_2 , βCDCuBr_2 , γCDCuBr_2 , AlmCuBr_2 o ChiCuBr_2 , 0,75 mL de ACN y se cerró el sistema y se agitó por 15 minutos. Luego, se adicionó 2,25 mmol de amina gota a gota o con espátula, según el estado de agregación del componente, se cerró el sistema y se conectó un globo con aire u O_2 . Transcurridas 24 horas, se filtró el crudo de reacción y luego se purificó en columna cromatográfica con éter de petróleo. Se usó DCM como fase móvil, tanto en columna como en TLC. Luego se llevó a sequedad con rotavapor.

4.7. Referencias

1. Guillena, G. & Ramón, D. J. Enantioselective α -heterofunctionalisation of carbonyl compounds: organocatalysis is the simplest approach. *Tetrahedron Asymmetry* **17**, 1465–1492 (2006).
2. Vekariya, R. H. & Patel, H. D. Synthesis of α -bromocarbonyl compounds: Recent advances. *Tetrahedron* **70**, 3949–3961 (2014).
3. Ballini, R., Bosica, G., Fiorini, D. & Palmieri, A. Acyclic α -nitro ketones: a versatile class of α -functionalized ketones in organic synthesis. *Tetrahedron*. **61**, 8971–8993 (2005).
4. Łowicki, D., Baś, S. & Mlynarski, J. Chiral zinc catalysts for asymmetric synthesis. *Tetrahedron*. **71**, 1339–1394 (2015).
5. Kanagaraj, K., Suresh, P. & Pitchumani, K. Per-6-amino-B-cyclodextrin as a reusable promoter and chiral host for enantioselective henry reaction. *Org. Lett.* **12**, 4070–4073 (2010).
6. Ghantous, A. E. & Ferneini, E. M. Aspirin , Plavix , and Other Antiplatelet Medications What the Oral and Maxillofacial Surgeon Needs to Know. *Oral Maxillofac. Surg. Clin. NA* **28**, 497–506 (2016).
7. Anderson, D. R., Volkmann, R. A. & Menniti, F. S. Selective Octahydro-cyclopenta[C]pyrrole Negative Modulators of NR2B. *Pat. WO/2015/048507* (2015).
8. Troung, T., Nguyen, H. L., Doan, T. L. H., Nguyen, L. H. T., Doung, X. N. T., Ha, H. Q., Le, H. T. N. & Tran, T. V. Five coordination Cu(II) cluster-based MOF and its application in synthesis of pharmaceuticals via Sp³ C-H/N-H oxidative couplings. *Catal. Sci. Technol.* **7**, 3453–3458 (2017).
9. Guillena, G. & Ramón, D. J. Enantioselective α -heterofunctionalisation of carbonyl compounds: organocatalysis is the simplest approach. *Tetrahedron Asymmetry*. **17**, 1465–1492 (2006).
10. Dana, S., Ramakrishna, I. & Baidya, M. Ambident Reactivity of Nitroso Compounds for Direct Amination and Hydroxylation of Carbonyls. *Synthesis (Stuttg)*. **49**, 3281–3290 (2017).
11. Evans, R. W., Zbieg, J. R., Zhu, S., Li, W. & Macmillan, D. W. C. Simple Catalytic Mechanism for the Direct Coupling of α -Carbonyls with Functionalized Amines: A One-Step Synthesis of Plavix. *J. Am. Chem. Soc.* **135**, 16074–16077 (2013).
12. Anastas, P. Green Chemistry themed issue Fundamentals of green chemistry:

- efficiency in reaction design. *Chem Soc Rev* **41**, 1437–1451 (2012).
13. Kiasat, A. R. & Sayyahi, S. A simple and rapid protocol for the synthesis of phenacyl derivatives using macroporous polymer-supported reagents. *Mol Divers.* **14**, 155–158 (2010).
 14. Castro, C. E., Gaughan, E. J. & Owsley, D. C. Cupric Halide Halogenations. *J. Org. Chem.* **30**, 587–592 (1965).
 15. Guthrie, J. P. & Cossar, J. The chlorination of propiophenone; determination of pK_a value and of the course of the reaction. *Can. J. Chem.* **68**, 2060–2069 (1990).
 16. Yong, F. & Teo, Y. Manganese-catalyzed cross-coupling reactions of aliphatic amines with aryl halides. *Tetrahedron Lett.* **51**, 3910–3912 (2010).
 17. Teo, Y., Yong, F. & Lim, G. S. A manganese/copper bimetallic catalyst for C – N coupling reactions under mild conditions in water. *Tetrahedron Lett.* **52**, 7171–7174 (2011).
 18. Hernandez, C., Dreisch, S., Horn, J. & Neuenfeld, S. Thermal Stability of Amine Compounds and Dichloromethane. *Chem. Eng. Trans.* **48**, 763–768 (2016).
 19. DOW. Ethyleneamines. Storage & Handling. (2001).
 20. Shriver, D. F., Atkins, P. W. & Langford, C. H. *Química Inorgánica Vol I.* (1998).
 21. Yamini, Y. & Tamaddon, A. Solid-phase extraction and spectrophotometric determination of trace amounts of copper in water samples. *Talanta* **49**, 119–124 (1999).
 22. Enyedy, A., Micera, G., Garribba, E. & Farkas, E. Coordination modes of hydroxamic acids in copper (II), nickel (II) and zinc (II) mixed-ligand complexes in aqueous solution. *Polyhedron* **19**, 1727–1736 (2000).
 23. Lutwick, G. D. & Ryan, D. E. Aromatic hydroxylamines as organo-analytical reagents. *Can. J. Chem.* **32**, 949–955 (1958).
 24. Dewald, H. A., Heffner, T. G., Jaen, J. C., Lustgarten, D. M., Mcphail, A. T., Meltzer, L. T., Pugsley, T. A. & Wise, L. D. Synthesis and Dopamine Agonist Properties of (±)-trans-3,4,4 α ,10b-Tetrahydro-4-propyl-2H,5H- [1]benzopyrano[4,3-b]-1,4-oxazin-9-ol and Its Enantiomers. *J. Med. Chem* 445–450 (1990).
 25. Macchia, B., Balsamo, A., Breschi, M. C., Lapucci, A., Lucacchini, A., Macchia, F., Manera, C., Martinelli, A., Martini, C., Martinotti, E. & Nencetti, S. Conformational Effects on the Activity of Drugs. A Revision of Previously Proposed Models for the Activation of α - and β - Adrenergic Receptors. *J. Med. Chem.* **35**, 1009–1018 (1992).
 26. Atwal, K. S., Grover, G. J., Ahmed, S. Z., Ferrara, F. N., Harper, T. W., Kim, K. S.,

- Sleph, P. G., Dzwonczyk, S., Russell, A. D., Moreland, S., Mccullough, J. R. & Normandin, D. E. Cardioselective Anti-Ischemic ATP-Sensitive Potassium Channel Openers. *J. Med. Chem* **36**, 3971–3974 (1993).
27. Venkati, M. & Krupadanam, G. L. D. A New Synthesis of Cis-3-Substituted Chroman-4-ols. *Synth. Commun.* **32**, 2227–2235 (2002).
28. Cozzi, P., Branzoli, U., Lovisolò, P. P., Orsini, G., Carganico, G., Pillan, A. & Chiari, A. N-Imidazolylchroman-4-ones, N-Imidazolyl-1-tetralones, and Their Alcohols as Hypolipemic Agents Raising High-Density Lipoproteins. *J. Med. Chem.* **29**, 404–410 (1986).
29. Samanta, R., Narayan, R., Bauer, J. O., Strohmman, C., Sievers, S. & Antonchick, A. P. Oxidative regioselective amination of chromones exposes potent inhibitors of the hedgehog signaling pathway. *Chem. Commun.* **51**, 925–928 (2015).
30. Emami, S., Kebriaeezadeh, A., Zamani, J. & Shafiee, A. Azolylchromans as a novel scaffold for anticonvulsant activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **16**, 1803–1806 (2006).
31. Emami, S., Shojapour, S., Ali, M., Samadi, N. & Irannejad, H. Synthesis, in vitro antifungal activity and in silico study of 3-(1,2,4-triazol-1-yl)flavanone. *Eur. J. Med. Chem.* **66**, 480–488 (2013).

5. Conclusiones

“En el altillo hay un niño que mezcla sustancias en tubos de ensayo.

El me sopló la respuesta para que yo se las cuente.

Me dijo no es una ciencia, la química es cosa de suerte”.

María Pien. Del álbum Malinalli, 2014.

Durante el desarrollo de esta tesis doctoral se lograron preparar nuevos compuestos de coordinación a partir de sales de cobre, hierro, manganeso y zinc, con derivados de biomasa, como se muestra en la Figura 5. 1. Estos se suman a una familia de complejos sintetizados con anterioridad, en el grupo de investigación, lo que permitió ampliar el abanico de posibilidades, además de complementar y completar los estudios estructurales realizados. Los resultados así integrados permitió adquirir un mayor entendimiento de las complejas y variadas interacciones que ocurren entre carbohidratos y las sales de esos metales de transición.

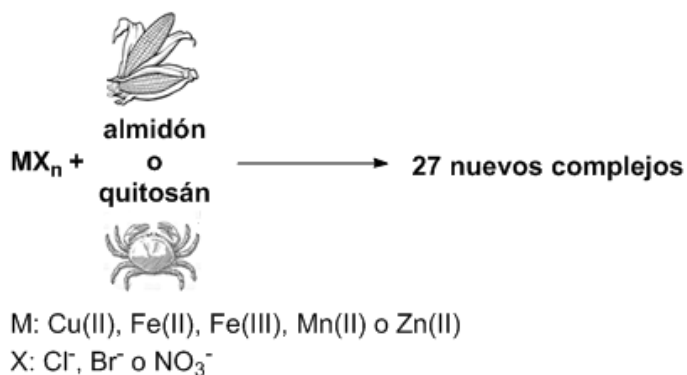


Figura 5. 1 – Esquema general de complejos sintetizados

Los rendimientos obtenidos en la síntesis de los compuestos fueron altos, además que el procesado es sencillo y no compromete la recuperación de masa. En términos de sustentabilidad son muy interesantes, tal como lo confirmaron las métricas verdes usadas, que reflejan el buen aprovechamiento de los materiales de partida, el poco consumo de energía y el sistema de reacción seguro.

Durante todo el desarrollo de la tesis doctoral se incorporó el uso de las métricas verdes, parámetros que permiten dar cuenta del impacto ambiental de los procesos que se están desarrollando. En particular, se calcularon los valores de diversas métricas y se analizaron y discutieron las ventajas, los alcances y limitaciones de cada una a la hora de dar cuenta de la sustentabilidad de ciertos procesos. Esto permitió demostrar que no todos los parámetros son igualmente útiles para evaluar reacciones en donde intervienen compuestos de alto peso molecular. En función de los valores obtenidos se fueron incorporando distintas modificaciones sobre los sistemas de síntesis, orientando las propuestas no solo en el rendimiento de la reacción como único parámetro rector del proceso de optimización, sino también incorporando los principios de la química verde. Esto permitió el desarrollo de metodologías menos contaminantes, menos riesgosas y menos tóxicas.

Los nuevos complejos preparados se caracterizaron por medio de diferentes técnicas analíticas, sin alterar ni procesar las muestras. De este modo se obtuvieron datos estructurales representativos de los compuestos, en las condiciones de reacción en las que son comúnmente empleados. Se usaron principalmente técnicas espectroscópicas como FT-IR y UV-Vis RD, con las que se pudo determinar algunos de sus aspectos estructurales. Cabe destacar que, debido a las características poliméricas de los ligandos, el análisis no resulta sencillo, principalmente por la polidispersión de estructuras posibles. Adicionalmente, se estudió por EPR los complejos que involucran al cobre como metal, lo que permitió realizar una caracterización estructural mucho más detallada. El análisis por EPR también se realizó sobre los complejos anteriormente sintetizados, completando su caracterización. Del análisis de los datos obtenidos se evidenció que, en general, el desdoblamiento de campo producido por los ligandos sigue el orden de la serie espectroquímica. Sin embargo, no fue posible determinar tendencias periódicas en los parámetros determinados. Esto nos permitió concluir que, al igual que ocurre con otros ligandos como las ciclodextrinas, las propiedades estructurales y las interacciones que se dan en estos compuestos son altamente dependientes del centro metálico, el anión y el carbohidrato al cual se coordinan.

Por otra parte, se pudieron utilizar varios de los complejos como agentes bromantes en reacciones de α -bromación de propiofenonas. Los más apropiados fueron los compuestos de coordinación de CuBr_2 con ciclodextrinas, almidón y quitosán. Se evaluaron varias condiciones y los rendimientos obtenidos fueron moderados o altos. En

particular, se logró desarrollar un sistema de reacción quimioselectivas para la bromación de 4-hidroxipropiofenona, como se muestra en la Figura 5. 2. Estos resultados son interesantes, como estrategia sintética de derivados de propiofenonas, los cuales son bloques básicos en la preparación de diversos compuestos biológicamente activos.

Además, se demostró que el uso de ultrasonido, como fuente de energía alternativa, presenta mejores métricas verdes que el sistema de calentamiento a reflujo tradicional. El análisis de los valores calculados confirmó que el sistema presenta muchas ventajas desde el punto de vista ambiental. Por un lado, se logran condiciones de reacción más suaves, se disminuyen los tiempos y los riesgos asociados a la metodología tradicional. Además, en la metodología propuesta, por tratarse de un sistema cerrado, se optimiza el uso de la fuente de Br, disminuyendo el gran exceso que suelen emplearse en las metodologías tradicionales. Otra ventaja del sistema cerrado es que este subproducto se reconvierte a CuBr_2 por la reacción redox que ocurre en la interfase entre la solución de la reacción y el O_2 del aire del sistema.

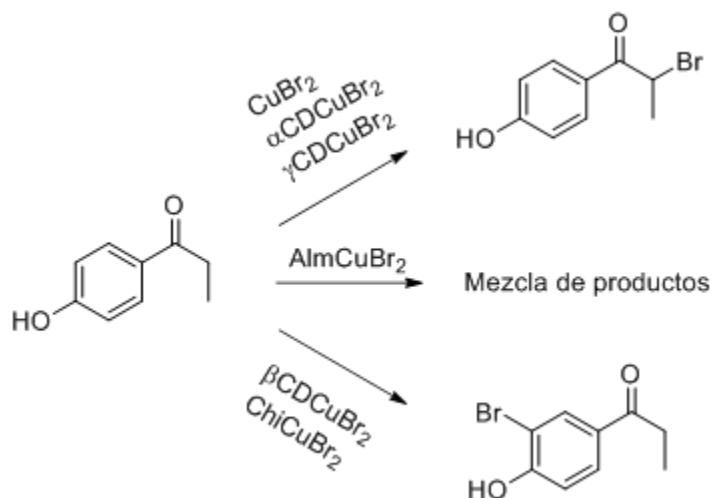


Figura 5. 2 – Resumen gráfico de quimioselectividad en bromación de 4-hidroxipropiofenona

Por último, basados en los valores obtenidos para diferentes métricas, se logró modificar un sistema *OnePot* inspirado en los desarrollos de MacMillan y col. para la síntesis de α -amino cetonas. La propuesta sintética consistió en emplear el complejo de αCDCuBr_2 , en presencia de oxígeno, para generar α -morfolinopropiofenona, producto obtenido con un buen rendimiento. Luego de la evaluación de varios factores que pueden afectar a la reacción, se determinó que la metodología resulta muy prometedora para la síntesis de compuestos derivados de cetonas alifáticas no impedidas estéricamente. Los

distintos parámetros analizados indicaron que las modificaciones propuestas acercan aun más este método sintético a los principios de la química verde. Particularmente, los cálculos de Estrella Verde permitieron establecer claramente los aspectos a mejorar y sus ventajas. Entre éstos se destacan la alta eficiencia energética, la disminución en la cantidad de desechos y el empleo de materiales recuperables o de menor toxicidad. Sin embargo, estas mismas métricas destacan los aspectos a mejorar, tales como el uso de fuentes alternativas de oxígeno, que disminuyan los riesgos asociados a su manipulación.



Figura 5.3 – Resumen del diseño del sistema *OnePot* para α -aminaciones de cetonas

En el desarrollo de las dos metodologías sintéticas investigadas, se estudiaron varios aspectos, con la intención de establecer relaciones entre la estructura de los complejos de coordinación utilizados y su reactividad. Sin embargo, no se encontraron tendencias marcadas, por lo que se supone que, en los sistemas de reacción estudiados, la reactividad estaría determinada por una combinación de características estructurales tanto del centro metálico como de sus ligandos.

Los resultados obtenidos durante este trabajo de tesis, no pretende ser una vía sintética terminada, sino que se enfatiza una metodología de trabajo en donde, durante la optimización de procesos se tienen en cuenta múltiples factores que tienen impacto ambiental. Si bien dentro del campo de la síntesis orgánica el rendimiento sigue siendo el parámetro más importante a considerar, cada vez son más los reportes en donde se emplean métricas de la química verde, para cuantificar las mejoras realizadas. Sin embargo, es necesario que, tal como se hizo en esta tesis doctoral, la evaluación se haga no solo durante el proceso, sino también durante la síntesis de los reactantes. De ese modo, pueden irse pensando alternativas a muchos de los reactantes que hoy se emplean, aun siendo peligrosos, tóxicos o contaminantes. De allí la necesidad de instaurar este tipo de análisis como práctica constante, ya que, desde el punto de vista de la química verde, todos los sistemas sintéticos serán siempre perfectibles. Esta forma de

trabajo implica que, el desarrollo de nuevas rutas no es entendido como objetivo, sino como proceso continuo.

6. Proyecciones

En pos de ir autoevaluando y mejorando los propios sistemas desarrollados en este trabajo, se puede hacer foco en los principios de la química verde que hayan sido más difíciles de cumplir.

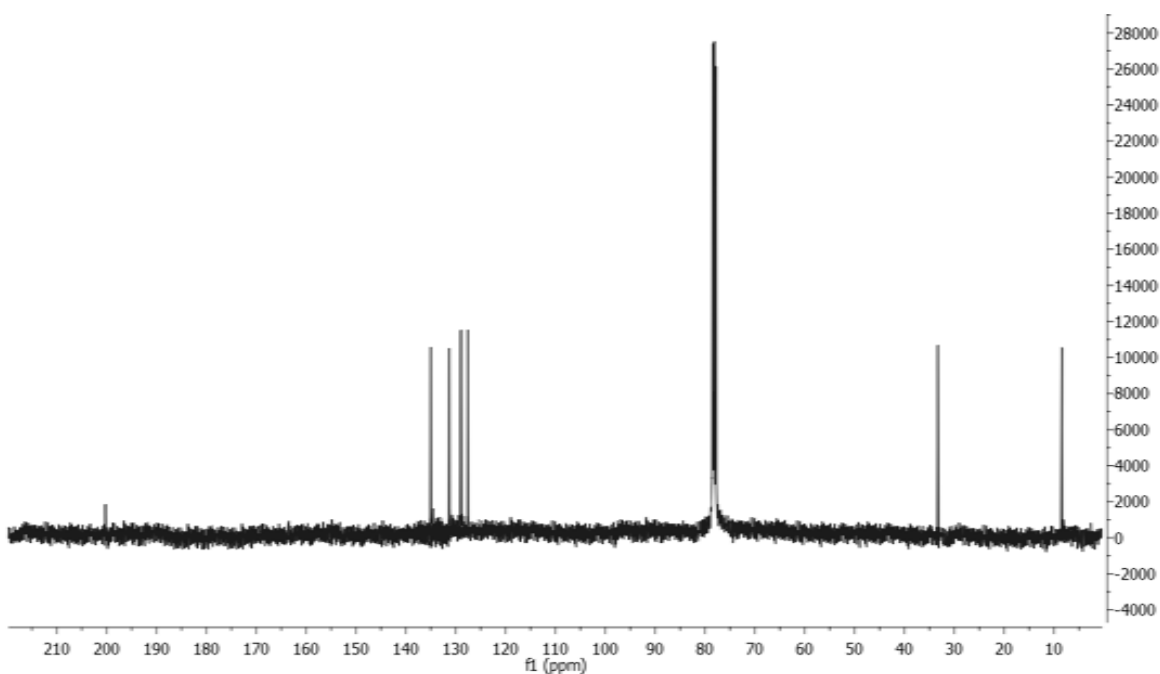
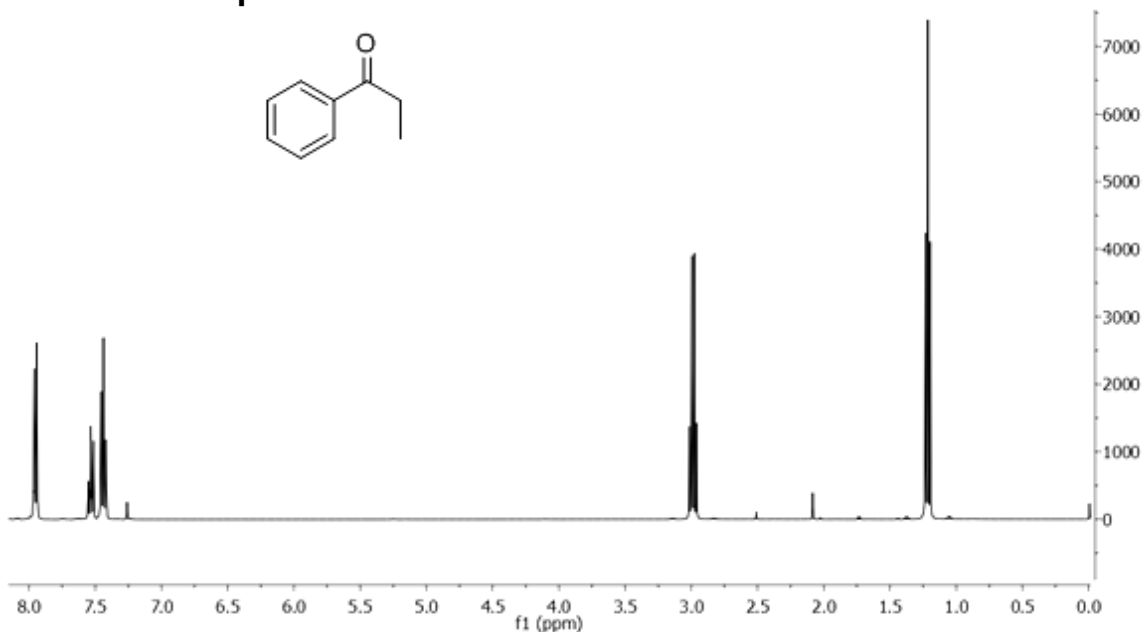
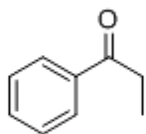
Se podría extender la biblioteca de complejos sintetizados por el grupo de investigación incorporando como ligandos otros derivados de biomasa, como la celulosa o lignina.

En cuanto a los sistemas de reacción, en general, se pueden hacer más evaluaciones de solventes para disminuir la toxicidad o riesgos de inflamación o explosión. Otra alternativa a los solventes tradicionales, podría ser el uso de fluidos supercríticos, los cuales reúnen características similares en términos de polaridad y favorecen la purificación de los productos.

Referido a las bromaciones, se podría desarrollar un sistema *OnePot* donde se sustituyan dos átomos en un mismo recipiente, sin que compitan las reacciones. Podrían ser las sustituciones en propiofenonas en las posiciones aromáticas y α -carbonílicas a la vez, empleando combinaciones de los complejos desarrollados. Finalmente, el sistema de α -aminación de cetonas podría ser usado en reacciones con otro tipo de nucleófilos, como arilaminas o compuestos azufrados.

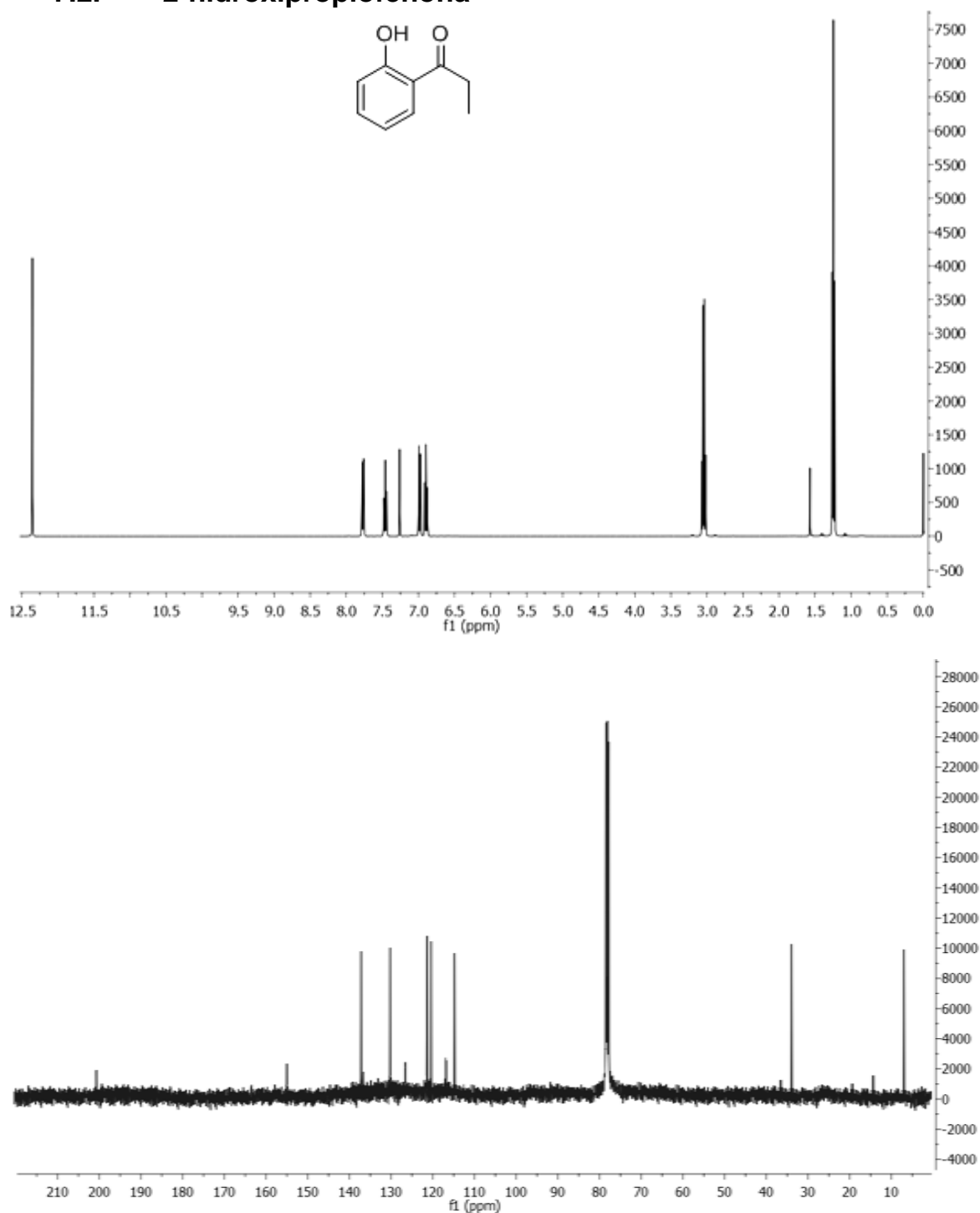
7. Anexo I: caracterización de compuestos orgánicos

7.1. Propiofenona



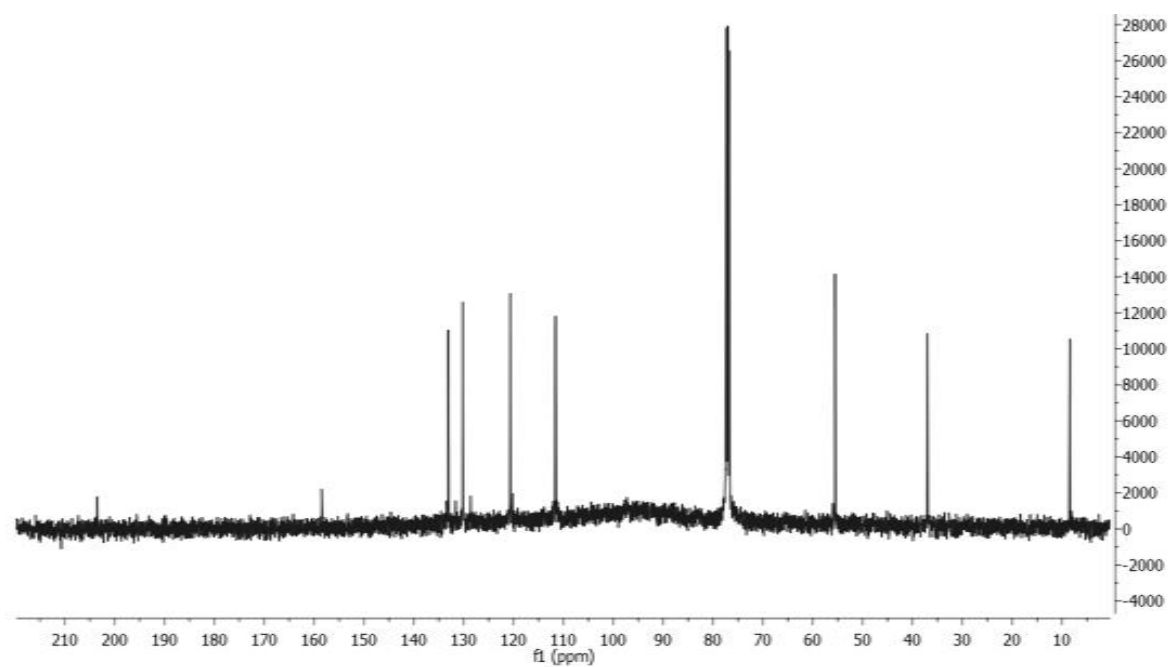
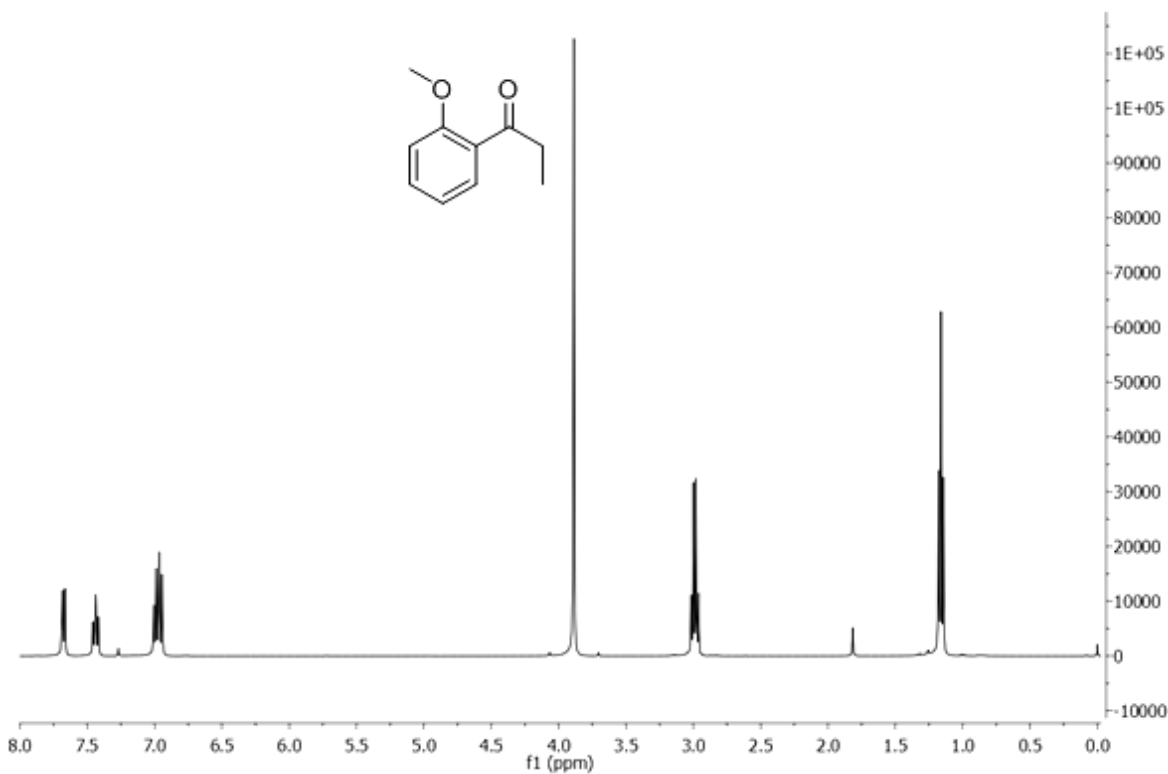
RMN¹H: 1,26 ppm (3H;t), 3,02 ppm (2H;c), 7,50 ppm (2H;m), 7,60 ppm (1H;m) y 7,96 (2H; m). RMN¹³C: 8,11 ppm, 31,72 ppm, 127,90 ppm, 128,55 ppm, 132,81 ppm, 136,82 ppm y 200,63 ppm. EM, m/z: 134 (M⁺), 105, 77 y 51.

7.2. 2-hidroxiopropiofenona



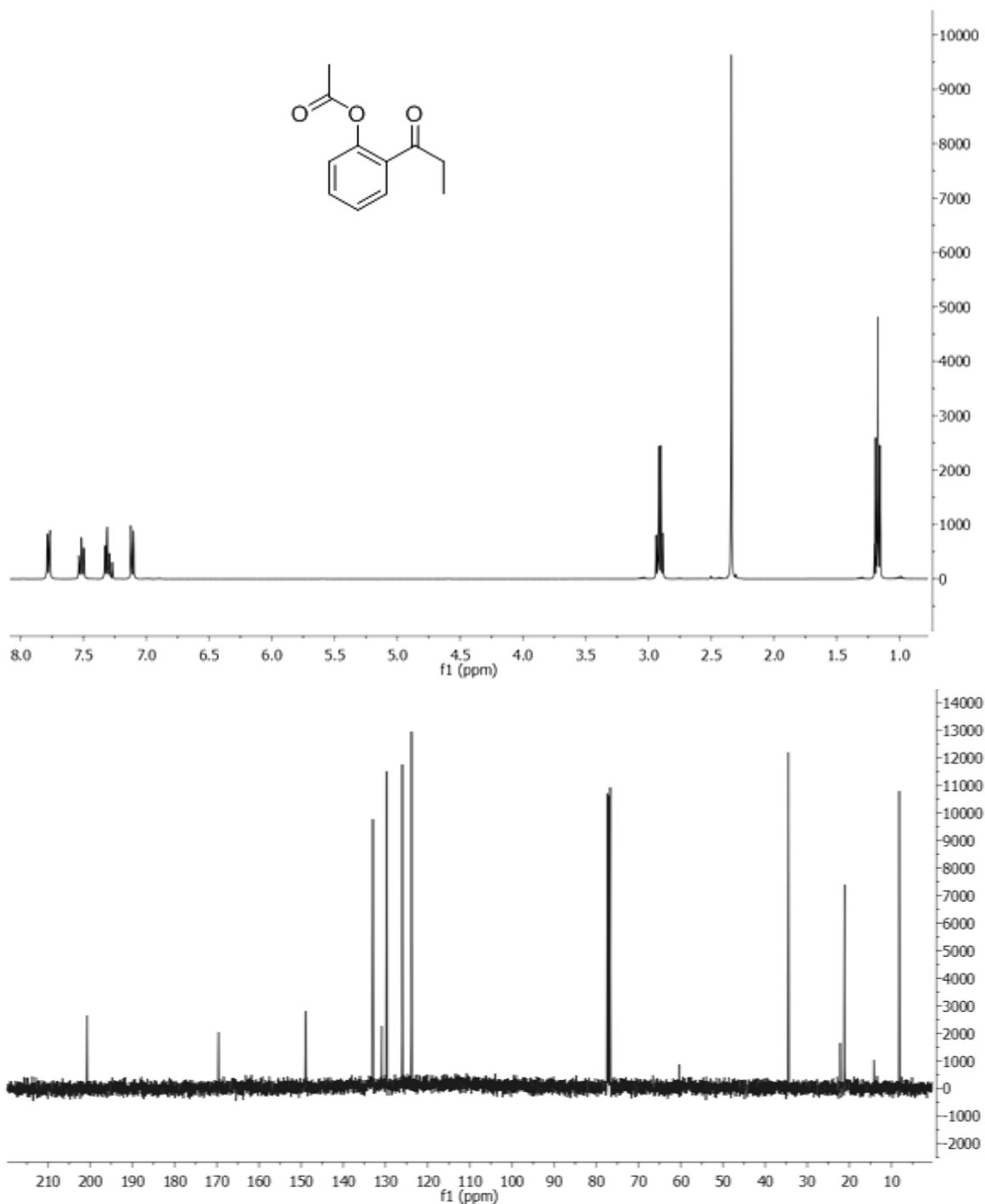
RMN¹H: 1,25 ppm (3H;t), 3,04 ppm (2H;c), 6,89 ppm (1H;m), 6,98 ppm (1H;m), 7,46 (1H; m), 7,77 (1H;m) y 12,35 (1H,s). RMN¹³C: 8,23 ppm, 32,01 ppm, 114,5 ppm, 120,31 ppm, 120,68 ppm, 129.92 ppm, 138,33 ppm, 156,24 ppm y 201,34 ppm. EM, m/z: 150 (M+), 121, 93 y 75.

7.3. 2-metoxipropiofenona



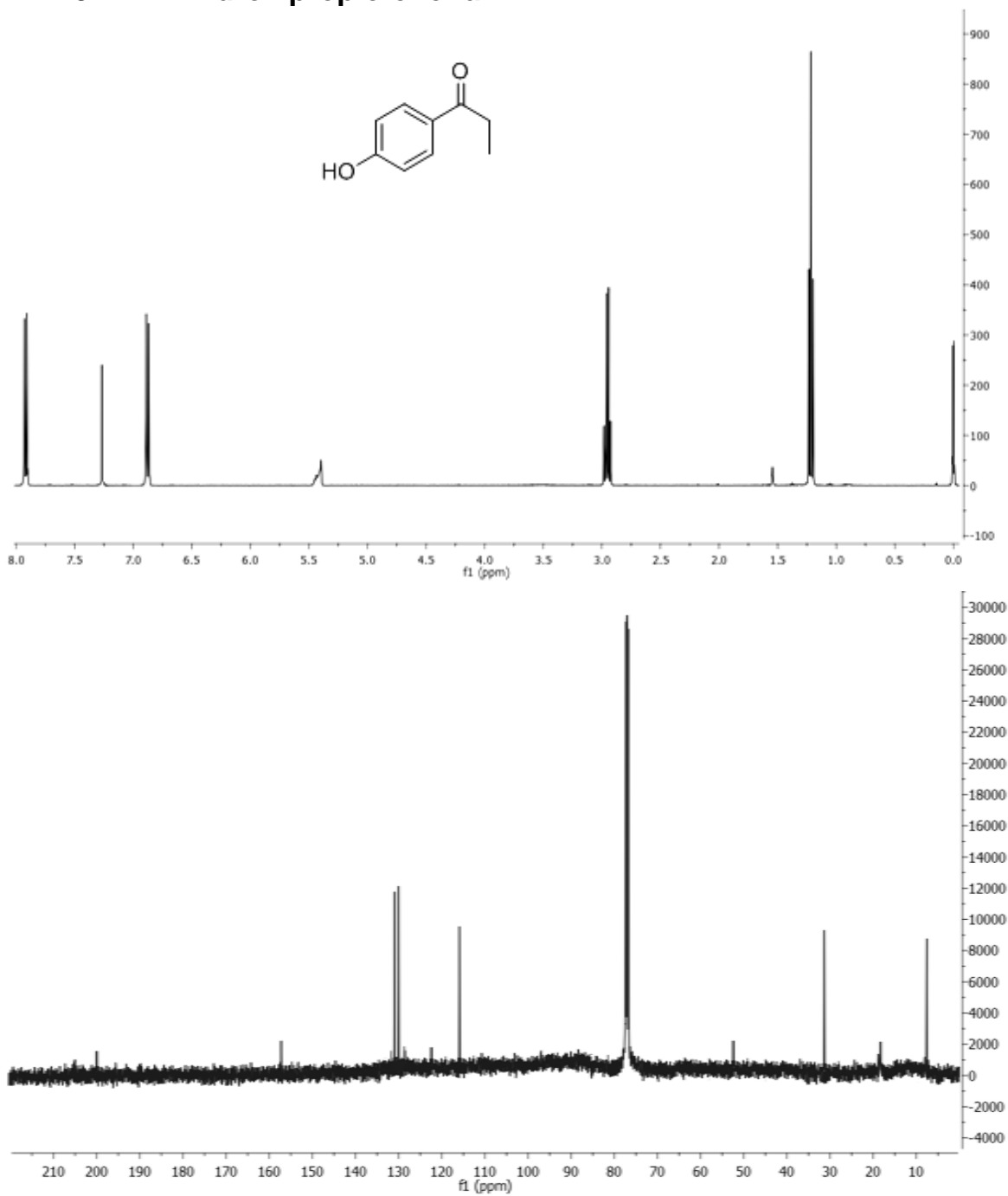
RMN¹H: 1,16 ppm (3H;t), 2,99 ppm (2H;c), 3,89 (3H;s), 6,98 ppm (2H;m), 7,44 ppm (1H;m) y 7,68 (1H;m). RMN¹³C: 8,42 ppm, 36,98 ppm, 55,47 ppm, 111,51 ppm, 120,59 ppm, 128,50 ppm, 130,15 ppm, 133,14 ppm, 158,46 ppm y 203,49 ppm. EM, m/z: 164 (M+), 135, 133, 107, 76 y 52.

7.4. 2-acetilpropiofenona



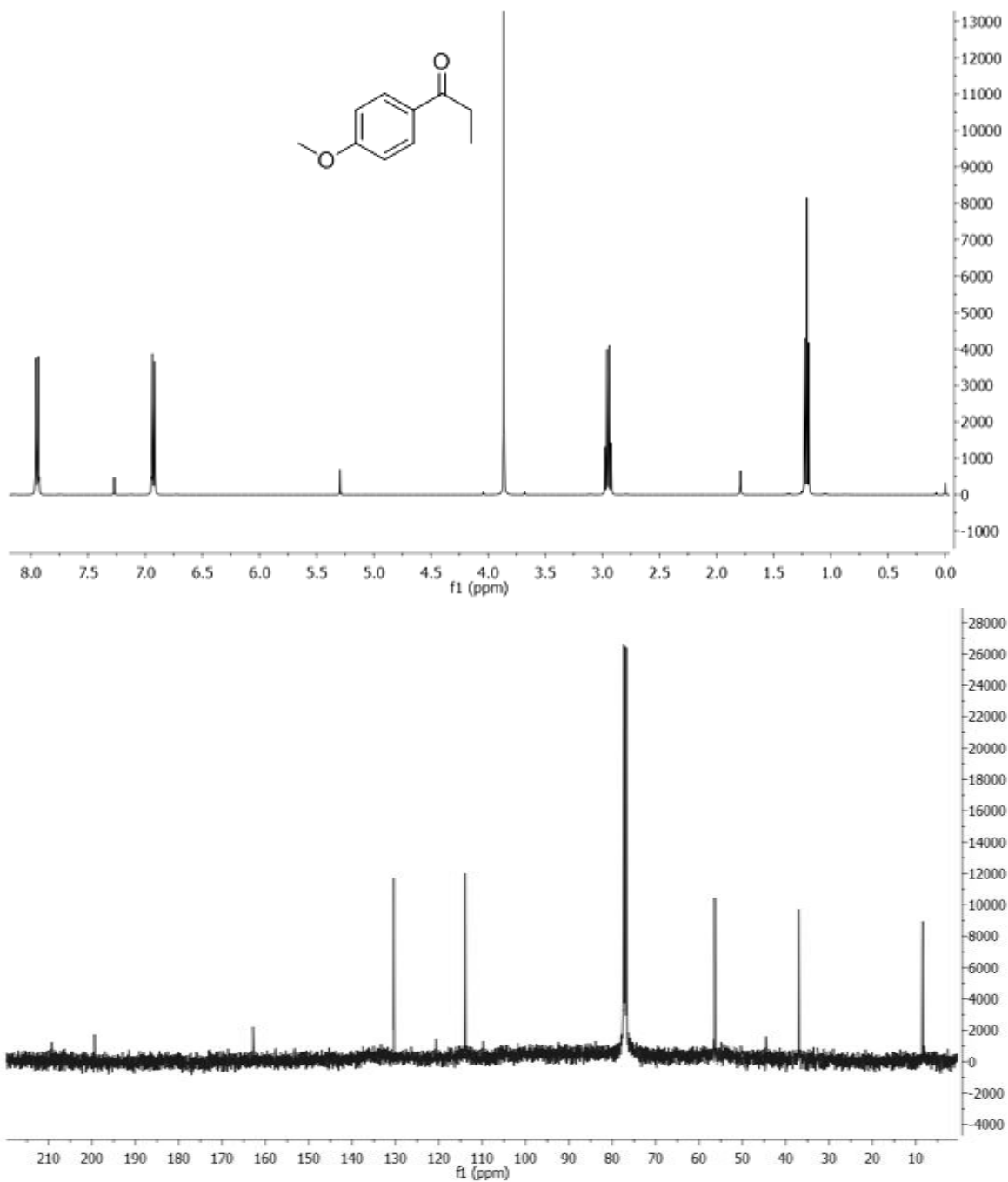
RMN¹H: 1,17 ppm (3H;t), 2,34 (3H;s), 2,91 ppm (2H;c), 7,11 ppm (1H;m), 7,31 ppm (1H;m), 7,52 (1H; m) y 7,78 (1H;m). RMN¹³C: 8,14 ppm, 21,11 ppm, 34,49 ppm, 123,83 ppm, 126,00 ppm, 129,67 ppm, 130,88 ppm, 133,00 ppm, 148,86 ppm, 169,54 ppm y 200,73 ppm. EM, m/z: 192 (M+), 163, 133, 104, 76 y 51.

7.5. 4-hidroxipropiofenona



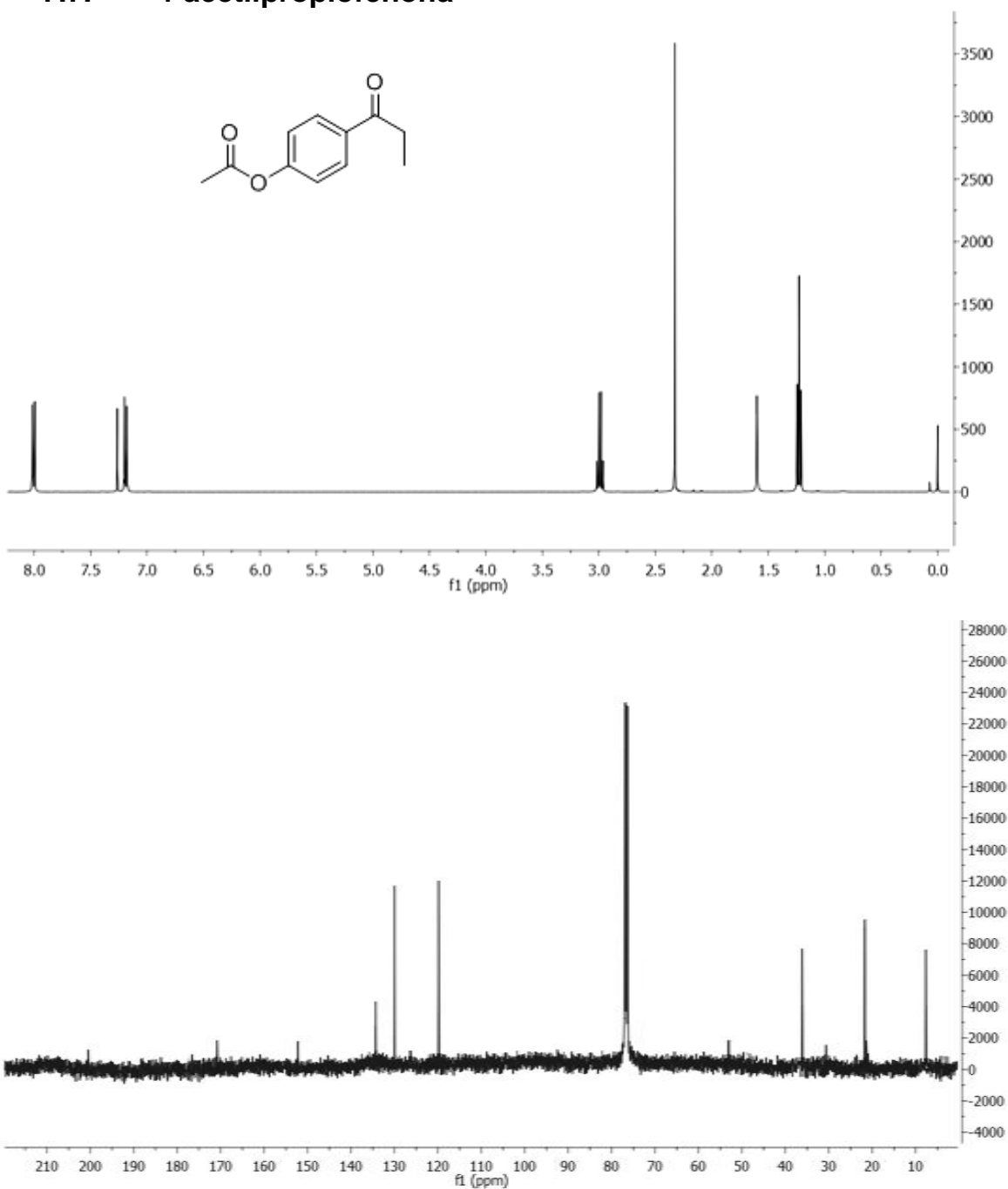
RMN¹H: 1,22 ppm (3H;t), 2,95 ppm (2H;c), 5,40 ppm (1H;s), 6,88 ppm (2H;m) y 7,92 (2H; m). RMN¹³C: 8,51 ppm, 31,42 ppm, 115,30 ppm, 130,20 ppm, 130,68 ppm, 159,97 ppm, 200,01 ppm. EM, m/z: 150 (M+), 121, 93 y 75.

7.6. 4-metoxipropiofenona

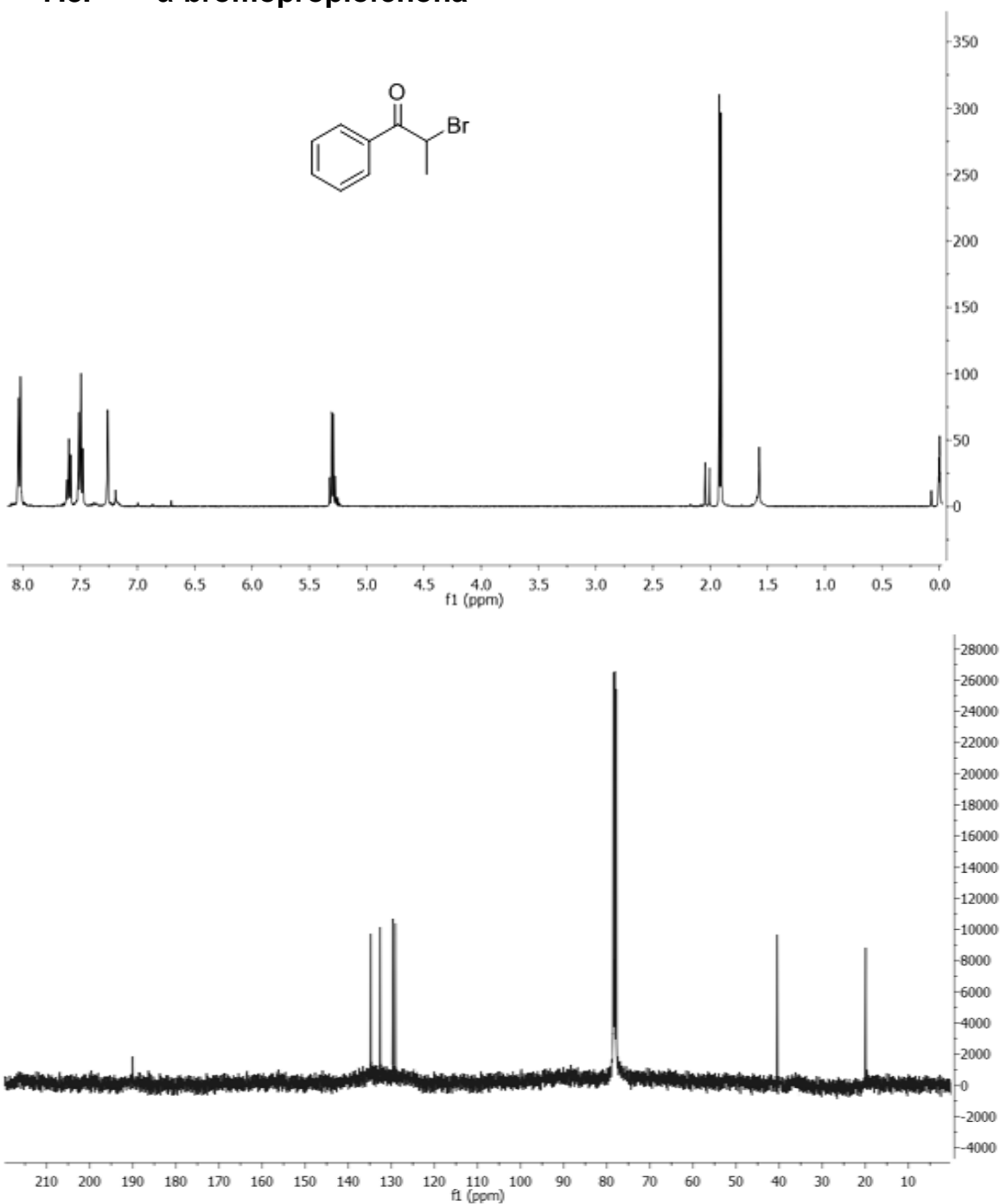


RMN ^1H : 1,21 ppm (3H;t), 2,95 ppm (2H;c), 3,86 ppm (3H;s), 6,93 ppm (2H;m) y 7,95 (2H; m). RMN ^{13}C : 8,46 ppm, 31,43 ppm, 55,46 ppm, 113,70 ppm, 130,03 ppm, 130,33 ppm, 163,30 ppm y 199,55 ppm. EM, m/z: 164 (M+), 135, 133, 107, 76 y 52.

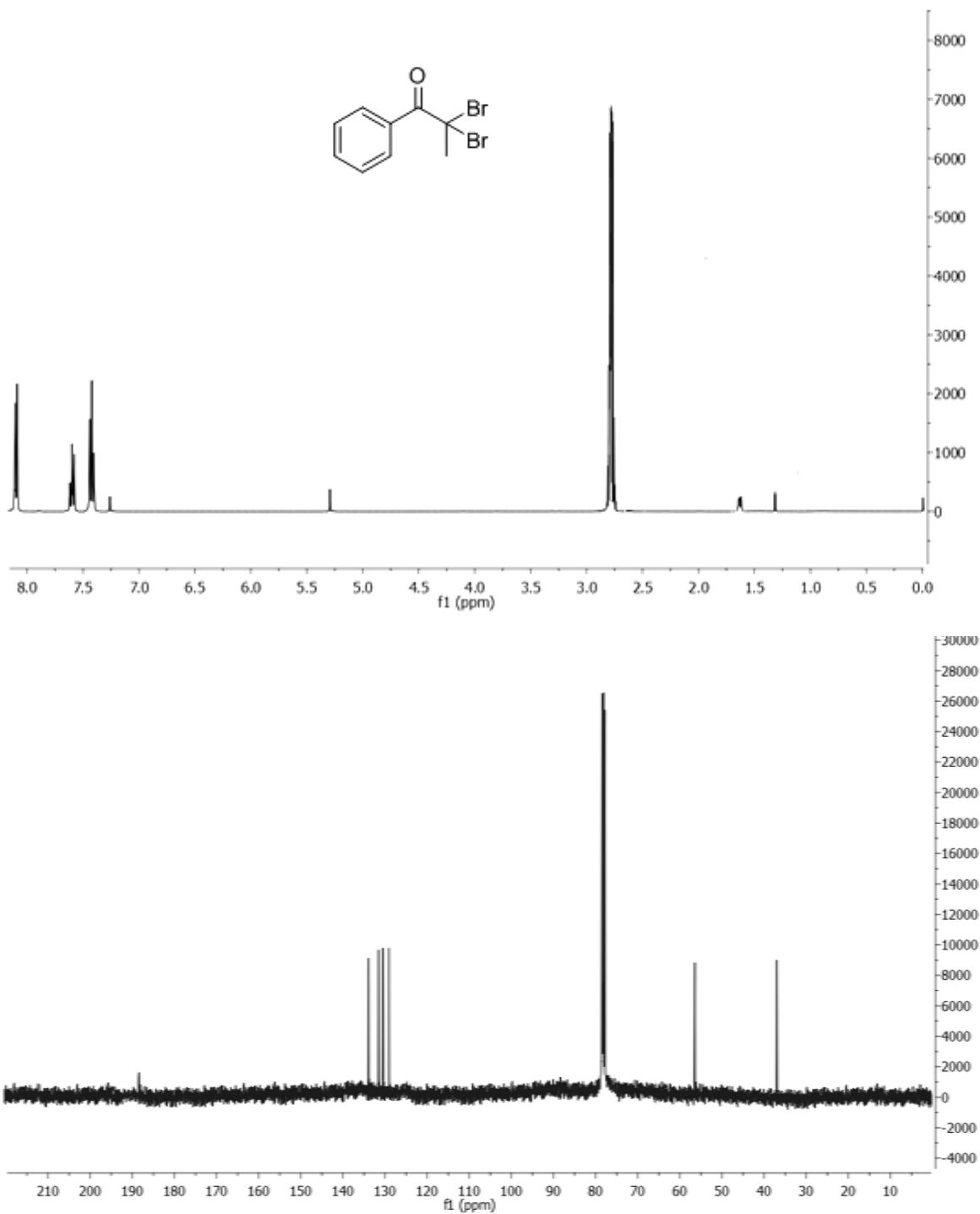
7.7. 4-acetilpropiofenona



RMN¹H: 1,23 ppm (3H;t), 2,33 ppm (3H;s), 2,99 ppm (2H;c), 7,19 ppm (2H;m) y 8,00 (2H; m). RMN¹³C: 8,51 ppm, 21,10 ppm, 35,54 ppm, 120,05 ppm, 129,25 ppm, 133,81 ppm, 156,40 ppm, 170,01 ppm y 200,14 ppm. EM, m/z: 192 (M+), 163, 133, 104, 76 y 51.

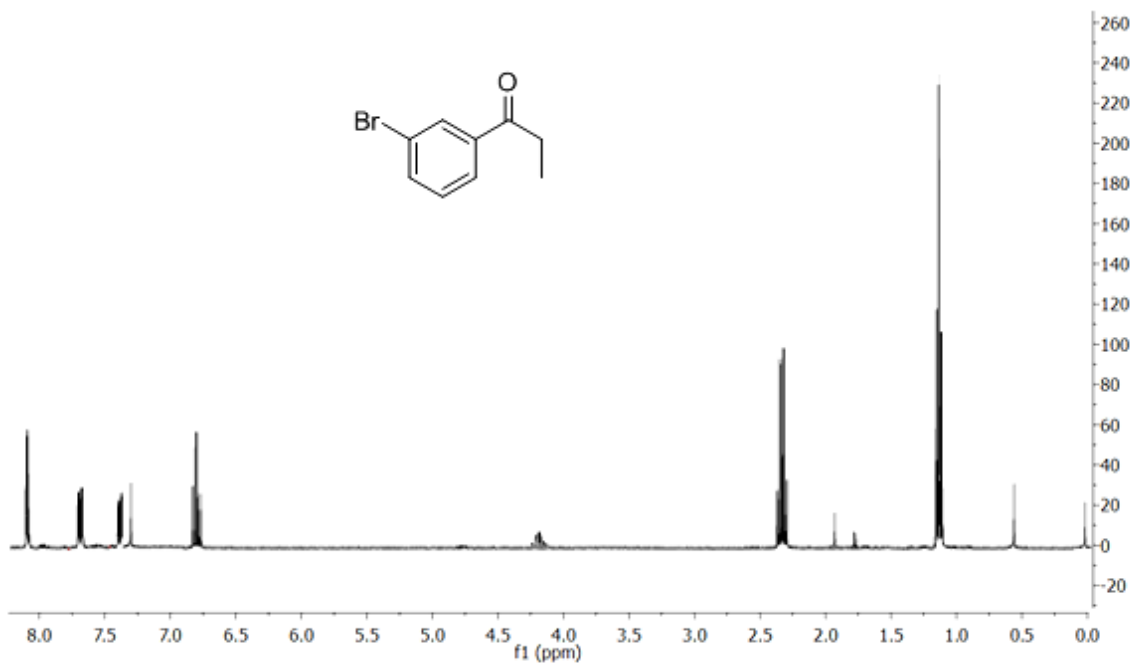
7.8. α -bromopropiofenona

RMN ^1H : 1,91 ppm (3H;d), 5,30 ppm (1H;c), 7,49 ppm (2H;m), 7,60 ppm (1H;m) y 8,03 (2H; m). RMN ^{13}C : 20,15 ppm, 41,18 ppm, 128,78 ppm, 129,01 ppm, 133,75 ppm, 134,55 ppm y 190,37 ppm. EM, m/z: 214 (M+2), 212 (M+), 105, 77 y 51.

7.9. α -dibromopropiofenona

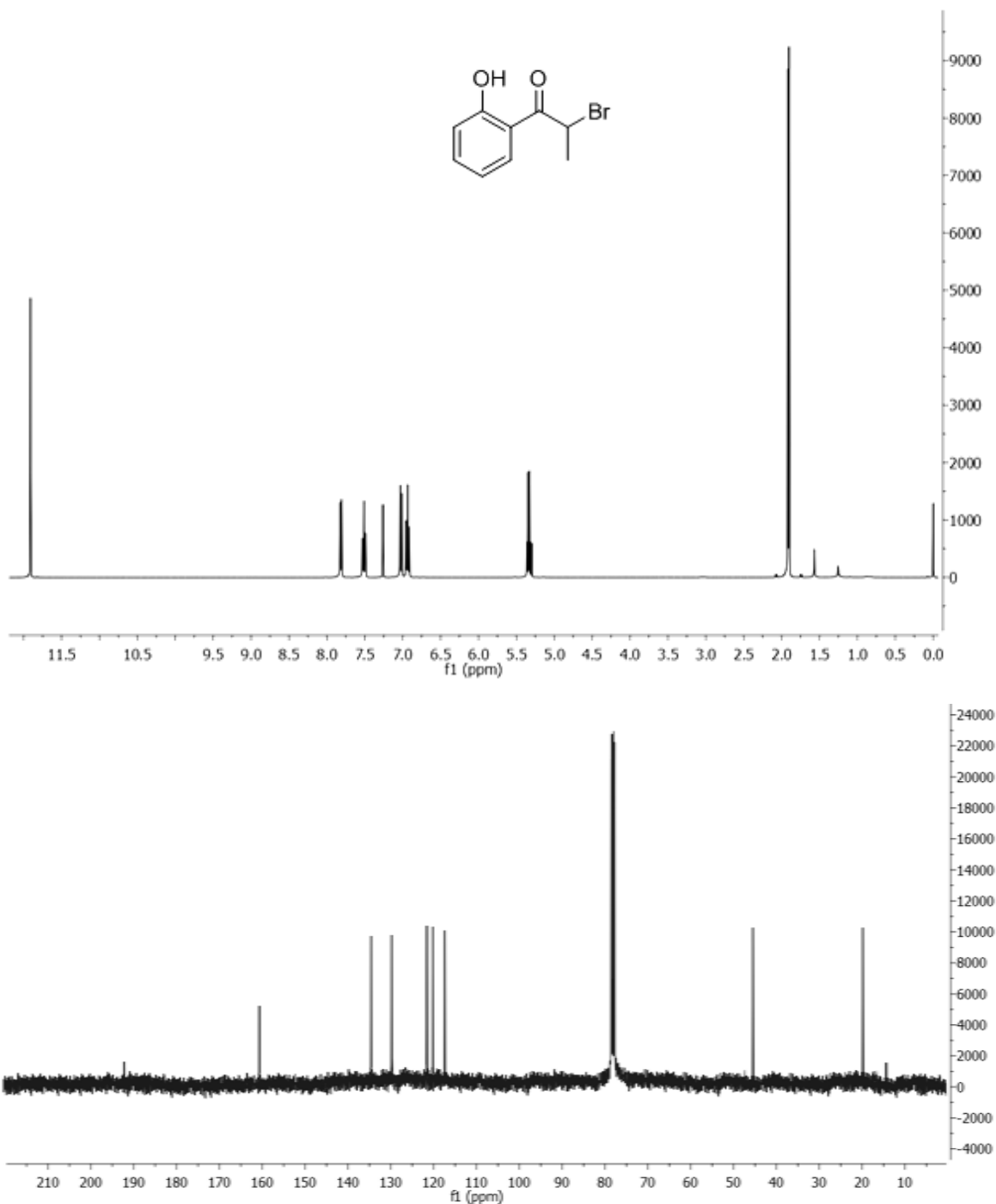
RMN ^1H : 1,91 ppm (3H;d), 5,30 ppm (1H;c), 7,49 ppm (2H;m), 7,60 ppm (1H;m) y 8,03 (2H; m). RMN ^{13}C : 37,92 ppm, 58,12 ppm, 128,10 ppm, 131,53 ppm, 132,22 ppm, 133,68 ppm y 188,57 ppm. EM, m/z: 294 (M+4), 292 (M+2), 290 (M+), 105, 77 y 51.

7.10. 3-bromopropiofenona

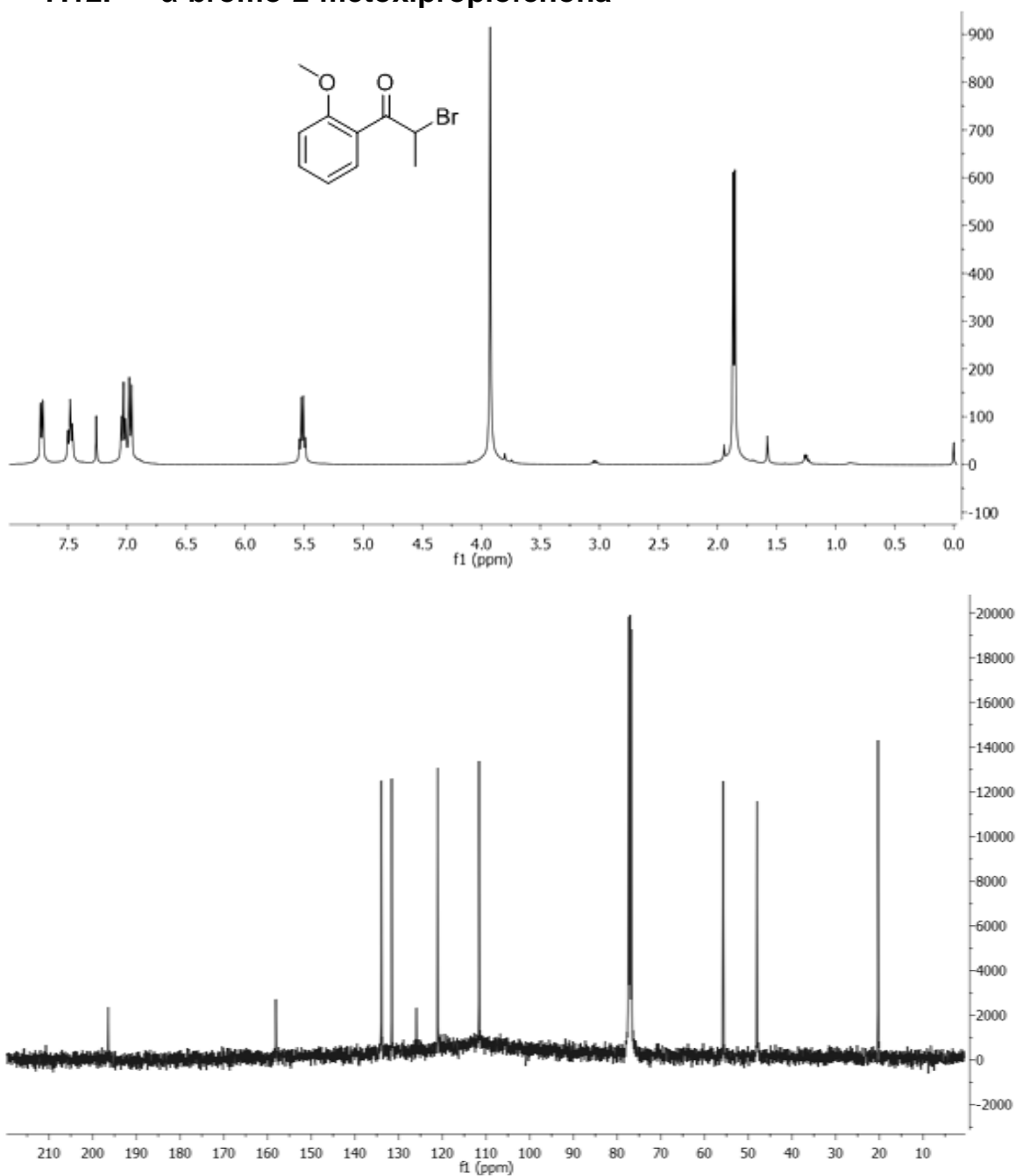


RMN¹H: 1,12 ppm (3H;t), 2,55 ppm (2H;c), 6,75 ppm (1H;m), 7,32 ppm (1H;m), 7,64 ppm (1H;m) y 8,09 ppm (1H;m).

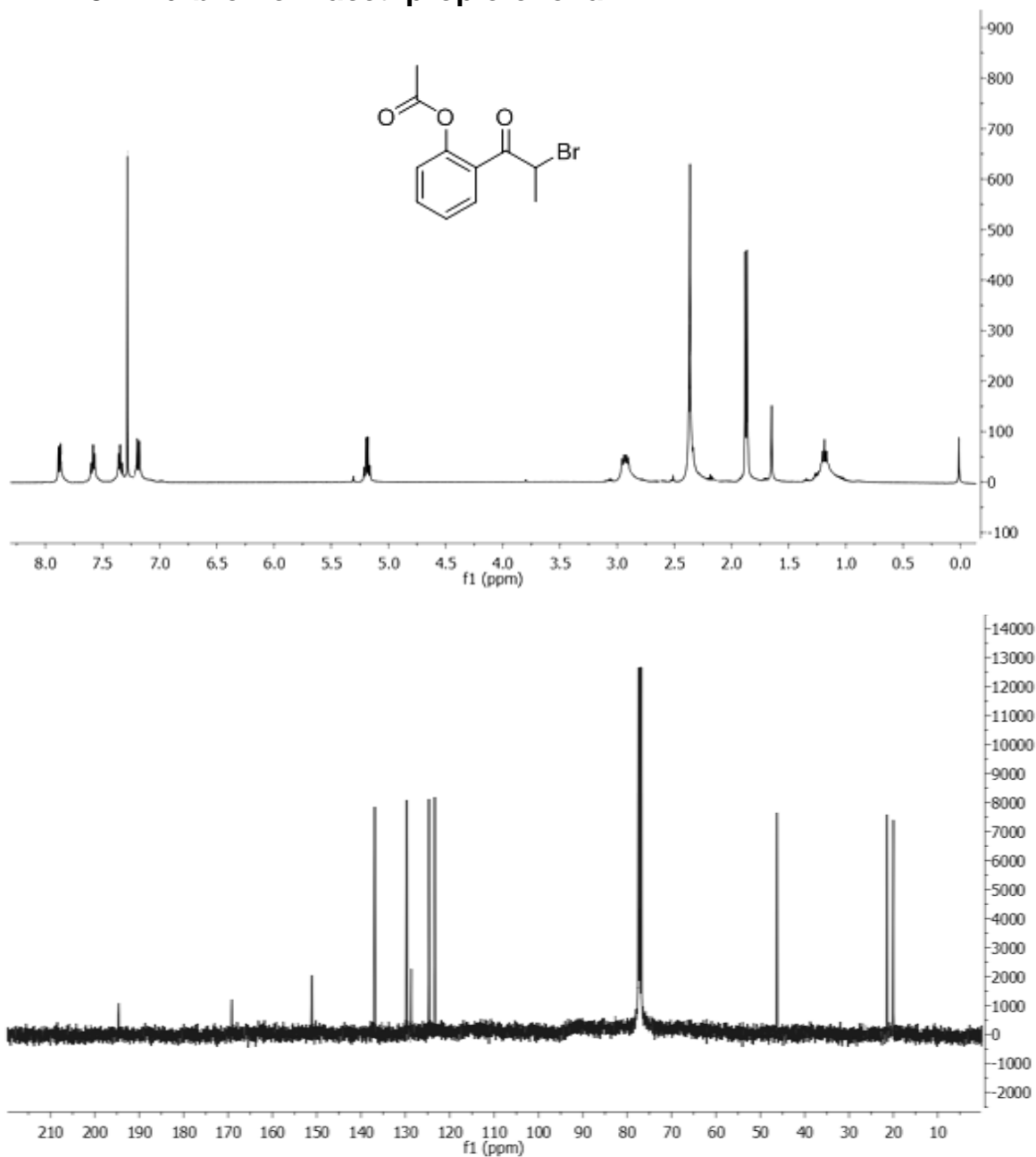
EM, m/z: 214 (M+2), 212 (M+), 185, 183, 157, 155 y 76.

7.11. α -bromo-2-hidroxiopropiofenona

RMN ^1H : 1,91 ppm (3H;d), 5,34 ppm (1H;c), 6,93 ppm (1H;m), 7,02 ppm (1H;m), 7,51 (1H; m), 7,81 (1H;m) y 11,91 (1H,s). RMN ^{13}C : 20,41 ppm, 48,03 ppm, 117,61 ppm, 119,78 ppm, 121,14 ppm, 129,55 ppm, 135,53 ppm, 161,59 ppm y 191,29 ppm. EM, m/z: 230 (M+2), 228 (M+), 121, 93 y 65.

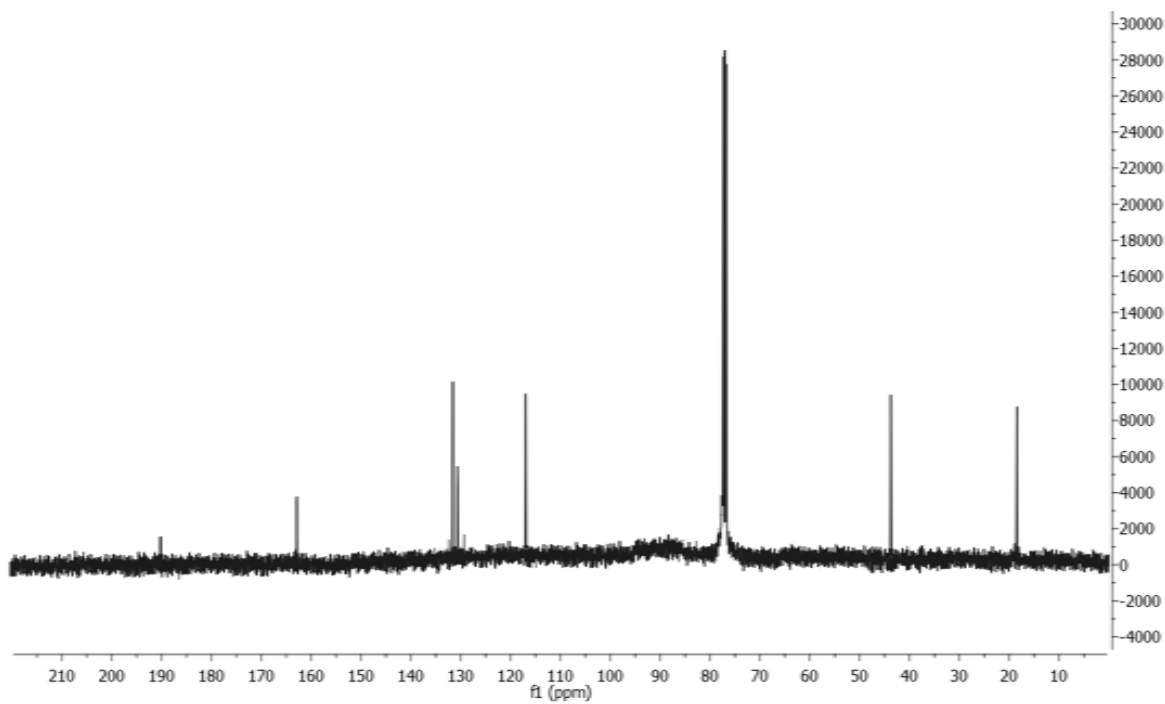
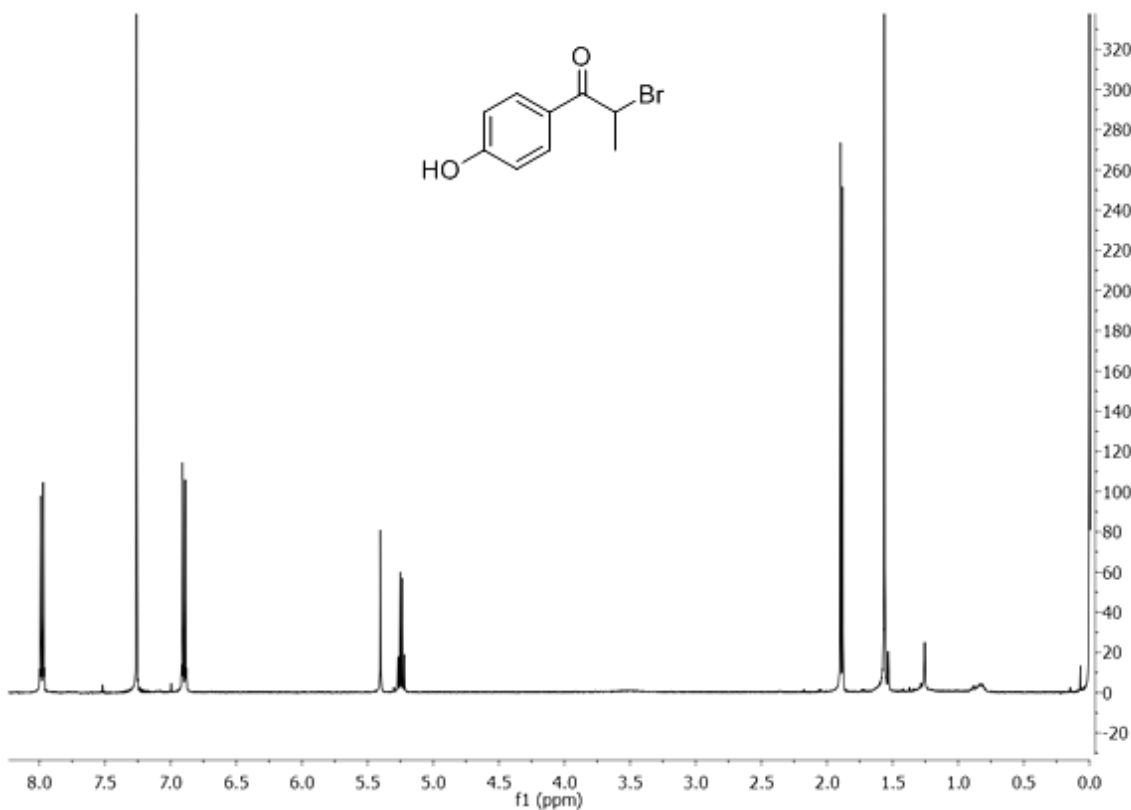
7.12. α -bromo-2-metoxipropiofenona

RMN ^1H : 1,86 ppm (3H;d), 3,93 ppm (3H;s), 5,51 ppm (1H;c), 6,97 ppm (1H;m), 7,03 (1H; m), 7,48 (1H;m) y 7,72 (1H,m). RMN ^{13}C : 20,28 ppm, 47,98 ppm, 55,74 ppm, 111,56 ppm, 121,03 ppm, 121,03 ppm, 125,87 ppm, 131,54 ppm, 133,92 ppm, 158,05 ppm y 196,44 ppm. EM, m/z: 242 (M+2), 240 (M+), 135, 107 y 75.

7.13. α -bromo-2-acetilpropiofenona

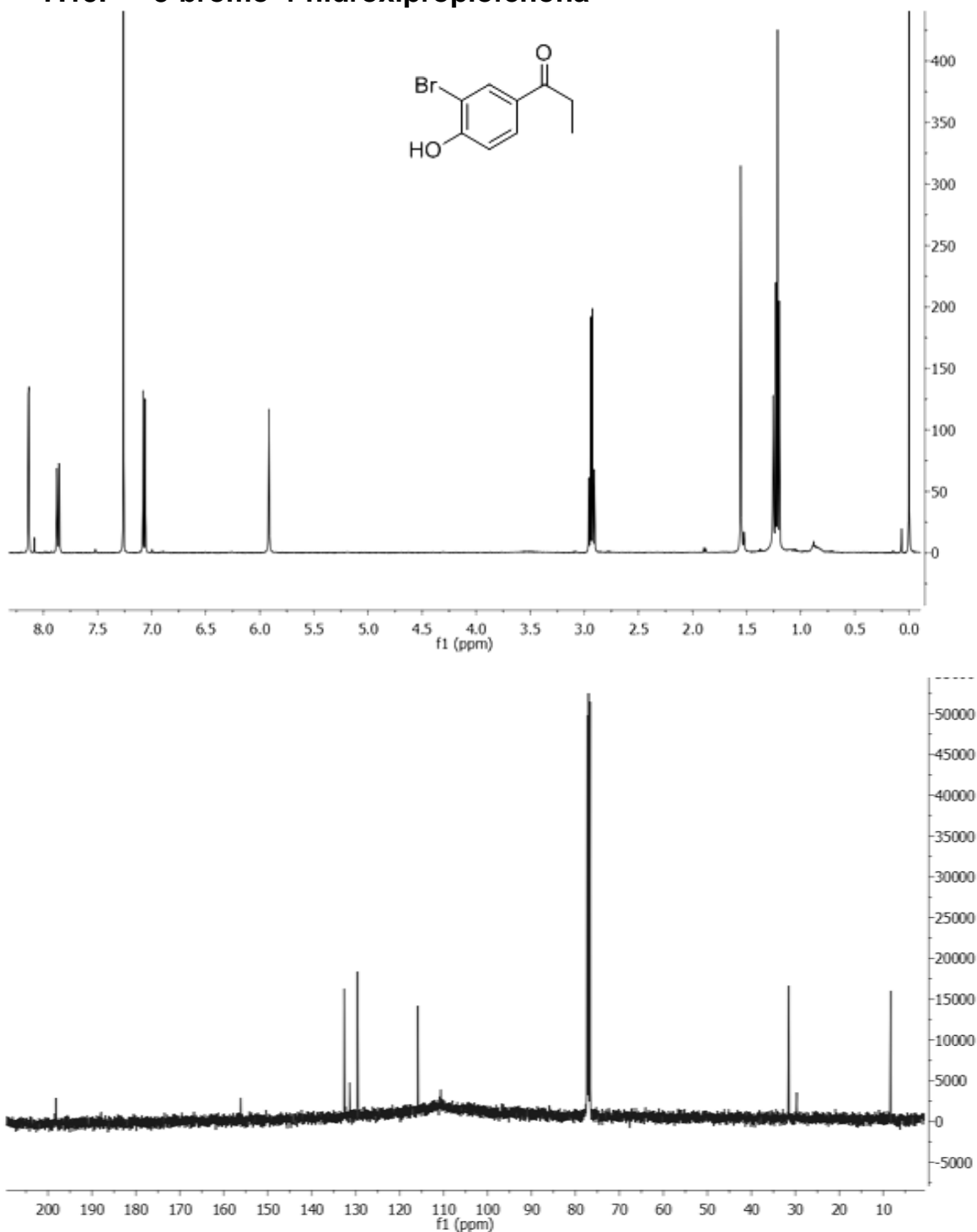
RMN ^1H : 1,86 ppm (3H;d), 2,35 ppm (3H;s), 5,17 ppm (1H;c), 7,17 ppm (1H;m), 7,35 (1H; m), 7,58 (1H;m) y 7,85 (1H,m). RMN ^{13}C : 19,15 ppm, 20,89 ppm, 47,03 ppm, 123,44 ppm, 125,08 ppm, 128,10 ppm, 129,77 ppm, 134,53 ppm, 151,87 ppm, 169,89 ppm y 194,30 ppm. EM, m/z: 272 (M+2), 270(M+), 163, 133, 104, 76 y 51.

7.14. α -bromo-4-hidroxiopropiofenona

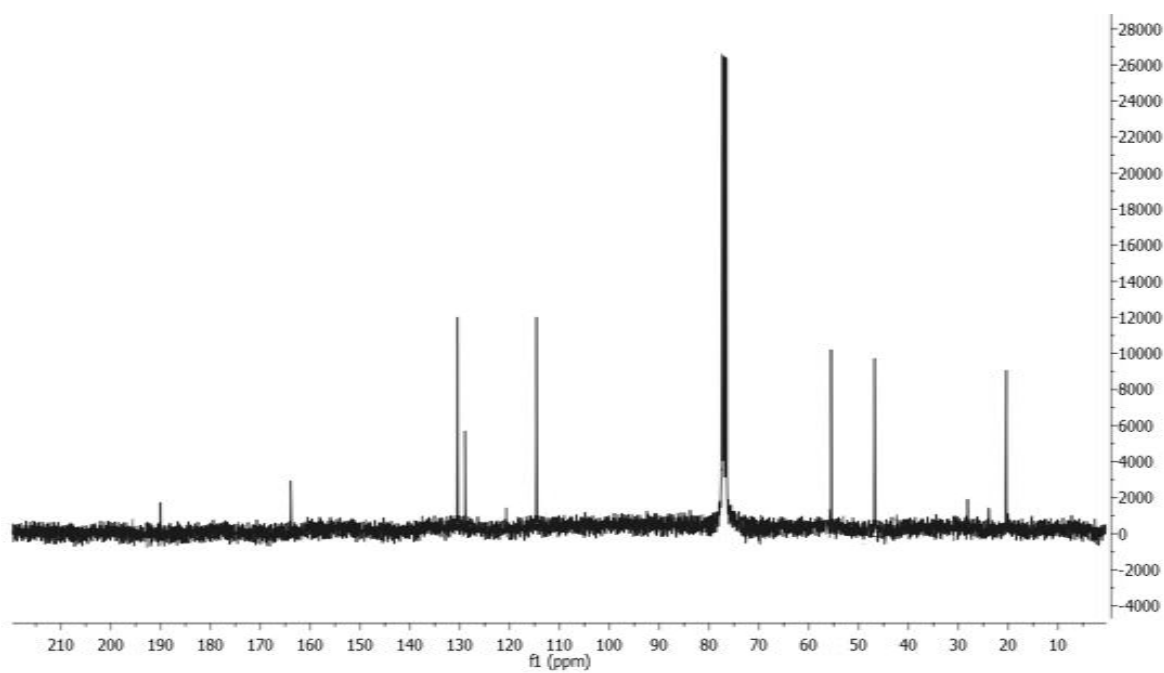
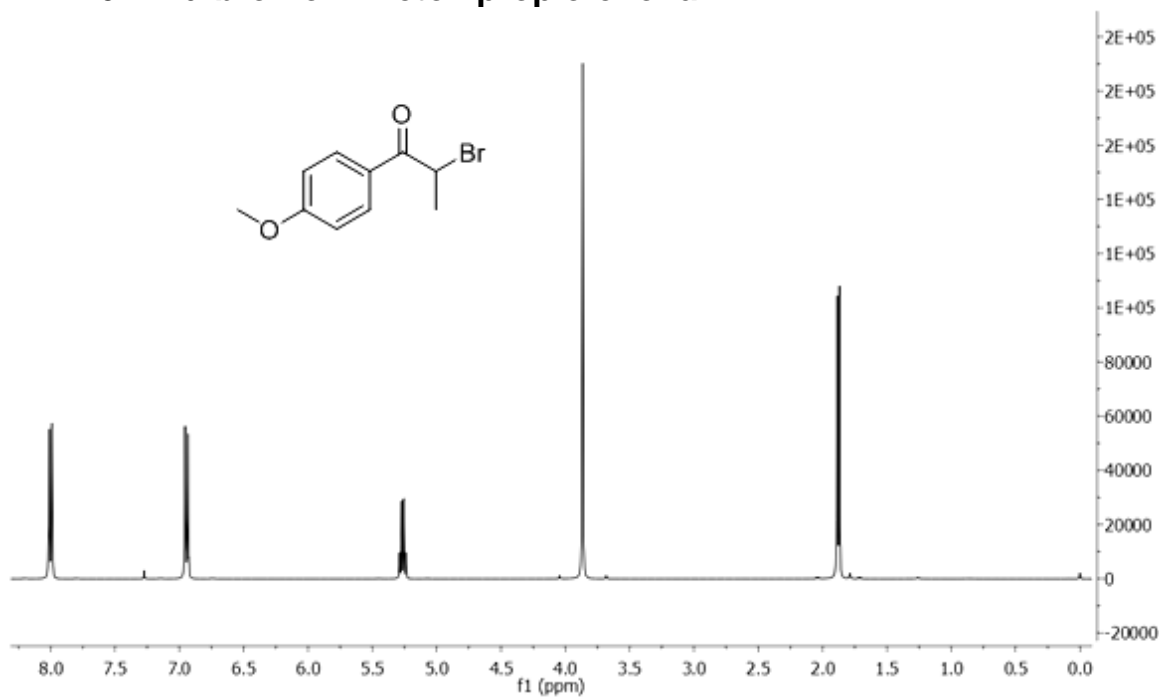


RMN¹H: 1,89 ppm (3H;d), 5,25 ppm (1H;c), 5,40 ppm (1H;s), 6,90 ppm (2H;m) y 7,98 (2H; m). RMN¹³C: 19,89 ppm, 44,97 ppm, 117,12 ppm, 129, 47 ppm, 131,03 ppm, 163,04 ppm y 190,66 ppm. EM, m/z: 230 (M+2), 228 (M+), 121 (pico base), 93 y 65.

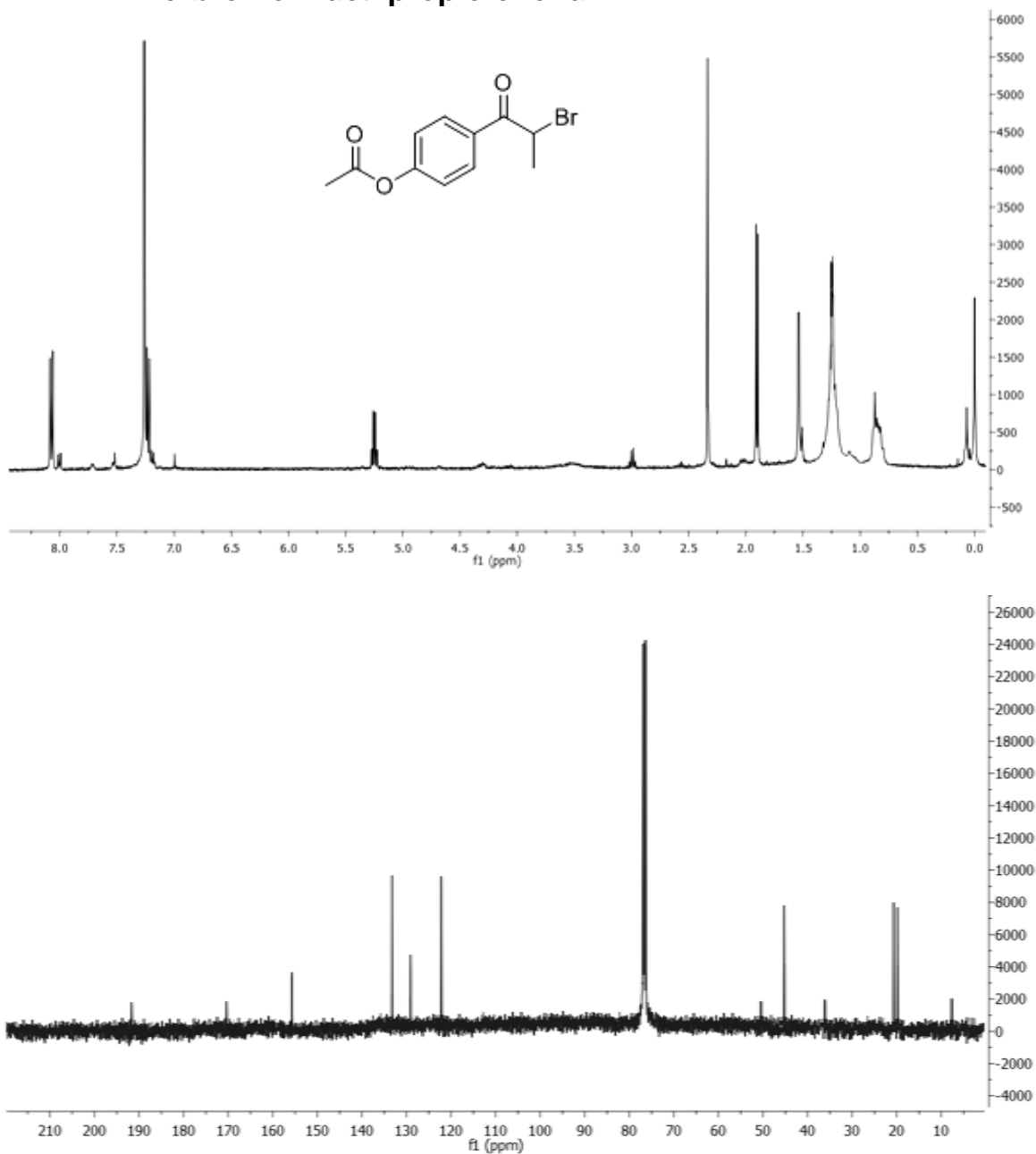
7.15. 3-bromo-4-hidroxiacetofenona



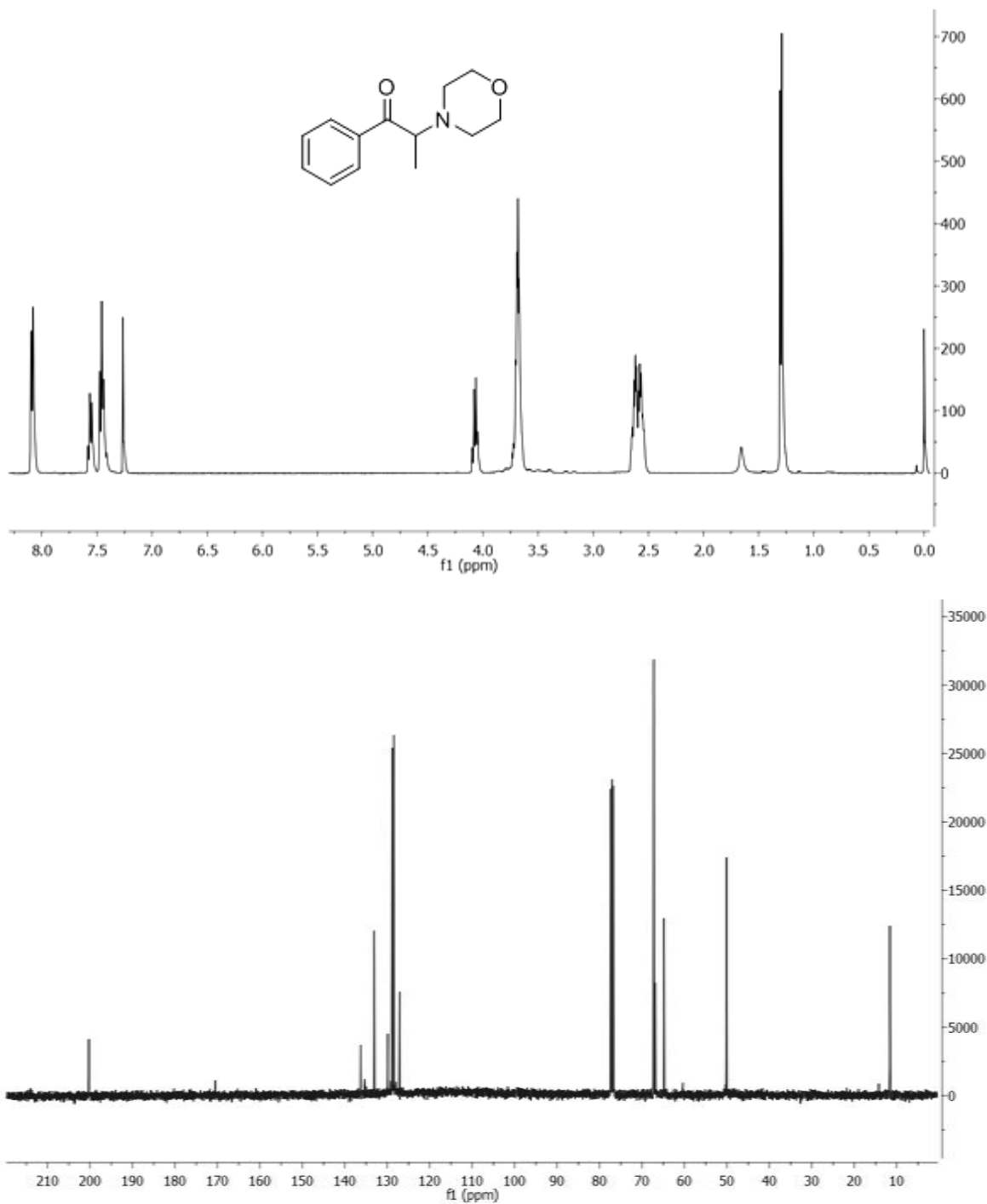
RMN ^1H : 1,21 ppm (3H;t), 2,93 ppm (2H;c), 5,92 ppm (1H;s), 7,07 ppm (1H;m), 7,86 ppm (1H;m) y 8,13 (1H; m). RMN ^{13}C : 8,28 ppm, 31,47 ppm, 110,60 ppm, 115,84 ppm, 129,58 ppm, 131,36 ppm, 132,59 ppm, 156,11 ppm y 198,17 ppm. EM, m/z: 230 (M+2), 228 (M+), 201 (pico base), 199, 121, 92 y 63.

7.16. α -bromo-4-metoxipropiofenona

RMN¹H: 1,88 ppm (3H;t), 3,86 ppm (3H;s), 5,26 ppm (1H;c), 6,95 ppm (2H;m) y 8,00 (2H; m). RMN¹³C: 21,45 ppm, 48,67 ppm, 56,46 ppm, 115,02 ppm, 129,38 ppm, 131,14 ppm, 164,03 ppm y 190,15 ppm. EM, m/z: 242 (M+2), 240 (M+), 135, 107 y 75.

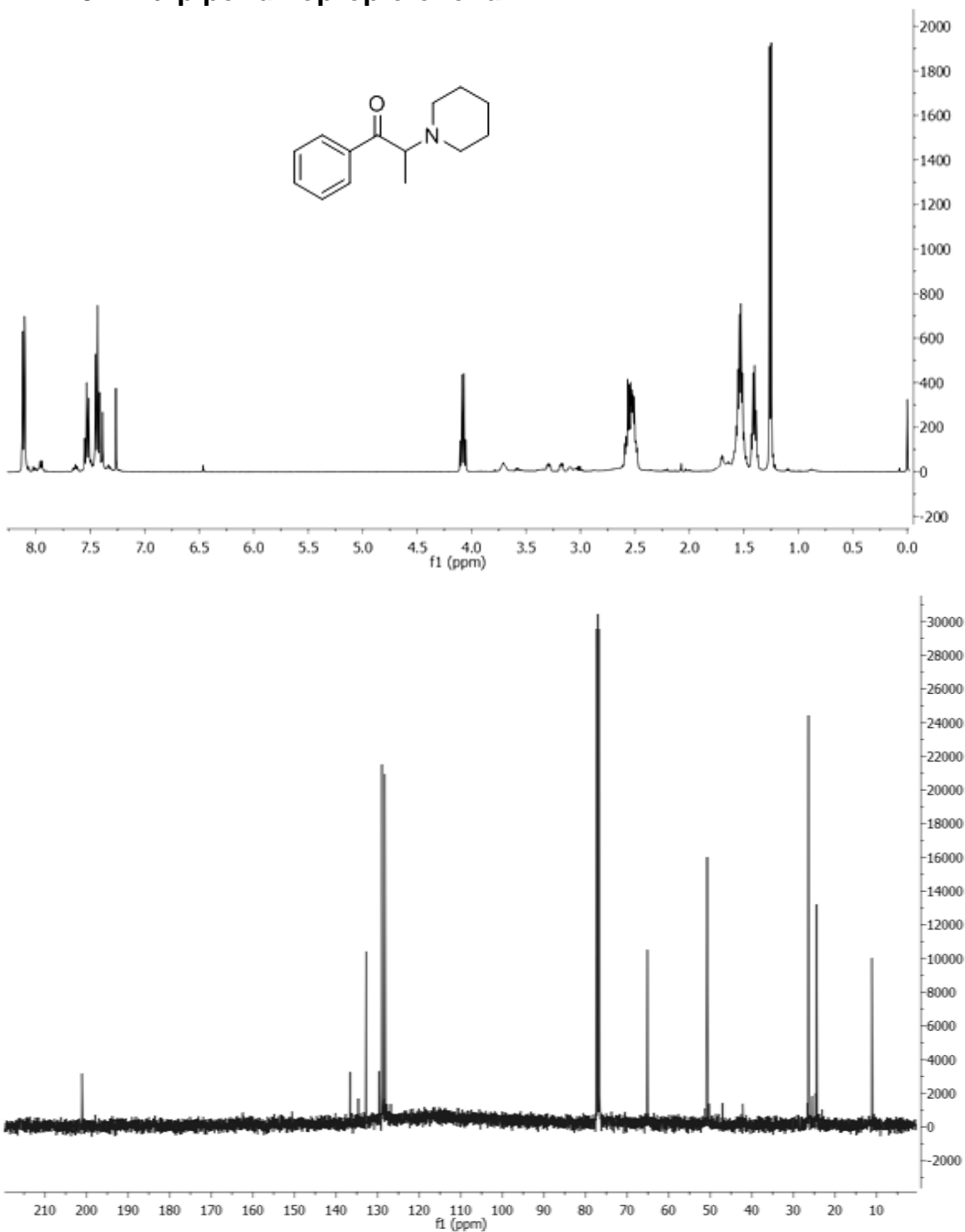
7.17. α -bromo-4-actilpropiofenona

RMN ^1H : 1,91 ppm (3H;d), 2,34 ppm (3H;s), 5,25 ppm (1H;c), 7,23 ppm (2H;m) y 8,07 (2H; m). RMN ^{13}C : 19,55 ppm, 21,68 ppm, 46,75 ppm, 122,12 ppm, 129, 26 ppm, 135,04 ppm, 156, 32 ppm, 170,05 ppm y 191,45 ppm. EM, m/z: 272 (M+2), 270(M+), 213, 211, 163, 133, 104, 76 y 51.

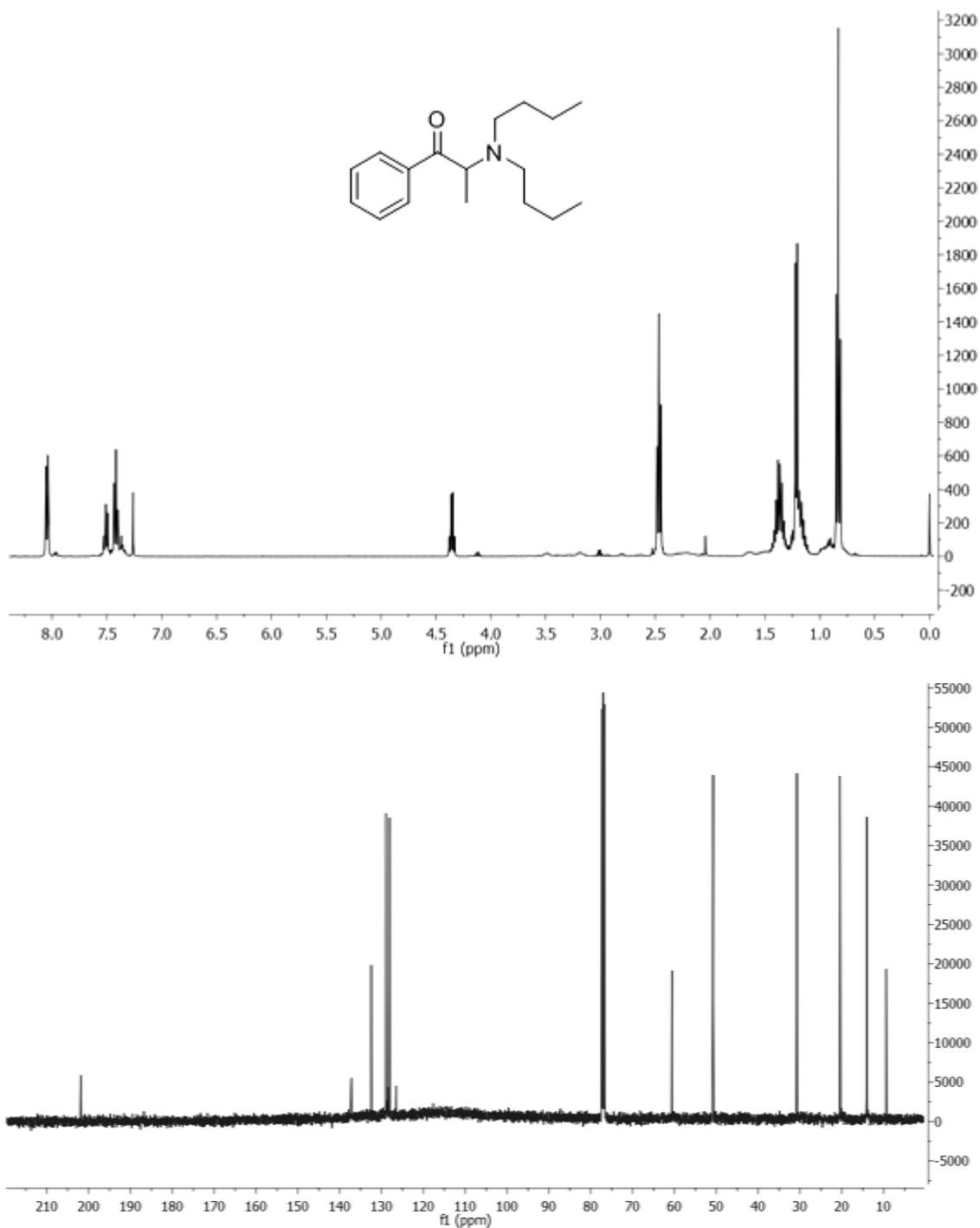
7.18. α -morfolinopropiofenona

RMN ^1H : 1,30 ppm (3H;d), 2,61 ppm (4H;m), 3,69 ppm (4H;m), 4,07 ppm (1H;c), 7,46 (2H; m), 7,56 (1H;m) y 8,08 (2H;m). RMN ^{13}C : 11,60 ppm, 50,07 ppm, 64,80 ppm, 67,17 ppm, 128,43 ppm, 128,79 ppm, 133,03 ppm, 136,23 ppm y 200,22 ppm. EM, m/z: 219 (M+), 133, 114, 105, 86, 77 y 51.

7.19. α -piperidinopropiofenona

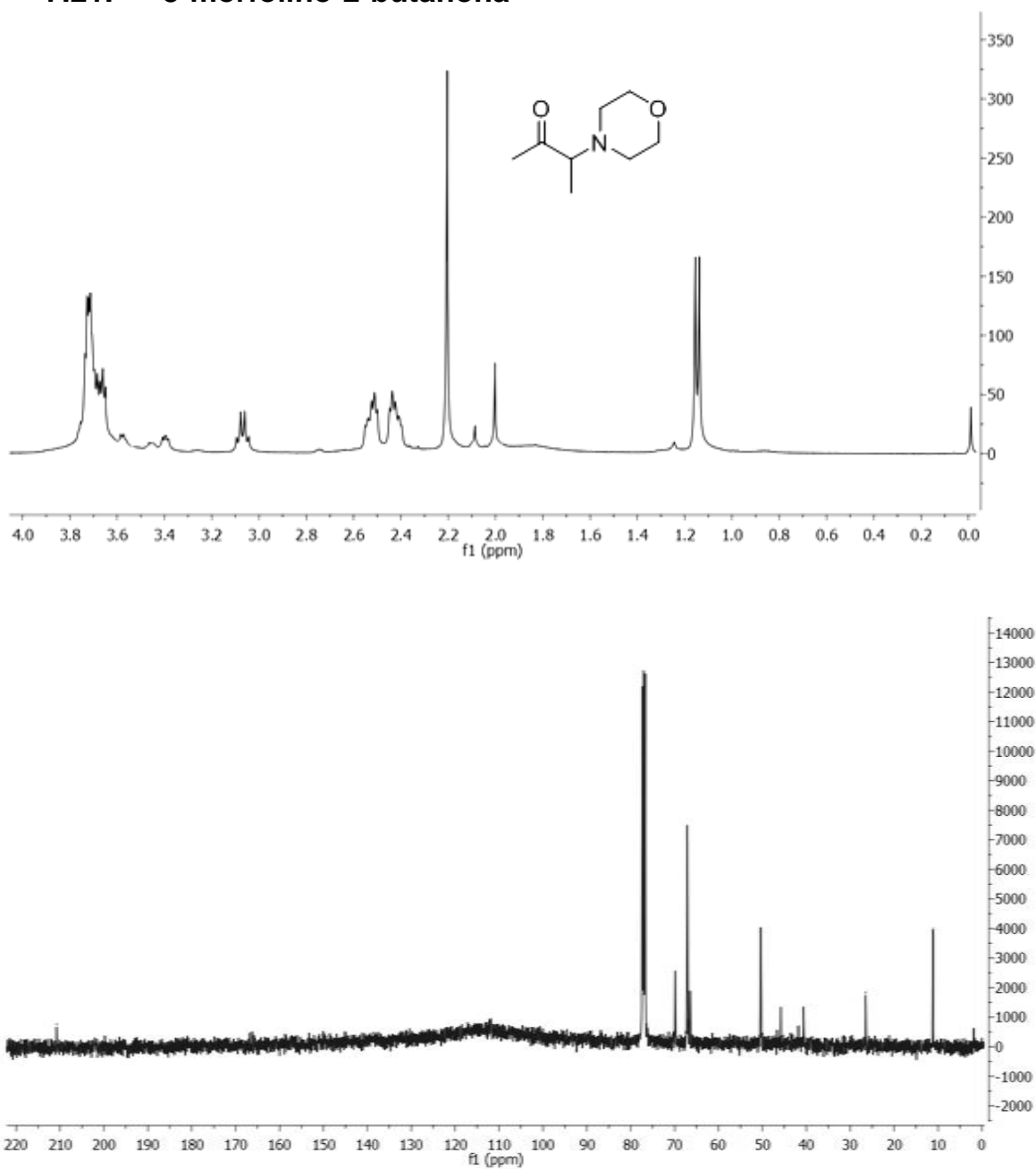


RMN ^1H : 1,36 ppm (3H;d), 1,41 ppm (2H;m), 1,53 ppm (4H;m), 2,54 ppm (4H;m), 4,08 (1H; c), 7,43 (2H;m), 7,53 (1H;m) y 8,11 (2H;m). RMN ^{13}C : 11,11 ppm, 24,41 ppm, 26,32 ppm, 50,74 ppm, 65,17 ppm, 128,24 ppm, 128,90 ppm, 132,71 ppm, 136,61 ppm y 201,04 ppm. EM, m/z: 217 (M+), 140, 133, 112, 105, 84, 77 y 51.

7.20. α -di-n-butilaminopropiofenona

RMN ^1H : 0,83 ppm (6H;t), 1,18 ppm (4H;m), 1,22 ppm (2H;d), 1,36 ppm (4H;m), 2,47 (4H; t), 4,36 ppm (1H;c), 7,42 (2H;m), 7,50 (1H;m) y 8,04 (2H;m). RMN ^{13}C : 9,36 ppm, 14,00 ppm, 20,44 ppm, 30,75 ppm, 50,75 ppm, 60,56 ppm, 128,06 ppm, 128,88 ppm, 132,39 ppm, 137,14 ppm y 201,85 ppm. EM, m/z: 261 (M $^+$), 133, 128, 105, 77, 57, 51, 43 y 29.

7.21. 3-morfolino-2-butanona



RMN ^1H : 1,15 ppm (3H;d), 2,20 ppm (3H;s), 2,48 ppm (4H;m), 3,07 ppm (1H;c) y 3,72 (4H; m). RMN ^{13}C : 1,13 ppm, 26,49 ppm, 50,35 ppm, 67,10 ppm, 69,90 ppm y 210,75 ppm. EM, m/z: 157 (M+), 114, 105, 89, 71 y 43.

8. Anexo II: cálculo de *métricas de la Química Verde*

Se muestra un ejemplo del cálculo de las *métricas de la Química Verde* para casa sistema de reacción descrito en los Capítulos II, III y IV. El resto de los cálculos se realizó con tablas en Origin Pro 8.6 variando los valores de rendimientos, masas de reactivos, solventes y catalizadores y pesos moleculares propios de cada experimento. Para los valores de *ES* se utilizó la tabla de puntos de penalidad de Aken y col.¹ y la asignación de valores para la confección de la *GS* se usó las tablas detalladas en el trabajo de Machado y col.² Estas tablas se encuentran al final del anexo. El resto de las ecuaciones para el cálculo de *%RME*, *MI*, *%AE* y *GWP* se usaron las descritas en el Capítulo I.³⁻⁵

8.1. Síntesis de complejos

Ejemplo de cálculo para la síntesis del complejo de ChiCuCl_2 , rendimiento 98%.

%RME

Masa de producto:

- complejo obtenido=3,4926 g

Masa de reactivos:

- sal metálica=0,3361 g
- ligando=3,2278 g

$$\%RME = \frac{\sum \text{masa de productos}}{\sum \text{masa de reactivos}} \times 100$$

$$3,4926 \text{ g} / (0,3361 \text{ g} + 3,2278 \text{ g}) \times 100 = \mathbf{98 \%RME}$$

MI

Masa de producto:

- complejo obtenido=3,4926 g

Masa del proceso:

- sal metálica=0,3361 g
- ligando=3,2278 g
- solvente=46,55 g (DCM, 35 mL, δ = 1,33 g/mL)

$$MI = \frac{\text{masatotaldelproceso}}{\text{masadeproductoaislado}}$$

$$(46,55 \text{ g} + 3,2278 \text{ g} + 0,3361 \text{ g})/3,4926 \text{ g} = \mathbf{14 MI}$$

%AE, no corresponde ya que los ligandos no poseen un peso molecular definido, son mezcla de polímeros de diferentes largos de cadena y ramificación según el caso.

GWP, sólo depende de la energía que se consume al usar agitación magnética. No se calcula.

ES, Asignación de puntos de penalidad.

Entrada	Parámetro	Puntos de penalidad
1	Rendimiento	(100-%Rend)/2
2	Precio de reactivos (para generar 10mmol de producto) Barato (<10 U\$\$)	0
3	Seguridad Diclorometano, T (tóxico)	5
4	Arreglos experimentales Estándar	0
5	Energía Temperatura ambiente, >24h	1
6	Purificación y <i>quenching</i> Filtración simple	0

Valores

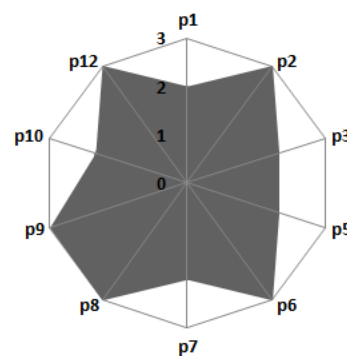
-(100/98)/2	[Rendimiento]
-0	[costos, barato]
-5	[seguridad, DCM (T, tóxico)]
-0	[arreglos experimentales, estándar]
-1	[energía, temperatura ambiente 24h]
-0	[purificación, filtración simple]

Resultado **100 –(1+5+1) = 93**

GS

Asignación de valores de cumplimiento de principios.

- P1=2, DCM como desperdicio
- P2=3, sin exceso de reactivos
- P3=2, DCM como sustancia de riesgo
- P5=2, DCM como sustancia de riesgo
- P6=3, temperatura ambiente, presión atmosférica
- P7=2, una sustancia de fuente renovable
- P8=3, sin derivatizaciones
- P9=3, sin uso de catalizadores
- P10=2, sustancias no degradables pero si con tratamientos
- P12=3, bajo riesgo de accidentes químicos



Cálculo de porcentaje de área de cobertura:

$$Area = \left[\sum_1^{10} (p_i p_{i+1}) \right] \div 0,8$$

(2x3+3x2+2x2+2x3+3x2+2x3+3x3+3x2+2x3+3x2)/0,8=**76,25% de área cubierta**

8.2. Bromaciones

8.2.1. Sistema de reflujo

Ejemplo de cálculo para la síntesis de α -bromopropiofenona a partir de propiofenona y CuBr_2 , rendimiento 90%.

%RME

Masa de producto:

- α -bromopropiofenona=0,1908 g

Masa de reactivos:

- CuBr_2 =0,2688 g
- propiofenona=0,1341 g

$$\%RME = \frac{\sum \text{masa de productos}}{\sum \text{masa de reactivos}} \times 100$$

- $0,1908 \text{ g} / (0,2688 \text{ g} + 0,1341 \text{ g}) \times 100 = \mathbf{47,36\%RME}$

MI

Masa de producto:

- α -bromopropiofenona=0,1908 g

Masa del proceso:

- CuBr_2 =0,2688 g
- Propiofenona=0,1341 g
- Solvente=1,572 g (ACN, 2mL, $\delta = 0,786 \text{ g/mL}$)

$$MI = \frac{\text{masa total del proceso}}{\text{masa de producto aislado}}$$

$$(1,572 \text{ g} + 0,1341 \text{ g} + 0,2688 \text{ g}) / 0,1908 \text{ g} = \mathbf{10MI}$$

%AE

Peso molar del producto:

- α -bromopropiofenona=212 g/mol

Peso molar de reactivos:

- CuBr_2 =223,37 g/mol
- propiofenona =134g/mol

$$AE = \frac{PM_{deproducto}}{\sum PM_{dereactivos}} \times 100$$

$$[212/(223,37 + 134)] \times 100 = \mathbf{59\%AE}$$

GWP

$$GWP = q \times 0,042 \text{ gCO}_2 \text{ kJ}^{-1}$$

$$q = mC_p(T_b - 20^\circ\text{C}) + nm\Delta H_{vap}$$

$m = 1,572 \text{ g}$ (ACN, 2 mL, $\delta = 0,786 \text{ g/mL}$)

$C_p = 2,23 \text{ Jg}^{-1}\text{K}^{-1}$

$T_b = 82^\circ\text{C}$

$\Delta H_{vap} = 725 \text{ Jg}^{-1}$

$N = 48$ (24 horas $n = 1$ cada media hora)

$$1,572 \times 2,23 \times (82 - 20) + 48 \times 1,572 \times 725 = 55 \text{ kJ}$$

$$55 \times 0,042 \text{ gCO}_2 = \mathbf{2,31 \text{ gCO}_2 \text{ GWP}}$$

ES

Asignación de puntos de penalidad.

Entrada	Parámetro	Puntos de penalidad
1	Rendimiento	$(100-\%Rend)/2$
2	Precio de reactivos (para generar 10mmol de producto) Barato (<10 U\$S)	0
3	Seguridad Propiofenona (T) (tóxico) Acetonitrilo (T y E) (tóxico y explosivo)	5 10
4	Arreglos experimentales Estándar	0
5	Energía Calentamiento, >1h	3
6	Purificación y <i>quenching</i> Cromatografía clásica	10

Valores

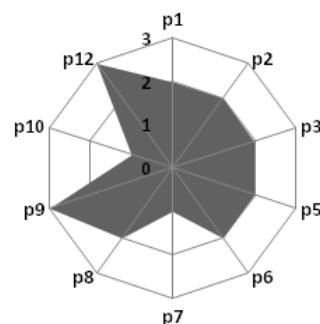
-(100/90)/2	[Rendimiento]
-0	[costos, barato]
-15	[seguridad, propiofenona (T, tóxico), ACN (T y E, tóxico y explosivo)]
-0	[arreglos experimentales, estándar]
-3	[energía, calentamiento, >1h]
-10	[purificación, cromatografía clásica]

Resultado 100-(5+15+3+10)=67

GS

Asignación de valores de cumplimiento de principios.

- P1=2, sales de Cu y ACN riesgo moderado
- P2=2, con exceso de bromante, sin subproductos
- P3=2, riesgo moderado
- P5=2, sales de Cu y ACN riesgo moderado
- P6=2, temperatura entre 0 y 100°C
- P7=1, ninguna sustancia de fuente renovable
- P8=2, una derivatización
- P9=3, sin uso de catalizadores
- P10=1, sales no degradables
- P12=3, bajo riesgo de accidentes químicos



Cálculo de porcentaje de área de cobertura:

$$Area = \left[\sum_1^{10} (p_i p_{i+1}) \right] \div 0,8$$

$(2 \times 2 + 2 \times 2 + 2 \times 2 + 2 \times 2 + 2 \times 1 + 1 \times 2 + 2 \times 3 + 3 \times 1 + 1 \times 3 + 3 \times 2) / 0,8 = 47,5\%$ de área cubierta

8.2.2. Sistema de ultrasonido

Ejemplo de cálculo para la síntesis de α -bromopropiofenona a partir de propiofenona y CuBr_2 , rendimiento 88%.

%RME

Masa de producto:

- α -bromopropiofenona=0,1865 g

Masa de reactivos:

- CuBr_2 =0,2688 g
- propiofenona =0,1341 g

$$\%RME = \frac{\sum \text{masa de productos}}{\sum \text{masa de reactivos}} \times 100$$

- $0,1865 \text{ g} / (0,2688 \text{ g} + 0,1341 \text{ g}) \times 100 = \mathbf{46,30\%RME}$

MI

Masa de producto:

- α -bromopropiofenona=0,1865 g

Masa del proceso:

- CuBr_2 =0,2688 g
- propiofenona=0,1341 g
- solvente=0,9000 g (AcOEt, 1mL, δ = 0,9 g/mL)

$$MI = \frac{\text{masa total del proceso}}{\text{masa de producto aislado}}$$

$$(0,9000 \text{ g} + 0,1341 \text{ g} + 0,2688 \text{ g}) / 0,1865 \text{ g} = \mathbf{7MI}$$

%AE

Peso molar del producto:

- α -bromopropiofenona=212 g/mol

Peso molar de reactivos:

- CuBr_2 =223,37 g
- propiofenona =134g/mol

$$AE = \frac{PM_{deproducto}}{\sum PM_{dereactivos}} \times 100$$

$$[212/(223,37 + 134)] \times 100 = \mathbf{59\%AE}$$

GWP

$$GWP = q \times 0,042 \text{ gCO}_2 \text{ kJ}^{-1}$$

$$q = mC_p(T_b - 20^\circ\text{C}) + nm\Delta H_{vap}$$

$m = 0,9000 \text{ g}$ (AcOEt, 1 mL, $\delta = 0,9 \text{ g/mL}$)

$C_p = 2,44 \text{ Jg}^{-1}\text{K}^{-1}$

$T_b = 77^\circ\text{C}$

$\Delta H_{vap} = 837 \text{ Jg}^{-1}$

$n = 0$ (no está a reflujo)

$$0,9000 \times 2,44 \times (77 - 20) + 0 = 0,125 \text{ kJ}$$

$$0,125 \times 0,042 \text{ gCO}_2 = \mathbf{0,005 \text{ gCO}_2 \text{ GWP}}$$

ES

Asignación de puntos de penalidad.

Entrada	Parámetro	Puntos de penalidad
1	Rendimiento	$(100-\%Rend)/2$
2	Precio de reactivos (para generar 10mmol de producto) Barato (<10 U\$S)	0
3	Seguridad Propiofenona (T) (tóxico)	5
4	Arreglos experimentales Técnicas de activación no convencionales	2
5	Energía Calentamiento, >1h	3
6	Purificación y <i>quenching</i> Cromatografía clásica	10

Valores

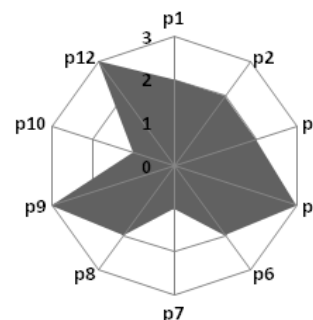
-(100/88)/2	[Rendimiento]
-0	[costos, barato]
-5	[seguridad, propiofenona (T, tóxico)]
-2	[arreglos experimentales, técnicas no convencionales]
-3	[energía, calentamiento, >1h]
-10	[purificación, cromatografía clásica]

Resultado $100-(6+5+2+3+10)=74$

GS

Asignación de valores de cumplimiento de principios.

- P1=2, sales de Cu riesgo moderado
- P2=2, con exceso de bromante, sin subproductos
- P3=2, riesgo moderado
- P5=3, solvente inocuo AcOEt
- P6=2, temperatura entre 0 y 100°C
- P7=1, ninguna sustancia de fuente renovable
- P8=2, una derivatización
- P9=3, sin uso de catalizadores
- P10=1, sales no degradables
- P12=3, bajo riesgo de accidentes químicos
- Cálculo de porcentaje de área de cobertura:



$$Area = \left[\sum_1^{10} (p_i p_{i+1}) \right] \div 0,8$$

$(2 \times 2 + 2 \times 2 + 2 \times 3 + 3 \times 2 + 2 \times 1 + 1 \times 2 + 2 \times 3 + 3 \times 1 + 1 \times 3 + 3 \times 2) / 0,8 = 52,5\%$ de área cubierta

8.3. Aminaciones

Ejemplo de cálculo para la síntesis de α -morfolinopropiofenona a partir de propiofenona y morfolina catalizada por α CDCuBr₂, rendimiento 80%.

%RME

Masa de producto:

- α -morfolinopropiofenona=0,1314 g

Masa de reactivos:

- morfolina=0,1958 g
- propiofenona =0,1005 g

$$\%RME = \frac{\sum \text{masa de productos}}{\sum \text{masa de reactivos}} \times 100$$

- $0,1314 \text{ g} / (0,1958 \text{ g} + 0,1005 \text{ g}) \times 100 = \mathbf{44,35\%RME}$

MI

Masa de producto:

- α -morfolinopropiofenona=0,1314 g

Masa del proceso:

- morfolina=0,1958 g
- propiofenona =0,1005 g
- α CDCuBr₂=0,0900 g
- solvente=0,5895 g (ACN, 0,75mL, $\delta = 0,786 \text{ g/mL}$)

$$MI = \frac{\text{masa total del proceso}}{\text{masa de producto aislado}}$$

$$(0,5895 \text{ g} + 0,1005 \text{ g} + 0,0900 \text{ g} + 0,1958 \text{ g}) / 0,1314 \text{ g} = \mathbf{7MI}$$

%AE

Peso molar del producto:

- α -morfolinopropiofenona=219 g/mol

Peso molar de reactivos:

- morfolina=87 g/mol
- propiofenona =134 g/mol

$$AE = \frac{PMdeproducto}{\sum PMdereactivos} \times 100$$

$$[219/(134 + 87)] \times 100 = \mathbf{99\%AE}$$

GWP, sólo depende de la energía que se consume al usar agitación magnética. No se calcula.

ES

Asignación de puntos de penalidad.

Entrada	Parámetro	Puntos de penalidad
1	Rendimiento	$(100-\%Rend)/2$
2	Precio de reactivos (para generar 10mmol de producto) Barato (<10 U\$S)	0
3	Seguridad Propiofenona (T) (tóxico) Aminas (T) (tóxico) Acetonitrilo (T y E) (tóxico y explosivo)	5 5 10
4	Arreglos experimentales Estándar	0
5	Energía Temperatura ambiente, <24h	1
6	Purificación y <i>quenching</i> Cromatografía clásica	10

Valores

100

-(100/80)/2 [Rendimiento]

-0 [costos, barato]

-20 [seguridad, propiofenona (T, tóxico), aminas (T, tóxico), ACN
(T y E, tóxico y explosivo)]

-0 [arreglos experimentales, estándar]

-1 [energía, temperatura ambiente 24h]

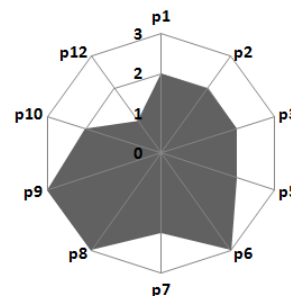
-10 [purificación, cromatografía clásica]

Resultado 100-(10-20-1-10)=59

GS

Asignación de valores de cumplimiento de principios.

- P1=2, ACN, aminas y derivados como desperdicios
- P2=2, tres equivalentes de amina
- P3=2, ACN y aminas, riesgo moderado
- P5=2, ACN solvente con moderado riesgo
- P6=3, Temperatura ambiente y presión atmosférica
- P7=2, ligando de fuentes renovables
- P8=3, sin uso de derivatizaciones
- P9=3, catalizador inocuo
- P10=2, sustancias no degradables pero si con tratamientos
- P12=1, riesgo de accidentes por usar O₂



Cálculo de porcentaje de área de cobertura:

$$Area = \left[\sum_1^{10} (p_i p_{i+1}) \right] \div 0,8$$

(2x2+2x2+2x2+2x3+3x2+2x3+3x3+3x2+2x1+1x2)/0,8= **61,25% de área cubierta**

Criterios de puntos de penalidad para el cálculo de *EcoScale*

Entrada	Parámetro	Puntos de penalidad
1	Rendimiento	$(100 - \% \text{Rend})/2$
2	Precio de reactivos (para generar 10mmol de producto)	
	Barato (<10 U\$\$)	0
	Caro (>10 U\$\$ y <50 U\$\$)	3
	Muy Caro (>50 U\$\$)	5
3	Seguridad	
	N (peligroso para el ambiente)	5
	T (tóxico)	5
	F (altamente inflamable)	5
	E (explosivo)	10
	F+ (extremadamente inflamable)	10
	T+ (extremadamente tóxico)	10
4	Arreglos experimentales	
	Estándar	0
	Instrumentos para la adición controlada de reactivos	1
	Técnicas de activación no convencionales	2
	Equipamiento de presión (>1 atm)	3
	Material de vidrio especial	1
	Atmósfera de gas inerte	1
	Caja seca	3
5	Energía	
	Temperatura ambiente, <1h	0
	Temperatura ambiente, >24h	1
	Calentamiento, <1h	2
	Calentamiento, >1h	3
	Enfriamiento a 0°C	4
	Enfriamiento por debajo de 0°C	5
6	Purificación y <i>quenching</i>	
	Sin purificar	0
	Enfriamiento a temperatura ambiente	0
	Adición de solvente	0
	Filtración simple	0
	Remoción de solventes de Eb<150°C	0
	Cristalización y filtración	1
	Remoción de solventes de Eb>150°C	2
	Extracción en fase sólida	3
	Destilación	3
	Sublimación	3
	Extracción líquido-líquido	3
	Cromatografía clásica	10

Criterios de asignación de valores a principios para la confección de *Green Star*

Principio	Criterio	Valor
P1 – Prevención	Desperdicio inocuo	3
	Los desperdicios tienen moderado riesgo para la salud humana y el ambiente	2
	Los desperdicios tienen alto riesgo para la salud humana y el ambiente	1
P2 – Economía atómica	Sin exceso de reactivos (<10%) y sin formación de subproductos	3
	Sin exceso de reactivos (<10%) y con formación de subproductos	2
	Con exceso de reactivos (>10%) y sin formación de subproductos	2
	Con exceso de reactivos (>10%) y con formación de subproductos	1
P3 – Síntesis menos peligrosas	Todas las sustancias involucradas son inocuas	3
	Las sustancias tienen riesgo moderado para la salud humana y el ambiente	2
	Al menos una sustancia posee alto riesgo para la salud humana y el ambiente	1
P5 – Auxiliares y solventes más seguros	Sin uso de auxiliares y solventes, en caso de que se empleen sean inocuos	3
	Auxiliares y solventes con moderado riesgo para la salud humana y el ambiente	2
	Al menos un auxiliar o el solvente posee alto riesgo para humanos y el ambiente	1
P6 – Eficiencia de energía	Temperatura ambiente y presión atmosférica	3
	Temperatura entre 0 y 100 °C y presión atmosférica	2
	Presión controlada o temperaturas mayores a 100°C o menores que 0°C	1
P7 – Uso de fuentes renovables	Todas las sustancias son de fuentes renovables	3
	Al menos una sustancia es de fuente renovable (no se considera el agua)	2
	Ninguna sustancia involucrada proviene de fuentes renovables	1
P8 – Reducción de derivados	Sin uso de derivatizaciones	3
	Sólo una derivatización empleada u operación similar	2
	Más de una derivatización empleada u operación similar	1
P9 – Catálisis	Sin uso de catalizadores o si se emplean que sean inocuos	3
	Uso de catalizadores con moderado riesgo para la salud humana y el ambiente	2
	Uso de catalizadores con alto riesgo para la salud humana y el ambiente	1
P10 – Diseño para la degradación	Todas las sustancias son degradables y se descomponen a productos inocuos	3
	Las sustancias no son degradables pero hay tratamiento para formar productos inocuos	2
	Al menos una sustancia no es degradable y no posee tratamiento	1
P12 – Química segura y prevención de accidentes	Las sustancias utilizadas poseen bajo riesgo de accidentes químicos	3
	Al menos una sustancia posee moderado riesgo de accidentes químicos	2
	Al menos una sustancia posee alto riesgo de accidentes químicos	1

8.4. Bibliografía

1. Aken, K. Van, Strekowski, L. & Patiny, L. EcoScale , a semi-quantitative tool to select an organic preparation based on economical and ecological parameters. *Beilstein J. Org. Chem***2**, 3 (2006).
2. Ribeiro, M. G. T. C., Costa, D. A. & Machado, A. A. S. C. ‘ Green Star ’: a holistic Green Chemistry metric for evaluation of teaching laboratory experiments. *Green Chem. Lett. Rev.***3**, 149–159 (2010).
3. Rossi, L. I. & Velasco, M. I. Alternatives to free molecular halogens as chemoselective reactants : Catalysis of organic reactions with reusable complexes of halogen metal salts. **84**, 819–826 (2012).
4. Spanos, C., Turney, D. E. & Fthenakis, V. Life-cycle analysis of flow-assisted nickel zinc- , manganese dioxide- , and valve-regulated lead-acid batteries designed for demand-charge reduction. *Renew. Sustain. Energy Rev.***43**, 478–494 (2015).
5. Jessop, P. Choosing the Greenest Synthesis. *Comun. oral* (2016).