



Universidad de Valladolid



MÁSTER EN QUÍMICA SINTÉTICA E INDUSTRIAL

**FORMACIÓN DE MACROCICLOS
POLIAROMÁTICOS BASADOS EN CICLO-META-
FENILENOS CON AZUFRE**

Autora: María Karla López González

Tutor: Dr. Celedonio Álvarez González

Tutora: MSc. Adriana Sacristán Martín

Índice

Listado de abreviaturas	5
En todo el texto	5
En los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)	6
Listado de compuestos y numeración	7
Resumen.....	8
1.Introducción	9
1.1. Macrociclos conjugados	10
1.1.1. Ciclo-meta-fenilenos (CMP)	12
1.1.2. Oligotiofenos macrocíclicos	13
1.2. Macrociclos como redes porosas bidimensionales.....	14
1.2.1. Redes nanoporosas covalentes	17
1.3. Macrociclos como receptores de fullerenos.....	18
1.3.1. Fullerenos.....	19
1.3.2. Receptores de fullerenos	20
1.4 Síntesis de [n]ciclo -meta- fenileno (CMP).....	22
2.Objetivos	25
Objetivo General	26
Objetivos específicos.....	26
3. Resultados y Discusión	27
3.1 Diseño sintético del macrociclo 7.....	28
3.2. Diseño del macrociclo 11.....	32
3.2.1. Método 1.....	35
3.2.2. Método 2.....	37
3.2.3. Método 3.....	45
4. Conclusiones.....	51
5. Parte experimental.....	53
5.1 Métodos generales.....	54
5.2. Métodos de purificación	54
5.3. Caracterización de compuestos	54
5.3.1. Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)	54
5.3.2. Espectrometría de Masas.....	54
5.4. Síntesis de compuestos iniciales	55
5.5. Esquema general de síntesis	55
5.5.1 Macrociclo 7	55
5.5.1.1. Esquema general de síntesis de 4.4-dibromo-2.2-bifenol	55

5.5.1.2. Esquema general de síntesis de compuesto 2	55
5.5.1.3. Esquema general de síntesis de compuesto 3	56
5.5.1.4. Esquema general de síntesis de compuesto 4	56
5.5.1.5. Esquema general de síntesis de compuesto 6	56
5.5.1.6. Esquema general de síntesis del compuesto 7	56
5.5.2. Macro ciclo 11	56
5.5.2.1 Esquema general de síntesis del compuesto 8	56
5.5.2.2. Método 1.....	57
5.5.2.2.1. Esquema general de síntesis del compuesto 11	57
5.5.2.3. Método 2.....	57
5.5.2.3.1 Esquema general de síntesis del compuesto 9	57
5.5.2.3.2. Esquema general de síntesis del compuesto 10	57
Procedimiento A.....	57
Procedimientos B-D.....	58
5.5.2.3.3. Esquema general de síntesis del compuesto 11	58
5.5.2.4. Método 3.....	58
5.5.2.4.1. Esquema general de síntesis del compuesto 12	58
5.5.2.4.1. Esquema general de síntesis del compuesto 10	58
5.5.2.4.1. Esquema general de síntesis del compuesto 13	59
5.6. Procedimiento de síntesis	59
5.6.1 Macro ciclo 7	59
5.6.2. Macro ciclo 11	66
Referencias Bibliográficas	73

Listado de abreviaturas

En todo el texto

[n] CMP	[n] ciclo-meta-fenileno
AcOEt	Acetato de Etilo
AcOK	Acetato potásico
B(OiPr) ₃	borato de trimetilo
B ₂ pin ₂	bis(pinacolato)diboro
Bipy	2,2'-bipiridina
C[12]T	ciclo[12]tiofenos
CMP	Ciclo-meta-fenilenos
CPP	ciclo-para-fenilenos
cod	ciclooctadieno
COP	ciclo-orto-fenilenos
DCM	Diclorometano
DMSO	Dimetilsulfóxido
dppf	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
EtOH	Etanol
HOPG	Grafito pirolítico altamente ordenado (<i>Highly oriented pyrolytic graphite</i>)
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución (<i>High Resolution Mass Spectrometry</i>)
MW	Microondas (<i>MicroWave</i>)
mV	Milivoltios
NMP	N-Metil-2-Pirrolidona
pA	Picoamperio
PPh ₃	Trifenilfosfina
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
SAM	monocapas autoensambladas (<i>self-assembled monolayers</i>)
STM	microscopia de efecto túnel (<i>Scanning tunneling microscope</i>)
^t BuONa	terc -butóxido de sodio
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina (<i>Thin Layer Chromatography</i>)
TMSCl	Cloruro de trimetilsililo

En los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$	Espectro de Carbono 13 desacoplado de protón
^1H	Espectro de protón
bsgHMBC	<i>Band-Selective Gradient Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
bsgHSQCAD	<i>Band-Selective Gradient Heteronuclear Single Quantum Coherence ADiabatic</i>
Cq	Carbono cuaternario
d	Doblete
dd	Doblete de doblete
gc2HSQC	<i>Gradient CRISIS 2 / Heteronuclear Single Quantum Correlation</i>
gc2HMBC	<i>Gradient CRISIS 2 / Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
gDQFCOSY	<i>Gradient Double-Quantum Filtered Correlation Spectroscopy</i>
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>
Hz	Hercio
J	Constante de acoplamiento
m	Multiplete
ppm	Partes por millón
s	Singlete
t	triplete

Resumen

El presente trabajo se basa en el diseño de dos moléculas diferentes de [6] ciclo-meta-fenileno ([6]CMP); como parte de un proyecto incipiente, que tiene como objetivo principal, la síntesis de macrociclos π conjugados de seis anillos con diferentes sustituyentes, para su posterior aplicación como redes porosas bidimensionales o receptores de fullerenos. En el primer caso, el macrociclo cuya unidad estructural consta de dos grupos fenilos sustituidos por dos unidades de metilsulfuro, en el segundo caso, la unidad estructural de repetición es dibenzotiefeno. Se desarrollaron varias vías de síntesis paralelas para el estudio conjunto de la síntesis global finalizando el trabajo en una etapa muy prometedora.

El proyecto de investigación seguirá con la optimización de las rutas propuestas y con el diseño de metodologías alternativas de síntesis para la obtención de los macrociclos propuestos; así como también, la obtención de nuevos macrociclos π conjugados de seis anillos con diferentes sustituyentes y su posterior estudio de propiedades como receptores de fullerenos así como su anclaje a superficies de oro.

1.Introducción

Uno de los objetivos más importantes en las ciencias físicas, químicas y de materiales es la creación de grandes macrociclos conjugados con formas bien definidas, ya que tales moléculas no solo son teórica y experimentalmente interesantes, sino que también tienen aplicaciones potenciales en nanotecnología.⁽¹⁾ En este trabajo nos centraremos en la síntesis de una familia de macrociclos aromáticos, [6] ciclo-meta-fenileno, con variaciones de los puentes de interfenileno en las rutas sintéticas, para su posterior empleo como máquinas moleculares y/o redes porosas bidimensionales.

1.1. Macrociclos conjugados

El estudio de oligómeros cíclicos insaturados totalmente conjugados con diámetros definidos se ha convertido en una herramienta importante para proporcionar información específica sobre propiedades estructurales, electrónicas y ópticas, combinan la rigidez estructural con la posibilidad de funcionalizar los dominios interno y externo por separado con grupos laterales de diferente longitud, polaridad y funcionalidad (*Figura 1*).^{2,3} Los macrociclos de formas persistentes con un interior en la escala nanométrica permiten la unión de grupos laterales (funcionales) en posiciones definidas en el anillo. Estos grupos laterales pueden tener una orientación fija en relación con el esqueleto molecular o pueden adaptar su orientación de acuerdo con un estímulo externo. Las propiedades y aplicaciones de los compuestos dependen en gran medida de la orientación de estos grupos laterales. Los macrociclos con grupos alquilo largos intraanulares o adaptables muestran un nuevo principio de diseño para cristales líquidos discóticos. Los macrociclos con grupos (oligo)alquilo extraanulares se pueden usar para el modelado de superficies en el régimen nanométrico y los anillos con grupos oligoestirilo extraanulares pueden agregarse a cepillos de polímero huecos supramoleculares.



Figura 1. Macrociclos con los dominios internos y externos funcionalizados.

Los macrociclos con estructuras de formas persistentes, no colapsables y completamente π -conjugadas podrían ser útiles para construir nanotubos columnares 1D ^{4,5}(*Figura 2a*), redes de superficie porosa 2D y alineaciones laminares en superficies⁶ (*Figura 2b*), y complejos de inclusión 3D por autoensamblaje ⁷(*Figura 2c*).

Asimismo, los macrociclos se consideran sistemas π -conjugados infinitos que pueden exhibir comportamientos ópticos y electrónicos únicos con o sin grupos sustituyentes en su estructura.⁸ Otro punto de interés relacionado con los macrociclos redox-activos π -conjugados son sus aplicaciones potenciales en la electrónica orgánica, como dispositivos e interruptores. Dado que los macrociclos son capaces de modular su carga y forma cuando se someten a procesos redox, el carácter específico de la cavidad dentro de los macrociclos se puede ajustar tanto en su cavidad interior como exterior.⁹

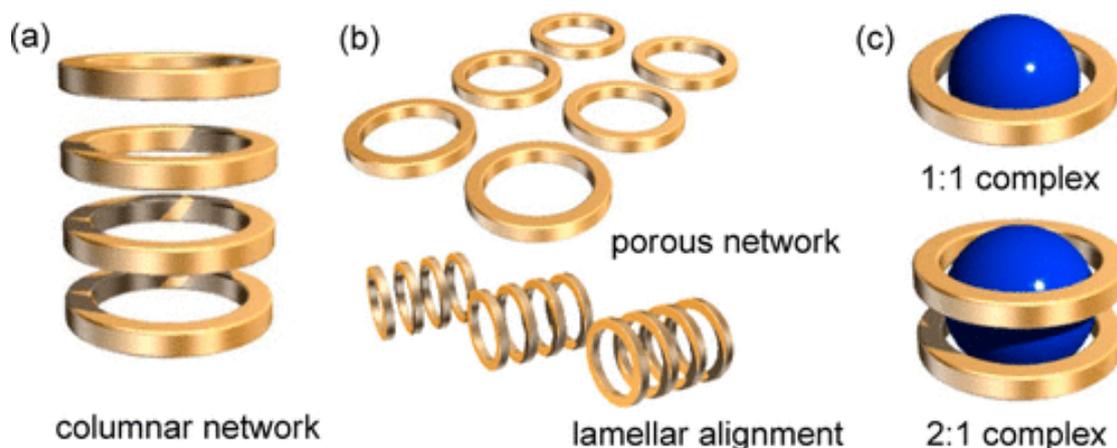
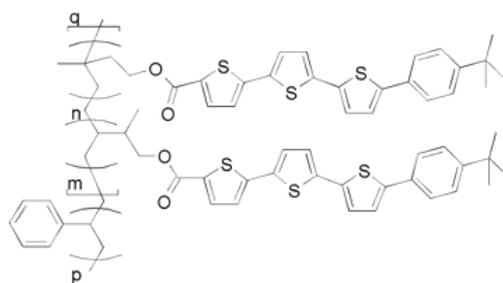


Figura 2. Posibles nanoestructuras supramoleculares de (a) alineaciones 1D, (b) 2D, (c) 3D de macrociclos conjugados.

El estudio de los macrociclos conjugados comenzó a principios de la década de 1960², principalmente para validar cálculos teóricos sobre anulenos basados en la regla de Hückel. Dado que la regla de Hückel solo es válida para sistemas con un máximo de 34 electrones π , los primeros estudios se centraron en la síntesis de macrociclos de hasta 1 nm de diámetro.¹⁰ Durante las últimas dos décadas, sin embargo, se han sintetizado macrociclos conjugados, utilizando compuestos como fracciones de benceno, tiofeno, piridina y acetileno. para construir estructuras supramoleculares 1D, 2D y 3D a través del apilamiento π - π (Figura 3a) o interacciones cóncavas-convexas (Figura 3b).^{2,4,5,11}

a)



b)

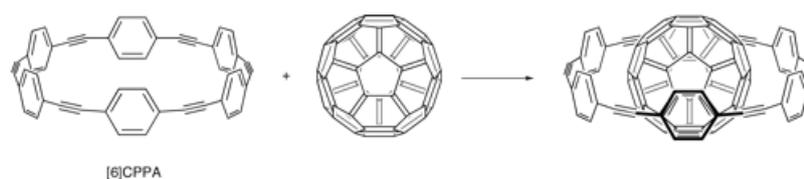


Figura 3.a) Representación esquemática de bloques π conjugados de cadena lateral de oligotiofenos, b) Interacción cóncavo-convexo π - π entre $[n]$ parafenilenacetilenos cíclicos fullerenos.

Aunque estos macrociclos pueden considerarse anulenos de 60π – 216π sin conjugación cíclica de tipo Hückel, los máximos de absorción más largos (λ_{\max}) en los espectros UV-vis de sistemas de electrones de 60π – 216π se desplazan hacia el rojo con un aumento en el tamaño del anillo, lo que indica conjugación del anillo. Esta conjugación macrocíclica da lugar a propiedades ópticas y electrónicas en solución.¹² Además, los macrociclos forman varias nanoestructuras dependiendo de su conformación y flexibilidad y, por lo tanto, sus mesofases exhiben comportamientos funcionales únicos en estado sólido.¹

Recientemente, los grandes macrociclos han sido reconocidos como moléculas ideales para la observación, manipulación y la electrónica de moléculas individuales.¹³ Asimismo, los macrociclos conjugados de tamaño nanométrico son fundamentalmente importantes debido a sus nuevas estructuras, propiedades y funciones.

1.1.1. Ciclo-meta-fenilenos (CMP)

La química de los hidrocarburos de ciclofenileno ha ganado un renovado interés en los últimos años.² Los estudios realizados comenzaron con los hidrocarburos macrocíclicos orto-enlazados, ciclo-orto-fenilenos (COP), en la década de 1940, y experimentó otra ola de interés con la llegada de ciclo-meta-fenilenos (CMP) en la década de 1960 (*Figura 4*).¹⁴

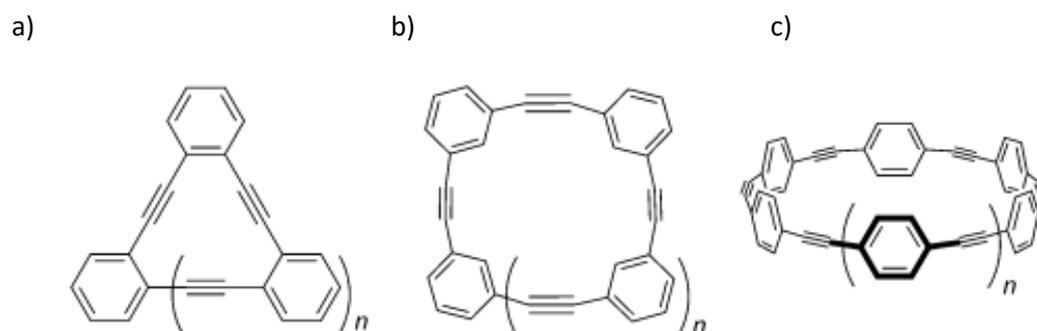


Figura 4. Estructura de hidrocarburos macrocíclicos a) Orto-enlazados (COP), b) Meta-enlazados (CMP), c) Para-enlazados (CPP).

Después de varias décadas, el desafío pendiente fue la síntesis de ciclo-para-fenilenos (CPP), que se sintetizó en la década de 2000 y revivió el tema con nuevos alcances relacionados con las moléculas de nanocarbono.¹⁵ El renovado interés hacia los [n]ciclo-meta-fenileno (Figura 5), se debe en parte a sus potenciales aplicaciones electrónicas orgánicas. Debido a que carece de sustituyentes térmicamente lábiles en su esqueleto de hidrocarburo cíclico, la molécula posee una estabilidad térmica extremadamente alta y funciona como un material de transporte de carga bipolar en dispositivos OLED (diodo orgánico de emisión de luz).^{16, 17}

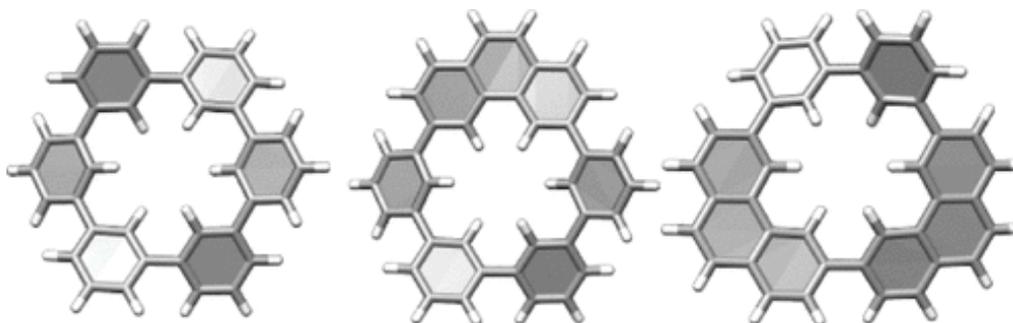


Figura 5. Estructuras de macrociclos relacionados con de [n]ciclo-meta-fenileno ([n]CMP, $n = 6$).

1.1.2. Oligotiofenos macrocíclicos

Las moléculas de tipo oligotiofenos han atraído una atención considerable debido a sus posibles aplicaciones en la electrónica orgánica¹⁸ ya que exhiben propiedades ópticas y electroquímicas únicas. Además, se conjugan electrónicamente de manera efectiva como resultado de las contribuciones de los átomos de azufre en los anillos de tiofeno. Los oligotiofenos macrocíclicos y sus derivados π -extendidos se consideran sistemas π -conjugados infinitos con cavidades internas, y se espera que estos macrociclos de tamaño nanométrico muestren propiedades electrónicas inusuales, como efectos ópticos no lineales. Se han informado varios tipos de oligotiofenos macrocíclicos y sus derivados π -extendidos (Figura 6).^{19, 20}

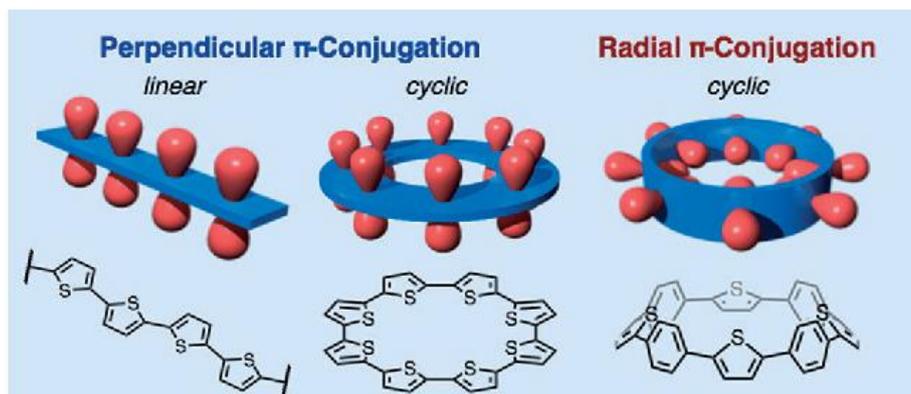


Figura 6. Posibles conjugaciones π de oligotiofenos.

1.2. Macrociclos como redes porosas bidimensionales

En vista de las muchas aplicaciones posibles en nanociencia y nanotecnología, el control de la composición y funcionalidad del sustrato es de gran interés. En lo que respecta al control en la escala nanométrica (entre 1 y 10 nm), las moléculas son los bloques de construcción favoritos para estructurar y funcionalizar superficies.⁶

La formación de redes confinadas 2D porosas (Figura 7) recibe mucha atención en la actualidad y ha impulsado la investigación en sistemas moleculares autoensamblados. Estudios recientes han revelado una serie de aspectos previamente inexplorados de la formación de monocapas, como el control de la concentración y la cobertura de la superficie, el autorreconocimiento y la autoselección, y el efecto de los solventes en el autoensamblaje. En general, las actividades de investigación dirigidas a la formación de estructuras nanoporosas proporcionan una gran cantidad de información sobre los conceptos que impulsan la formación y estabilización de monocapas (interacciones molécula-molécula, molécula-sustrato, molécula- disolvente, entre otros).

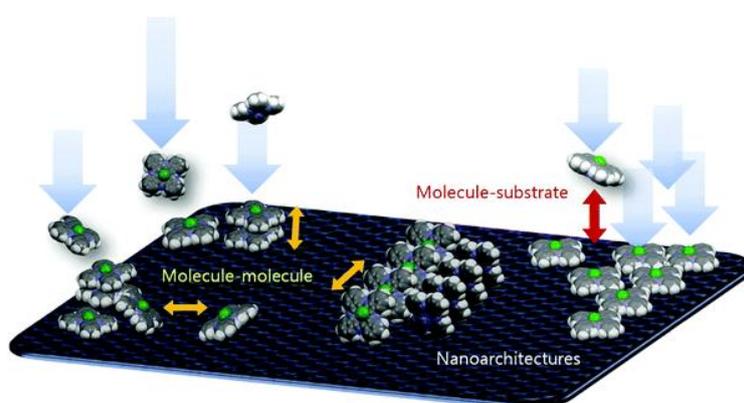


Figura 7. Proceso de autoensamblaje supramolecular sobre un sustrato. La orientación y agregación de las especies adsorbidas se basa en el grado de interacción entre las unidades

moleculares (molécula-molécula) y con la superficie (molécula-sustrato), formando nanoarquitecturas, que pueden ajustarse aún más mediante la modificación estructural de la molécula o el autoensamblaje.⁽²¹⁾

Sin embargo, el aspecto principal que hace que el campo de los materiales nanoporosos 2D sea de gran interés, es su amplia gama de aplicaciones potenciales. Los nanoporos pueden albergar e inmovilizar una gran variedad de especies huésped. La orientación de las especies huésped se puede determinar (visualizar), seguir en el tiempo o manipular, reflejando nuevos conceptos para el almacenamiento de datos. Teniendo en cuenta que tales nanoporos pueden ser quirales, allana el camino para la adsorción enantioselectiva de moléculas huésped en estudios futuros. Los nanoporos también podrían actuar como recipientes de reacción, por ejemplo, para la síntesis moldeada de nanopartículas inorgánicas y orgánicas.

La interacción de los alquiltioles con el oro es un ejemplo claro de monocapas autoensambladas (SAM) (Figura 8).²²

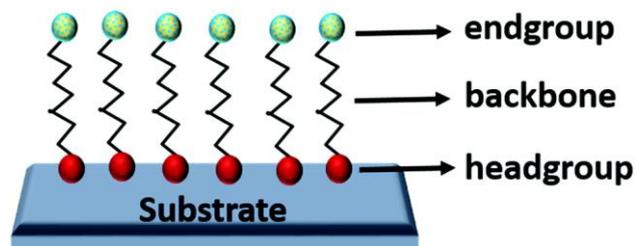


Figura 8. Estructura de una monocapa autoensamblada (SAM).

Este proceso de quimisorción conduce a la formación de alcanotiol en la superficie de Au, como se muestra en la *Figura 9*. En la misma, X representa los grupos terminales, como grupos amino o carboxílicos, de las moléculas SAM, que determinan las propiedades funcionales de la superficie.

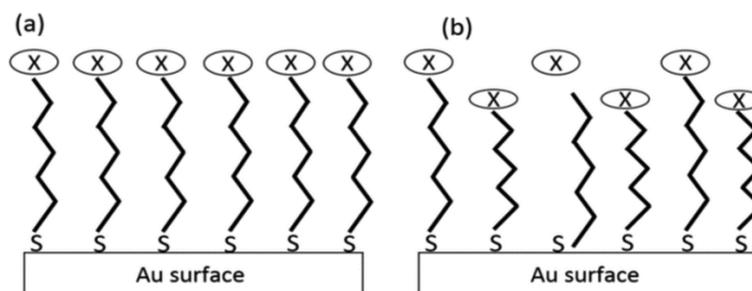


Figura 9. (a) Formación de una SAM mono/simple de tioles en una superficie de Au, (b) formación de una monocapa mixta de mezclas de dos tioles diferentes en la superficie de Au.

Aunque la interacción molécula-sustrato es de naturaleza covalente, se logra un ordenamiento a gran escala que conduce a dominios cristalinos, con una periodicidad lateral del orden de solo 0,5 nm. La interacción azufre-oro domina la periodicidad de la monocapa y las interacciones de van der Waals entre las cadenas alquílicas, que forman un ángulo de unos 30° con respecto a la superficie normal, estabilizan aún más las monocapas (Figura 10).²³

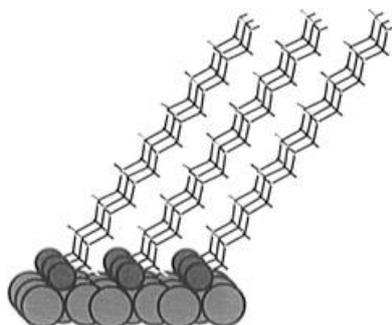


Figura 10. Una vista de la inclinación en una sección de nueve moléculas de una monocapa $SC_{16}H_{33}$ totalmente cubierta sobre Au(111). Los átomos de oro se muestran en gris claro con sus radios de van der Waals completos. Los átomos de azufre se muestran en gris oscuro y no están dibujados a escala.

El número de compuestos organosulfurados activos de superficie informados que forman monocapas en oro ha aumentado en los últimos años. Estos incluyen, sulfuro de di-n-alquilo²⁴, tiofenoles²⁵, tiofenos²⁶, xantatos²⁷, cisteínas²⁸, entre otros (Figura 11). Sin embargo, el SAM más estudiado y probablemente más comprendido es el de los alcanotiolatos en superficies de Au(111).²³

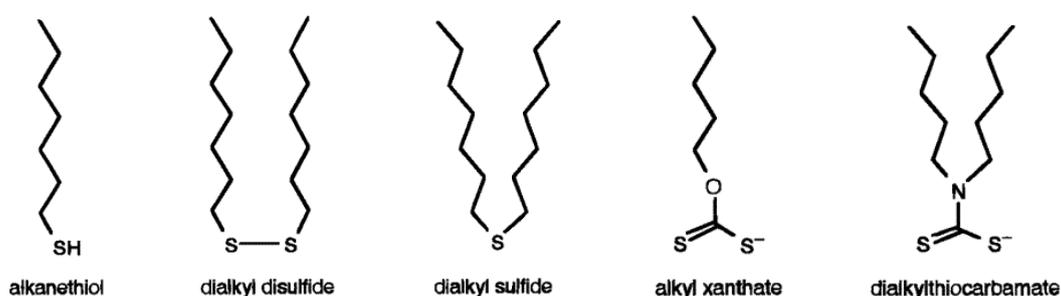


Figura 11. Compuestos organosulfurados tensoactivos que forman monocapas sobre el oro.

Las propiedades de estas capas dependen de los grupos terminales unidos a las cadenas de alquilo. Tales capas tienen propiedades útiles que van desde la protección contra la corrosión del metal, hasta la humectabilidad ajustable de las superficies, por nombrar solo algunas. Sin embargo, estas propiedades dependen en gran medida de la densidad de la monocapa. La porosidad es perjudicial para la protección contra la corrosión, por ejemplo.

1.2.1. Redes nanoporosas covalentes

Aunque la naturaleza ha proporcionado disímiles ejemplos de arquitecturas porosas y circulares, su alta complejidad, resultado de miles de millones de años de evolución, impide su construcción artificial en el laboratorio. En los organismos vivos, las estructuras cíclicas están ampliamente presentes en diferentes tamaños y complejidades, desde pequeños restos de porfirina que son parte de las enzimas catalíticas, hasta complejos de proteínas autoensambladas de maquinarias fotosintéticas. En arquitecturas biológicas tan complejas, la organización precisa de los componentes individuales en una superestructura juega un papel esencial para expresar una determinada función.⁶ Un ejemplo ilustrativo de un sistema autoensamblado perfectamente organizado en la naturaleza es el aparato fotosintético de la bacteria *Rhodospirillum photometricum* en su membrana nativa, que ha sido estudiado con microscopía de fuerza atómica (AFM). La eficiencia cuántica notablemente alta de los sistemas fotosintéticos se atribuye principalmente a una disposición muy específica de cromóforos en estructuras circulares 2D.²⁹

Sin embargo, una alternativa práctica es utilizar estos ejemplos como modelo, diseñar y sintetizar estructuras porosas artificiales simplificadas mediante procedimientos químicos estándar. A primera vista, un enfoque lógico para hacer esto es sintetizar moléculas circulares que contienen una cavidad y adsorberlas en una superficie.

Entre las moléculas de cavidad covalente más simples se encuentran los éteres corona, que tienen una estructura circular que contiene grupos polares que se dirigen al interior de la corona, por lo que están perfectamente preorganizados para unirse a huéspedes catiónicos como iones de metales alcalinos. Como resultado de su estructura generalmente plana, los éteres corona son candidatos ideales para construir redes nanoporosas en una superficie.

Otras moléculas planas que contienen cavidades, son los macrociclos orgánicos, estos pueden formar redes nanoporosas con tamaños de poro de ~ 2 nm.³⁰ Los ciclo[12]tiofenos totalmente conjugados se autoensamblan en una superficie de grafito en redes porosas, en las que los macrociclos adoptan una conformación similar a la de una araña. Como resultado, sus anillos aromáticos se ubican aproximadamente a 0,5 nm por encima de la superficie (Figura 12).³¹

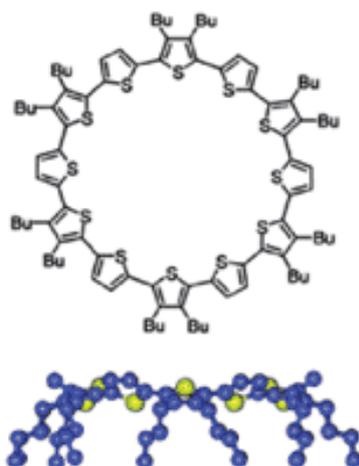


Figura 12. Ensamblaje de ciclo [12]tiofenos totalmente conjugados en una superficie de grafito en redes porosas.

1.3. Macrociclos como receptores de fullerenos

Con la creciente aplicación de materiales que contienen fullereno en la ciencia de los materiales y la tecnología biológica moderna, la forma de detectar y separar los diferentes tipos de fullerenos ha captado una atención considerable. En este contexto, el uso de varios receptores sintéticos para formar complejos de inclusión anfitrión-huésped con fullerenos ha sido ampliamente estudiado.³² Desde un punto de vista práctico, son deseables tres características importantes para un receptor de fullereno ideal:

1. Selectividad para tipos específicos de fullerenos: este problema puede abordarse mediante anfitriones moleculares y macromoleculares ricos en grupos aromáticos que están preorganizados en formas tales como pinzas, anillos, hélices, copas y jaulas, según la noción de complementariedad cóncavo-convexa.³³
2. Función sensorial efectiva: la detección química de fullerenos mediante métodos rápidos y no invasivos, como la espectroscopia de fluorescencia. Vale la pena señalar que el desarrollo de sensores de activación de fluorescencia para fullerenos es una tarea desafiante, dado que los fullerenos generalmente causan una atenuación de la emisión cuando se unen a varios restos fluorogénicos.³⁴
3. Reversibilidad controlable en interacciones con fullerenos: Tal función requiere que se integren ciertos mecanismos de conmutación en el diseño molecular de los receptores de fullereno y es beneficiosa para la separación supramolecular de varios fullerenos.³⁵

1.3.1. Fullerenos

Desde el descubrimiento del *buckminsterfullereno* (C_{60}) por Kroto, Smalley y Curl,³⁶ se han publicado una serie de informes sobre nuevos alótopos de carbono que tienen una variedad de estructuras tridimensionales (nanotubos de carbono³⁷, partículas de carbono de capa espiral cuasi-icosaédrica³⁸, moléculas en nanotubos de carbono³⁹) (Figura 13).

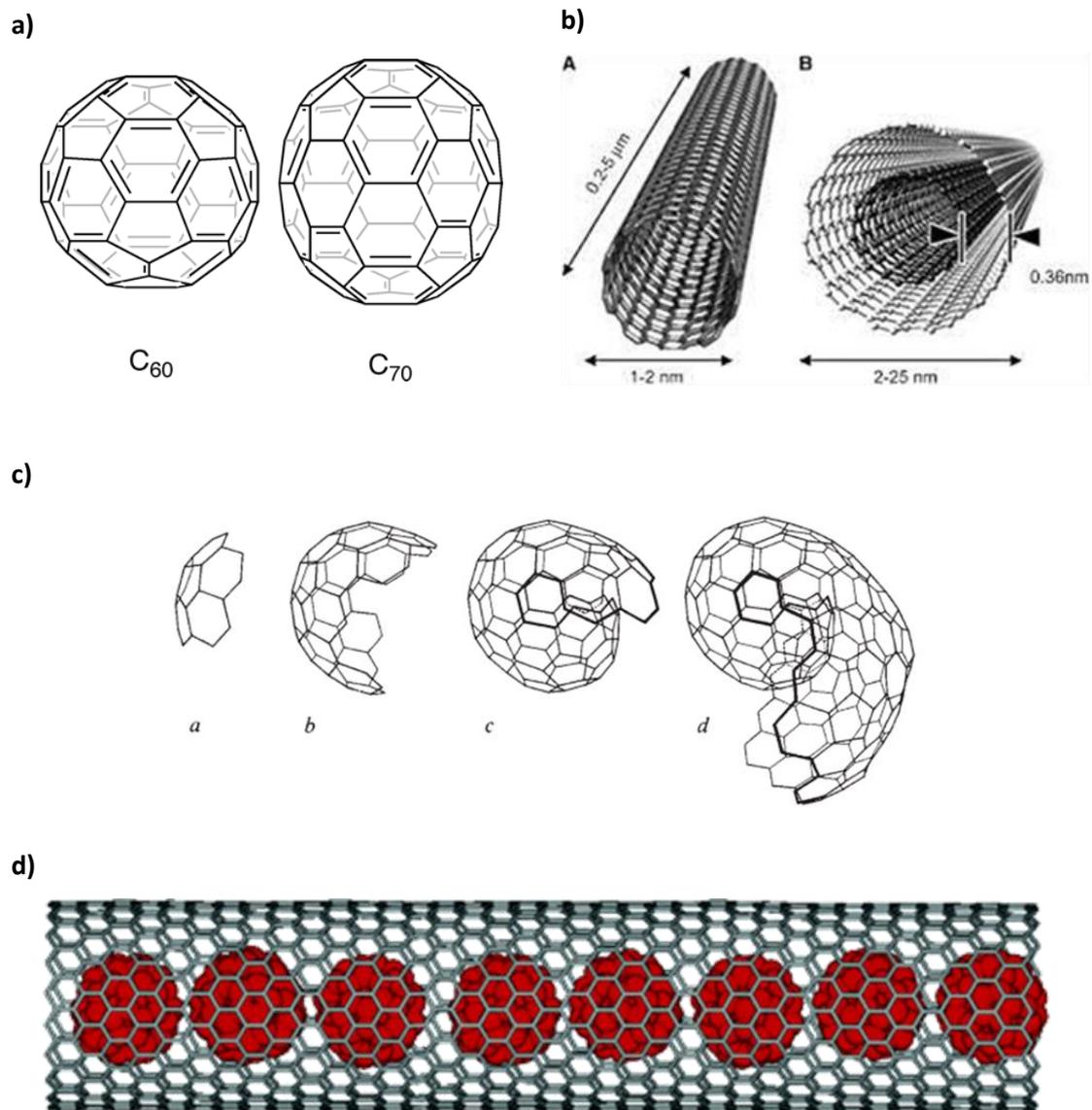


Figura 13. Alótopos de carbono. a) buckminsterfullereno (C_{60}) y fullereno (C_{70}), b) nanotubos de carbono, c) partículas de carbono de capa espiral cuasi-icosaédrica, d) moléculas en nanotubos de carbono.

En particular, los nanotubos de carbono tienen una gran perspectiva, debido a que sus características lo hacen atractivo para numerosas aplicaciones en la nanotecnología y la nanociencia. Estos materiales están compuestos por redes de carbono en capas que tienen una estructura rizada y cerrada. De hecho, el nanotubo de carbono observado por primera vez por

lijima tiene una estructura de paredes múltiples.³⁷ La interacción cóncavo–convexo (Figura 14) entre las láminas curvas de grafeno debería ser importante para la formación y propiedades de estos materiales. Sin embargo, en la naturaleza ha sido poco conocida hasta ahora porque son materiales poco solubles y estructuralmente heterogéneos. La interacción cóncavo–convexo π – π debería ser diferente de la interacción entre láminas planas de grafeno, porque los sistemas π curvos como los fullerenos están polarizados con respecto a los lados convexo y cóncavo, debido a la naturaleza asimétrica de sus orbitales p.⁷

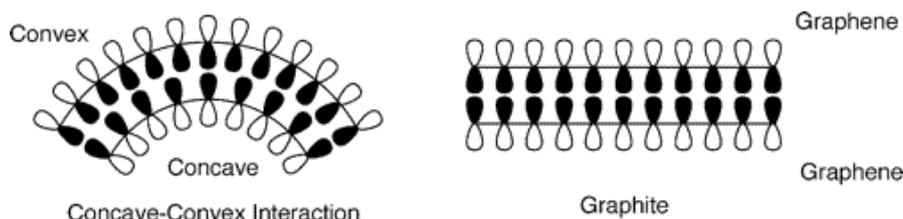


Figura 14. Interacción entre láminas de grafeno.

1.3.2. Receptores de fullerenos

Los calix[n]arenos, calix[4]resorcinarenos y ciclotriveratrilenos, (Figura 15) ha sido ampliamente estudiados como moléculas huésped tradicionales, para la separación y purificación de los fullerenos.

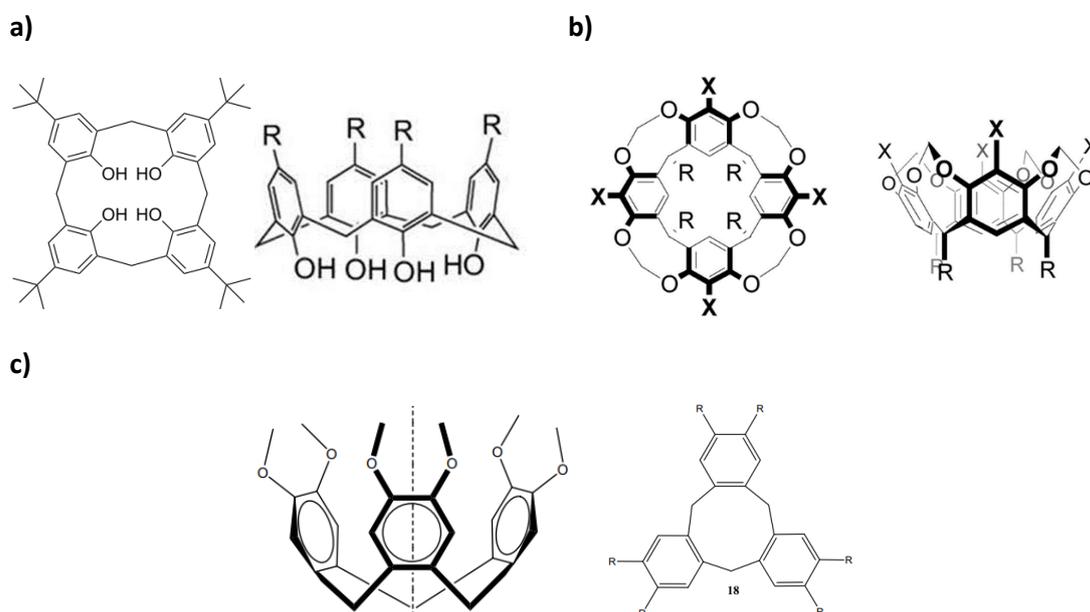


Figura 15. Estructura de a) calix[n]arenos, b) calix[4]resorcinarenos, c) ciclotriveratrilenos.

En 1994, los grupos de Atwood y el de Shinkai, encontraron de forma independiente que el p-terc-butilcalix[8]areno precipitó selectivamente con C_{60} de fullerita y, por lo tanto, condujo a una purificación eficiente de C_{60} (Figura 16).⁷ Este descubrimiento dio lugar a muchos estudios con C_{60} y otros calixarenos. Estos estudios demostraron que la complejación depende

principalmente del tamaño de la cavidad, así como de los grupos funcionales en el borde superior del calixareno. Calix[8]-, -[6]-, y -[5]arenos⁴⁰ y oxacalix[3]arenos⁴¹ forman una variedad de complejos de inclusión con fullerenos, donde el huésped se sitúa en la cavidad poco profunda del calixareno en forma de cono.

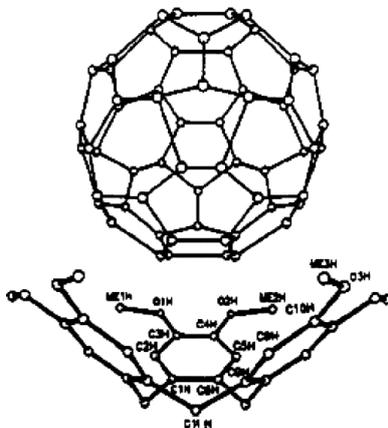


Figura 16. p-terc-butylcalix[8]areno como receptor de fullereno

Otros estudios demuestran que tras la adición de una solución de C₆₀ a una monocapa de ciclo[12]tiofenos (C[12]T), las moléculas de fullereno parecen unirse preferentemente en la parte superior del borde de los ciclo[12]tiofenos.²⁰ Ocasionalmente, también son capturadas dentro de los poros, pero en ese caso se encontró que su unión era muy lábil. En los bordes, su unión se estabiliza mediante interacciones donador-aceptor entre los tiofenos ricos en electrones y los fullerenos deficientes en electrones. Independientemente de los múltiples sitios de unión en cada ciclotiofeno, se formaron exclusivamente complejos 1:1, porque tras la unión de un fullereno, el HOMO del macrociclo subyacente cambia drásticamente hacia el sitio de unión, creando así un dipolo que desfavorece la formación de complejos de fullerenos adicionales (Figura 17). Además, debido a la proximidad de los esqueletos macrocíclicos en la monocapa (<0,4 nm), este dipolo induce un cuadrupolo en los macrociclos adyacentes y, como resultado, a mayor concentración del aditivo, las monocapas se cubren completamente con C₆₀ se forman moléculas en las que se unen a los ciclotiofenos subyacentes exactamente en las mismas posiciones.⁶

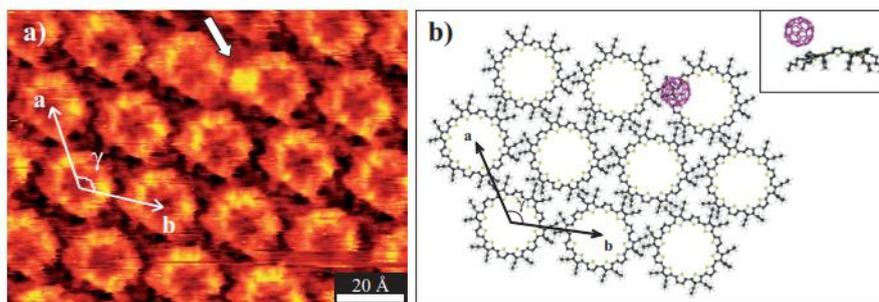


Figura 17. A) Imagen de microscopia de efecto túnel (STM) de una monocapa de C[12]T en grafito pirolítico altamente ordenado (HOPG), que incluye un complejo C[12]T C60 (flecha blanca). Área de la imagen: 11,6 nm × 8,7 nm; condiciones de tunelización: tensión de polarización $U = -700$ mV, corriente de tunelización $I = 44$ pA. B) Modelo calculado de una monocapa estrechamente empaquetada de C[12]T con una disposición hexagonal que incluye los parámetros de la celda unitaria. Vista lateral de la conformación mínima de energía calculada de un complejo C[12]T-C60 (recuadro, parte superior derecha).⁽²⁰⁾

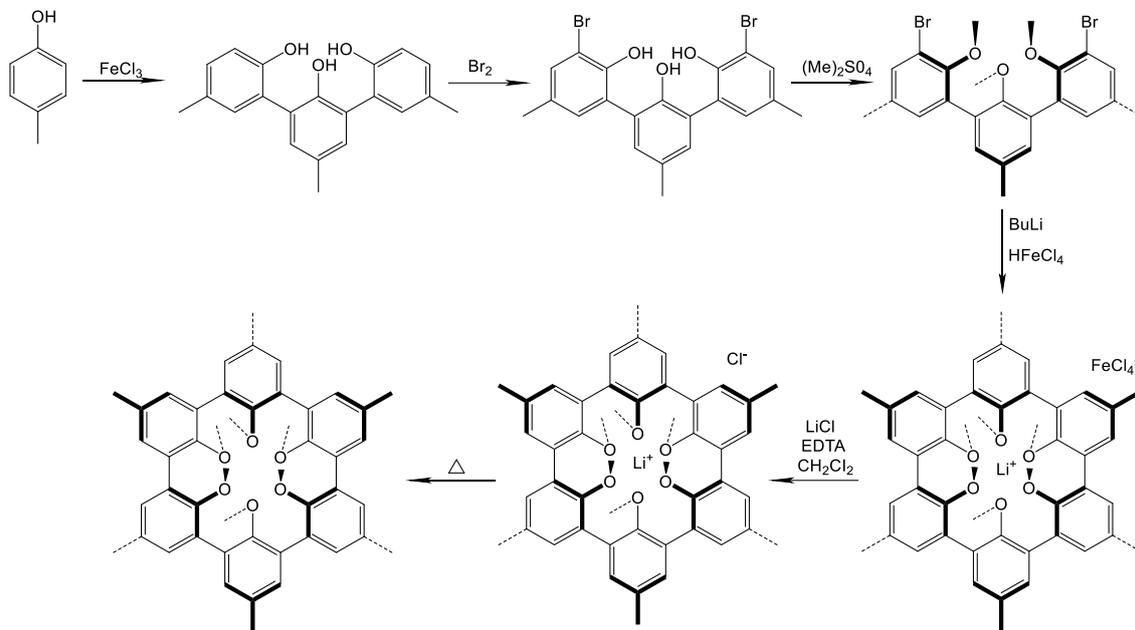
Sin embargo, las capacidades de unión de los anfitriones cóncavos tradicionales no son tan altas. El progreso de los estudios llevó a los químicos sintéticos a preparar moléculas huésped bien diseñadas para fullerenos. Estas moléculas anfitrionas deben poseer una cavidad considerable en forma de cuenco, en forma de jaula o en forma de cinturón.⁷

1.4 Síntesis de [n]ciclo -meta- fenileno (CMP)

Con este trabajo, se pretende ingresar en el campo de hidrocarburos macrocíclicos conjugados con de las síntesis de [6]ciclo-meta-fenilenos sustituidos. Además del interés inicial en las moléculas como modelos defectuosos de grafeno, resulta sumamente atractivo el potencial de los hidrocarburos macrocíclicos en la ciencia de los materiales orgánicos.⁴² Debido a las características únicas que presentan, los macrociclos con estructuras rígidas de hidrocarburos insaturados. En dependencia de la estructura alcanzada, deriva en numerosas aplicaciones como bloques de construcción de nanoestructuras tridimensionales, cristales líquidos discóticos, canales tubulares extendidos, complejos huésped-huésped y orgánicos porosos. Por lo tanto, obtener [n]CMP con estructuras de hidrocarburos cíclicos simples sería un objetivo ideal para aplicaciones de materiales si se pudiese establecer una síntesis escalable y concisa.

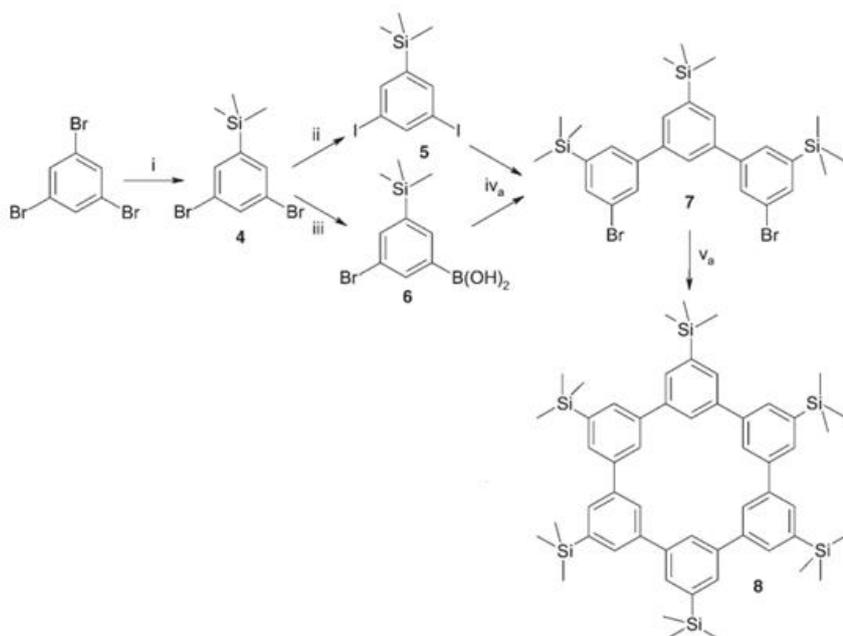
La síntesis de [n]CMP se renovó simplemente adoptando una reacción de acoplamiento apropiada. Staab y colaboradores informaron sobre cuatro métodos diferentes para la síntesis de [6]CMP como el principal congénere a través de una reacción de acoplamiento mediada por cobre con el correspondiente reactivo de Grignard. Los rendimientos de [6]CMP mayoritario a

partir de m-dibromobenceno con una sola unidad de fenileno fueron inferiores al 6 %. El rendimiento de [8]CMP se registró a partir de bifenilo y fue del interior al 1 % a partir de m - dibromobenceno.⁴³ Cram y colaboradores informaron sobre una síntesis de seis pasos de [6]CMP altamente sustituido (conocido como esferindo) (Esquema 1).⁴⁴



Esquema 1. Síntesis de [6]CMP altamente sustituido realizada por Cram.

Por otra parte, Müllen y colaboradores informaron sobre una síntesis de cinco pasos de [6]CMP sustituido con trimetilsililo a partir de 1,3,5-tribromobenceno, usando reacciones de Suzuki y Yamamoto (Esquema 2). El rendimiento total de [6]CMP sustituido con trimetilsililo fue del 30 %.⁴⁵



Esquema 2. Síntesis de [6]CMP sustituido con trimetilsililo realizada por Müllen. i) *n*BuLi, TMSCl
 ii) ^tBuLi, I₂, iii) *n*BuLi, B(OiPr)₃, iv) a) K₂CO₃, [Pd(PPh₃)₄], v) a) cod, bipy, [Ni(cod)₂].

A través de la experiencia de nuestro grupo de investigación en las síntesis mediante reacciones de acoplamiento Suzuki-Miyaura planteamos la siguiente hipótesis. Sintetizar una familia de macrociclos aromáticos, con el empleo de reacciones de macrociclación de uno o varios pasos, mediante reacciones de acoplamiento Suzuki-Miyaura y/o con una reacción de ciclación de tipo Yamamoto.

2.Objetivos

Objetivo General

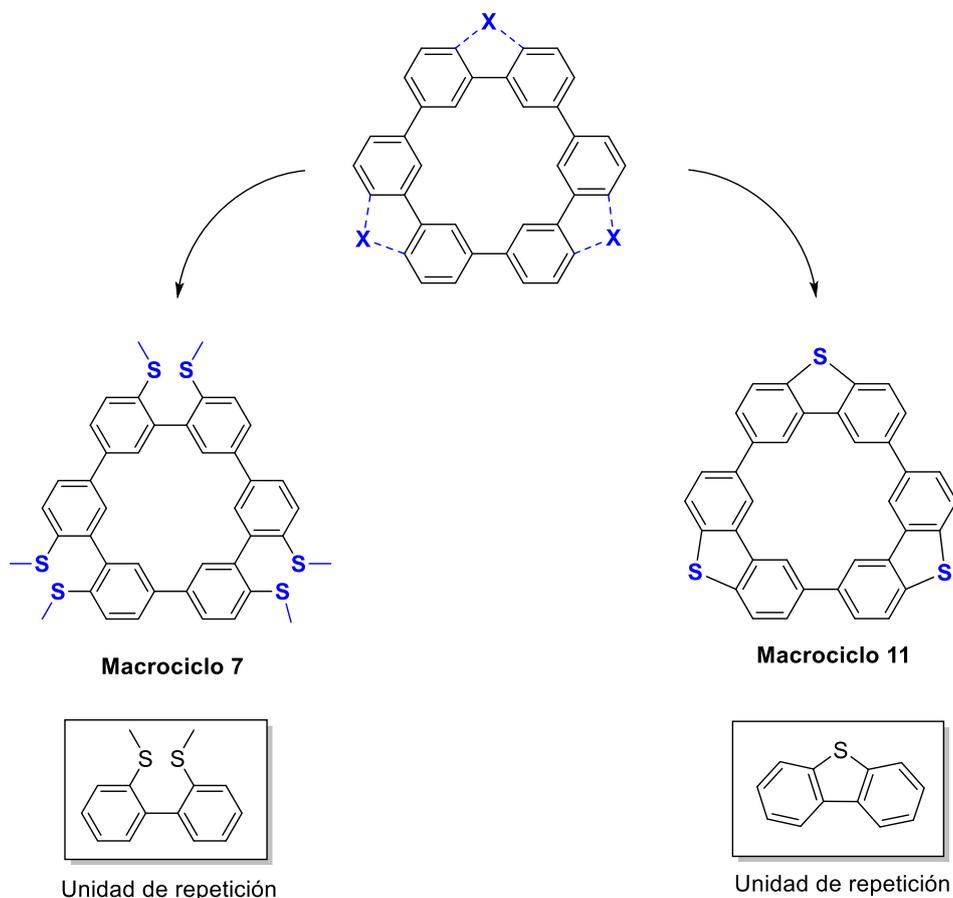
El trabajo fin de máster que se desarrolla en esta memoria tiene como objetivo diseñar y sintetizar de una familia de macrociclos aromáticos, relacionados con [n] ciclo-meta-fenileno (CMP), ([n] CMP, n = 6), que difieran en los sustituyentes de los grupos fenilo, los grados de conjugación π y su disposición espacial, para su posterior empleo como máquinas moleculares y/o redes porosas bidimensionales.

Objetivos específicos

1. Diseño de la metodología de síntesis de dos macrociclos aromáticos diferentes, de seis anillos sustituidos con grupos metilsulfuro o grupos sulfuro.
2. Desarrollo y optimización de las reacciones necesarias para la obtención de las moléculas tales como la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura y Yamamoto.
3. Desarrollo y optimización de las reacciones por microondas, variando parámetros como: tiempo de irradiación, molaridad, números de equivalentes, porcentaje de catalizador.
4. Síntesis de bifenilo sustituido por dos unidades de metilsulfuro en las posiciones 2 y 2'.

3. Resultados y Discusión

Siguiendo el objetivo del trabajo se comenzó con el diseño de diferentes rutas sintéticas para la obtención de dos macrociclos diferentes (7 y 11 en este trabajo) (Esquema 3)



Esquema 3. Estructura de los dos macrociclos a sintetizar.

3.1 Diseño sintético del macrociclo 7

El compuesto **7**, es un macrociclo que tiene como unidad de repetición un bifenilo sustituido por dos unidades de metilsulfuro en las posiciones 2 y 2'. Los grupos metilo, le aportan al macrociclo una estructura 3D, en forma de cuenco, por lo que pudiera ser útil en investigaciones futuras como posible receptor de fullerenos (Figura 18).

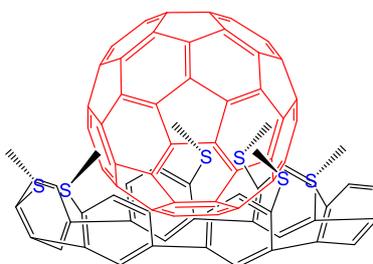
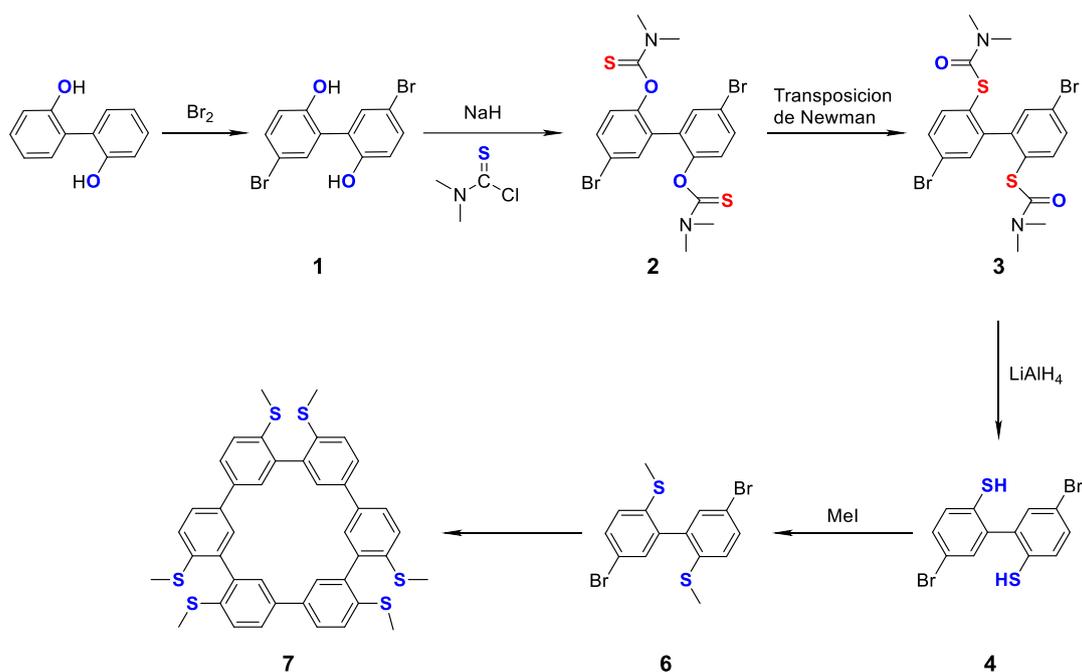


Figura 18. Estructura 3D en forma de cuenco del compuesto 7 como receptor de fullereno.

Por ello se diseñó una ruta sintética para obtener el compuesto **7**, comenzando por el compuesto comercial 2,2'-Bifenol (Esquema 4).

El primer paso sintético consiste en la bromación selectiva del 2,2'-bifenol mediante adición de Br_2 dando lugar al compuesto **1**.⁴⁶ Una vez bromado el compuesto inicial el siguiente paso es llegar a producir el intercambio del grupo $-\text{OH}$ por un grupo $-\text{SH}$. Este cambio es posible lograrlo por medio de 3 reacciones.

La primera reacción consiste en la adición de un grupo tiocarbamoil con el objetivo de añadir el átomo de azufre a la molécula necesario para obtener un tiol. Para ello se llevó a cabo la reacción del compuesto **1** con la base NaH con el fin de desprotonar el alcohol y posteriormente con cloruro de dimetiltiocarbamoilo para finalmente obtener el compuesto **2**.⁴⁷ El compuesto se purificó mediante columna cromatográfica de sílica gel; inicialmente la fase móvil elegida fue hexano/DCM 2:1, pero no se logró obtener el compuesto totalmente puro. Por lo tanto, se cambió exitosamente a hexano/DCM 1:1 logrando un rendimiento del 56 %.



Esquema 4. Ruta sintética propuesta para la síntesis del compuesto **7**.

Para llevar a cabo la transposición de Newman donde se logrará situar el átomo de azufre en la posición deseada de la molécula, se realizó en un reactor de microondas, siendo esta reacción un paso de síntesis crucial para obtener el compuesto deseado. Las condiciones de reacción se habían optimizado previamente en el grupo de investigación. De esta manera, sometiendo al compuesto **2** a $280\text{ }^\circ\text{C}$ durante 15 minutos en el reactor de microondas se obtiene el compuesto

3.⁴⁸ El compuesto **4** se obtiene por medio de reducción con hidruro de litio y aluminio del compuesto **3**.⁴⁷

Tras finalizar la reducción del compuesto **3**, se obtiene un aceite amarillo, y analizando el espectro ¹H RMN se determinó que se obtuvieron dos compuestos: **4** y **5** (Figura 19). En el espectro b del protón se observan diferentes desplazamientos químicos: claramente algunos son característicos de los protones correspondientes al compuesto **4**, el doblete que se encuentra en torno a los 7.79 ppm corresponde al disulfuro y además, no aparecen señales referentes al compuesto de partida.

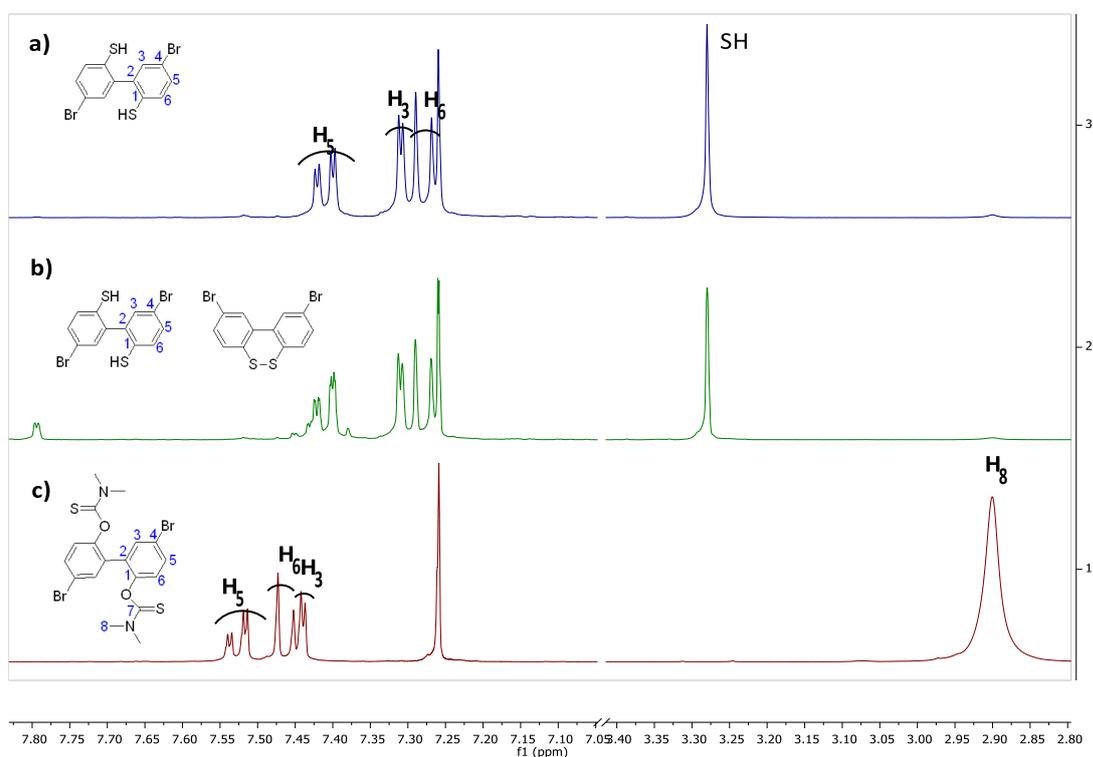


Figura 19. Ampliación de los espectros ¹H-RMN a) compuesto **4** puro b) crudo obtenido después de la reducción con hidruro de litio y aluminio, mezcla de los compuestos **4** y **5**, c) compuesto **3** puro (400 MHz, CDCl₃).

Es bien sabido que los grupos tioles mediante una reacción de oxidación con capaces de formar puentes disulfuro. Por ejemplo, en el organismo humano, la regulación del estado redox intracelular de tiol-disulfuro es una parte esencial de la homeostasis celular.⁴⁹ Debido a ello, la reducción del grupo S-tiocarbamoil ha de realizarse en condiciones desoxigenadas estrictas para evitar el puente disulfuro entre ambos átomos de azufre.

Para solucionar este problema se realizó una reducción adicional al crudo de la reacción con el empleo de NaBH₄, ya que en este caso la reducción de un grupo disulfuro a tiol no requiere

condiciones de reducción tan agresivas. Por lo tanto, se obtuvo el compuesto **4** totalmente puro (Figura 20).

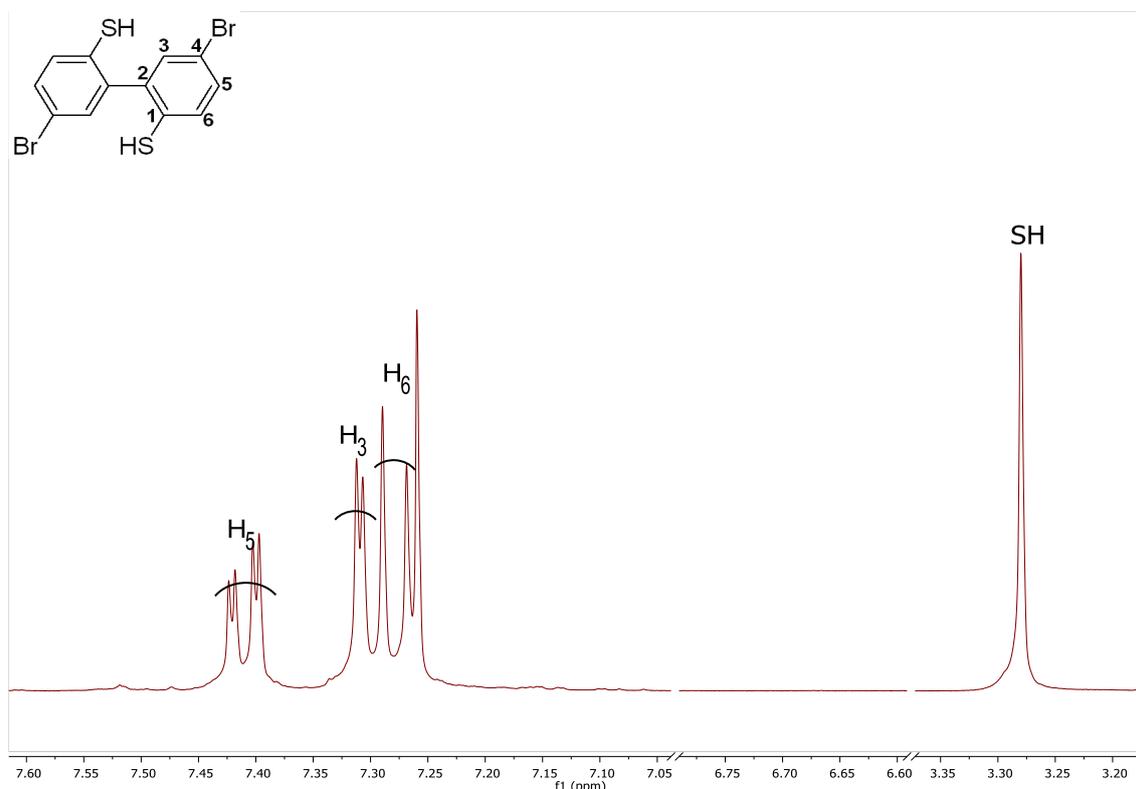


Figura 20. Ampliación del espectro ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) del compuesto **4** puro.

Acto seguido, utilizando MeI como agente metilante se logra llegar a la unidad de repetición del macrocilo deseado (compuesto **6**).

En este punto de la investigación, se logró sintetizar la unidad estructural deseada: un grupo bifenilo sustituido por dos unidades de metilsulfuro en las posiciones 2 y 2' (Esquema 3), para la síntesis posterior del macrociclo **7**. Por lo tanto, nos planteamos dos posibles rutas sintéticas. La primera consistía en proceder con una reacción de boración al hacerlo reaccionar con B₂Pin₂ y así obtener el éster borónico correspondiente⁵⁰, seguida de reacción de acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura⁵¹ y finalizar con una reacción de ciclación de Yamamoto⁵². De otra forma, se podría realizar la reacción de acoplamiento en un paso del tipo Yamamoto. Sin embargo, la polimerización de dihaluros aromáticos es posible utilizando esta reacción de acoplamiento, catalizada por níquel ya que se pueden realizar acoplamientos intermoleculares en vez de lograr cerrar el ciclo acoplando haluros intramoleculares.⁵³

Debido a lo directa que supone la reacción de acoplamiento en un paso del tipo Yamamoto y a la poca masa con la que se contaba del compuesto **6**, esta resultó mucho más atractiva y factible, por lo tanto, fue la ruta de síntesis elegida. En ella, se empleó el catalizador Ni(cod)₂ y como

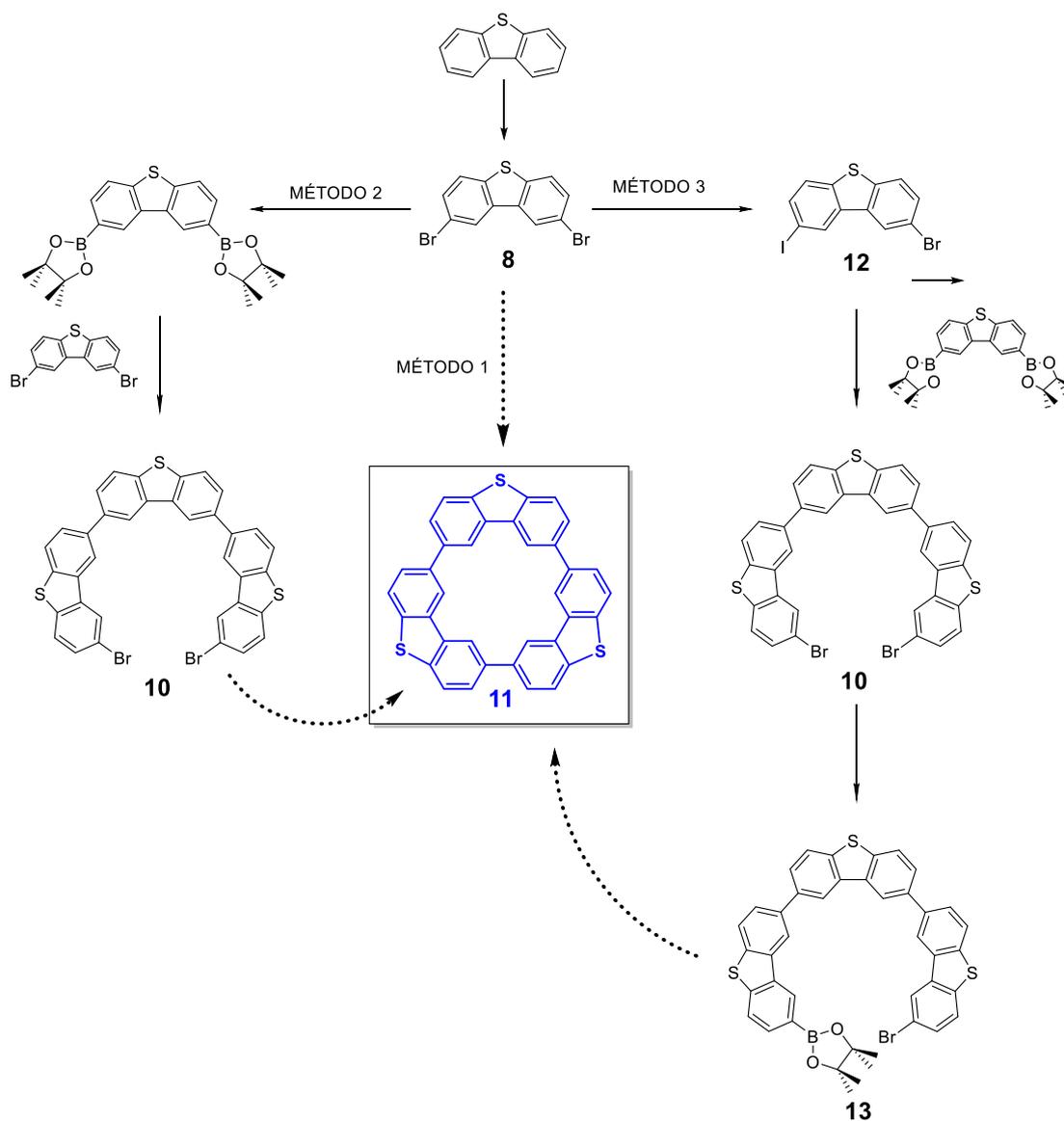
ligando la bipyridina. Sin embargo, los resultados obtenidos por este método no fueron satisfactorios, ya que no se logró obtener el macrociclo.

En general, es una ruta de síntesis en la que intervienen siete reacciones; se emplean equipos de microondas, purificación por columna con tiempos de retención altos, el catalizador es empleado en cantidades estequiométricas y el trabajo con el mismo es muy riguroso ya que se oxida con facilidad, además, los rendimientos obtenidos son bajos, por lo tanto, podemos decir que además de inviable en las condiciones estudiadas, es sumamente ineficiente. Debido a todo lo anteriormente planteado, se optó por diseñar rutas de síntesis alternas para un nuevo macrociclo (compuesto **11**).

3.2. Diseño del macrociclo 11

El macrociclo **11** que se pretende sintetizar es un macrociclo, con tres unidades de dibenzotiofeno enlazadas formando un compuesto que tiene una estructura 2D, por lo tanto, candidato para estudios posteriores como redes porosas bidimensionales. Presenta una ventaja clara sobre el macrociclo **7** ya que su unidad estructural (dibenzotiofeno) es comercial y asequible, por lo tanto, brinda un camino de síntesis más directo.

Para la obtención del compuesto, se diseñaron tres métodos de síntesis principales totalmente diferentes (Esquema 5), que a su vez tienen diferentes vías de síntesis para obtener dichos precursores.



Esquema 5. Diseño de síntesis del compuesto **11**, mediante los tres métodos empleados.

Independientemente del método desarrollado, todos comenzaron con la bromación del dibenzotiofeno para dar lugar al compuesto **8**. En todos los casos, se añade dibenzotiofeno en un Schlenk bajo atmósfera de nitrógeno y se disuelve en CHCl_3 . Luego se añade Br_2 gota a gota y se deja en agitación constante bajo atmósfera inerte. Después de 15 horas, se forma un precipitado en la disolución de color blanco, se filtra, se lava con cloroformo frío hasta que el precipitado quede totalmente blanco. De esta forma se obtiene el compuesto **8** puro como un sólido blanco

La determinación estructural de la molécula **8** se llevó a cabo mediante RMN y, para poder asignar todos los núcleos de protón y carbono fueron necesarios experimentos bidimensionales, tanto homonucleares como heteronucleares que pudiesen facilitar dicha asignación de los núcleos a las señales del espectro. El espectro bidimensional bsgHSQC ^1H - ^{13}C (Figura 21)

permitió asignar las señales que aparecían C_3 y C_6 , que se encontraban muy cercanos en el espectro de ^{13}C RMN (Figura 22) con sus protones correspondientes.

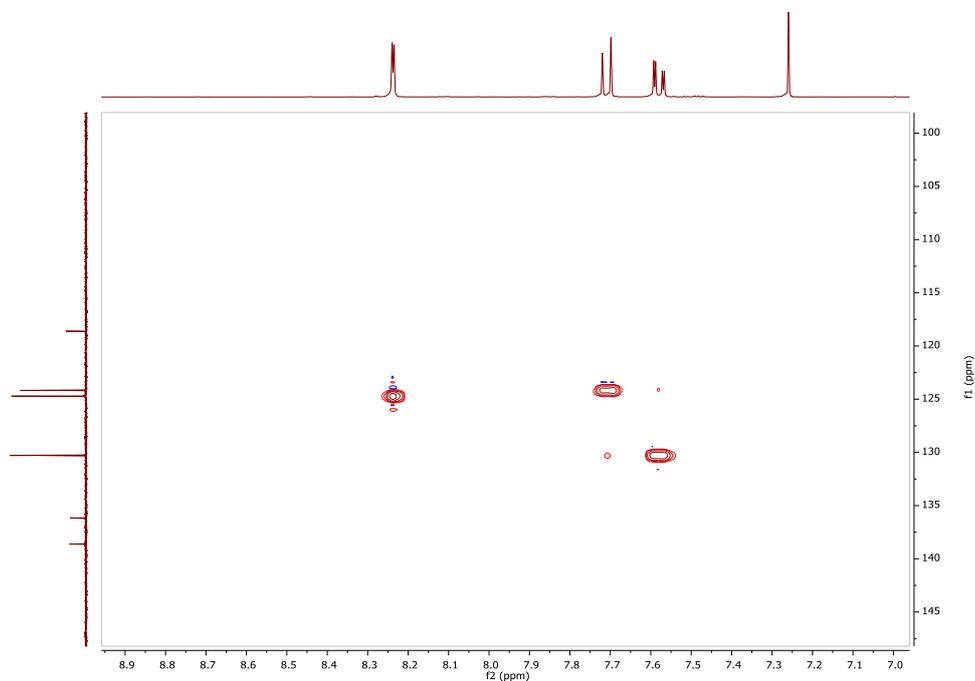


Figura 21. Ampliación del espectro bidimensional ^1H - ^{13}C HSQC del compuesto **8** (500 MHz, CDCl_3).

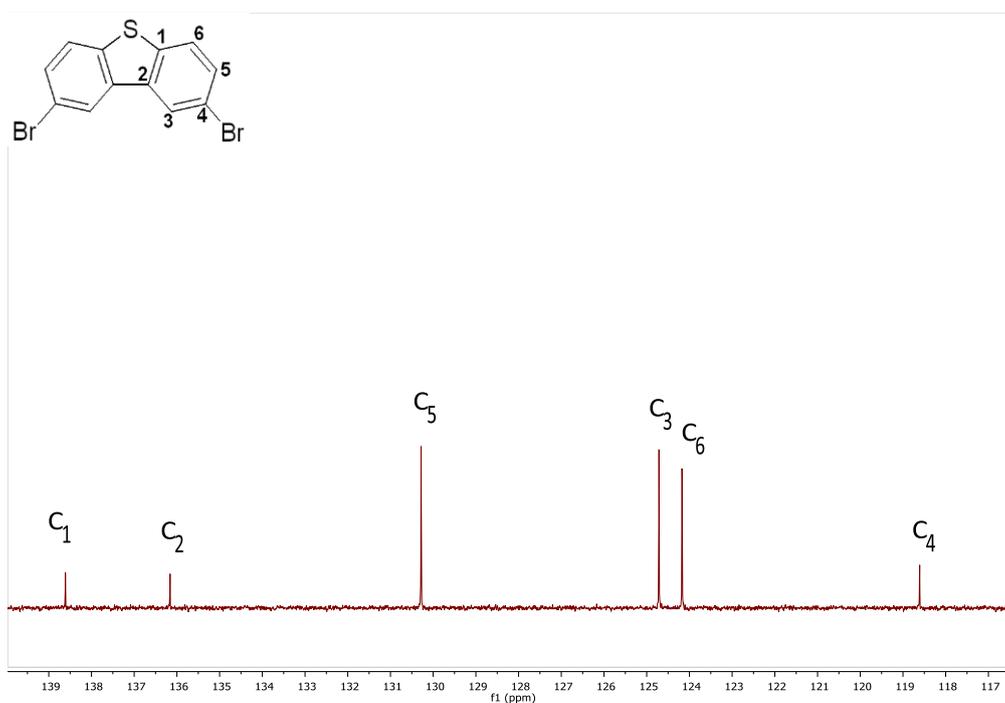
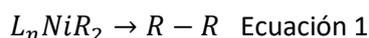


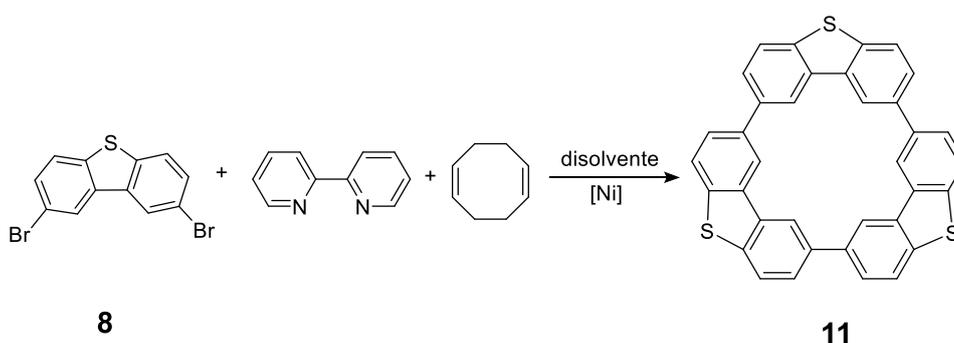
Figura 22. Ampliación del espectro ^{13}C -RMN (101 MHz, CDCl_3) del compuesto **8** puro.

3.2.1. Método 1

Para síntesis del ciclo de seis anillos con unidad estructural de dibenzotiofeno, compuesto **11**, se decidió inicialmente emplear un método sintético más sencillo y directo: la ciclación en un paso partiendo del compuesto **8**. Este tipo de reacciones de acoplamiento, han sido ampliamente utilizadas en síntesis orgánicas y macromoleculares, especialmente mediadas por los complejos de diorganoníquel (II) NiR_2L_n , que experimentan una reacción de acoplamiento reductor para dar $R-R^{1,2}$ (Ecuación 1).⁵⁴



El grupo de Yamamoto y col. ha presentados una amplia gama de reacciones de acoplamiento carbono-carbono de compuestos dihaloaromáticos, por ejemplo: dibromobenceno,⁵⁵ tienileno,⁵⁶ diclorobenceno,⁵⁷ entre otros, mediada por Ni,⁵² en las que se pueden obtener oligómeros cíclicos^{52,54} o polímeros π conjugados.^{57,58} La polimerización de Yamamoto de un compuesto dihaloaromático (monómero de tipo AA) da un polímero. La principal ventaja de la polimerización de Yamamoto es que los monómeros de tipo AA son fáciles de trabajar. Sin embargo, este método normalmente requiere cantidades estequiométricas de catalizador⁵⁹ y resulta complejo llevar a reacción a un compuesto determinado. No obstante, si se obtuviese la molécula deseada con rendimientos satisfactorios sería una excelente ruta de síntesis ya que se ahorraría en tiempo y reactivos. Por ende, la reacción de acoplamiento en un solo paso de Yamamoto ha sido la elegida como Método 1 para la síntesis del compuesto **11** (Esquema 6).



*Esquema 6. Diseño de síntesis del compuesto **11**, mediante Método 1.*

En una reacción de acoplamiento de tipo Yamamoto, se emplea como complejo deshalogenante de Ni(0), principalmente mezclas de bis(1,5 ciclooctadieno), $Ni(cod)_2$ y un ligando neutro L (Bipy o PPh_3).⁵⁴ La policondensación por deshalogenación del precursor se desarrolla sin problemas en el rango de temperatura de 25 a 100 °C. Al mezclar el precursor con el complejo Ni(0), la precipitación de un polímero de color marrón rojizo comienza inmediatamente, y el mejor rendimiento se alcanza sobre los 60 a 80 °C.⁵⁸ Los tiempos pueden variar entre 15 hasta 48 horas,

al igual que los equivalentes referentes al reactivo halogenado,^{52,54,60} disolventes empleados, entre ellos encontramos: DMF, tolueno, mezclas tolueno/DMF y THF.^{52,54,61}

El compuesto **8** se sometió a reacciones de acoplamiento en un paso para producir el macrociclo **11** (*Esquema 6*), con el empleo de ciclooctadieno, catalizador Ni(cod)₂, y bipyridina. Se variaron algunas condiciones como disolvente, equivalentes de los reactivos y tiempo (*Tabla 1*).

Reacción	Técnica	eq. cod,	eq. Ni(cod) ₂ ,	eq. bipy	disolvente
1	Schlenk	2.1	2.1	2.1	Tolueno/DMF
2	Schlenk	4	4	4	Tolueno/DMF
3	Schlenk	8	8	8	Tolueno/DMF
4	Schlenk	2.05	1.25	1.25	THF
5	MW	8	8	8	Tolueno/DMF

Tabla 1. Condiciones de síntesis del compuesto 11 por el Método 1.

Las cuatro primeras reacciones se realizan de manera similar: en Schlenk, en atmósfera inerte a una temperatura de 80 °C. En la reacción **1** el crudo se extrajo con tolueno y se analizó mediante ¹H RMN, se obtuvo un espectro complejo, con muchas señales difíciles de analizar, indicativo que se han formado diferentes polímeros; por lo tanto, el resultado fue no concluyente. Debido a ello, se evaluó por espectroscopia de masas de alta resolución (HRMS) y se identificó el compuesto logrando obtener su masa exacta (546.06), pero no se logró aislar.

Teniendo en cuenta el resultado anterior, se realizaron dos reacciones subsiguientes con los mismos parámetros y siguiendo los mismos pasos, pero aumentando los equivalentes de todos los reactivos dependientes del bromado primero a 4 y en una reacción posterior a 8; mientras que en la reacción inicial los equivalentes de 2.1, para todos los reactivos empleados dependientes del compuesto **8**. Pero, tras al realizar un análisis similar al anterior del crudo se determinó en ambos casos que no se obtuvo el compuesto. Por ello, se decidió realizar la misma reacción, pero con THF como disolvente (reacción **4**)⁶¹ y tampoco se obtuvieron los resultados esperados.

Otra opción fue realizar la reacción mediante microondas. Como se puede constatar, la síntesis mediante el acoplamiento de tipo Yamamoto necesita el empleo de temperatura durante un tiempo determinado.^{45,52, 62} El MW, proporciona la suficiente energía, casi de forma instantánea, para superar esta barrera y completar la reacción más rápidamente y con mayor rendimiento que utilizando métodos convencionales de calentamiento. Además, la energía transmitida por microondas afecta a los parámetros de temperatura descritos en la ecuación de Arrhenius de

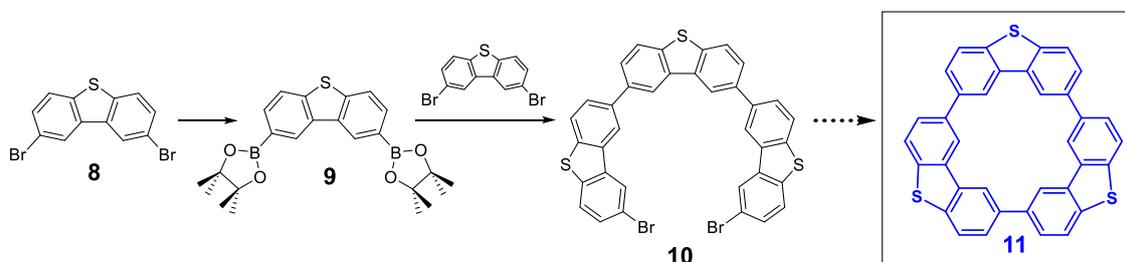
forma que este calentamiento instantáneo causa un movimiento molecular más rápido, lo que provoca un número más grande de colisiones.⁶³ Por todo lo descrito, se esperaba que la reacción estuviese favorecida. Sin embargo, no se obtuvo el compuesto debido posiblemente a la descomposición del reactivo de Níquel.

La reacción de acoplamiento de Yamamoto en un solo paso compuesto dihaloaromático es eficaz para la síntesis de polímeros y macrociclos conjugados, que se realiza en condiciones suaves y versátiles. Si embargo, debido a esa gran versatilidad es complejo optimizar las variables para llegar al compuesto deseado.

3.2.2. Método 2

Debido a todas las inconvenientes que trajo consigo la síntesis del ciclo de seis anillos con unidad estructural de dibenzotiofeno, compuesto **11**, por el Método 1; se decidió tomar un camino de síntesis alternativo: Método 2 que consta de tres reacciones diferentes (*Esquema 6*). Al tratarse de un acoplamiento C-C de arenos se utilizará una doble reacción de Suzuki-Miyaura,⁵¹ en presencia de un catalizador de paladio y el último cierre se realizará mediante reacción de Yamamoto.

En primer lugar, el compuesto **8** se hace reaccionar con B_2Pin_2 en una reacción de Miyaura⁵⁰ y se obtuvo el éster borónico. Esta reacción se realizó en microondas, la mezcla se irradió durante 45 minutos a una temperatura de 175 °C. Asimismo, esta reacción se optimizó, llevando a cabo la reacción durante 30 minutos consiguiendo la misma conversión del producto inicial.



Esquema 7. Diseño de síntesis del compuesto 11, mediante Método 2.

Para la asignación de las señales de esta molécula (compuesto **9**), se utilizaron además de espectros bidimensionales homonucleares; espectros heteronucleares convencionales tales como gDQFCOSY, gc2HSQC, gc2HMBC. Gracias al gc2HMBC (Figura 23) se observa, como en la determinación de la molécula **9**, los protones H_5 y H_6 correspondientes a los dobletes en torno a los 7.90 – 7.82 ppm, que están sumamente cercanos se pudieron asignar (*Figura 24*). La señal del protón H_5 se acopla a 2 o 3 enlaces con los C_1 y C_3 , mientras que la señal del H_6 se acopla con C_2 .

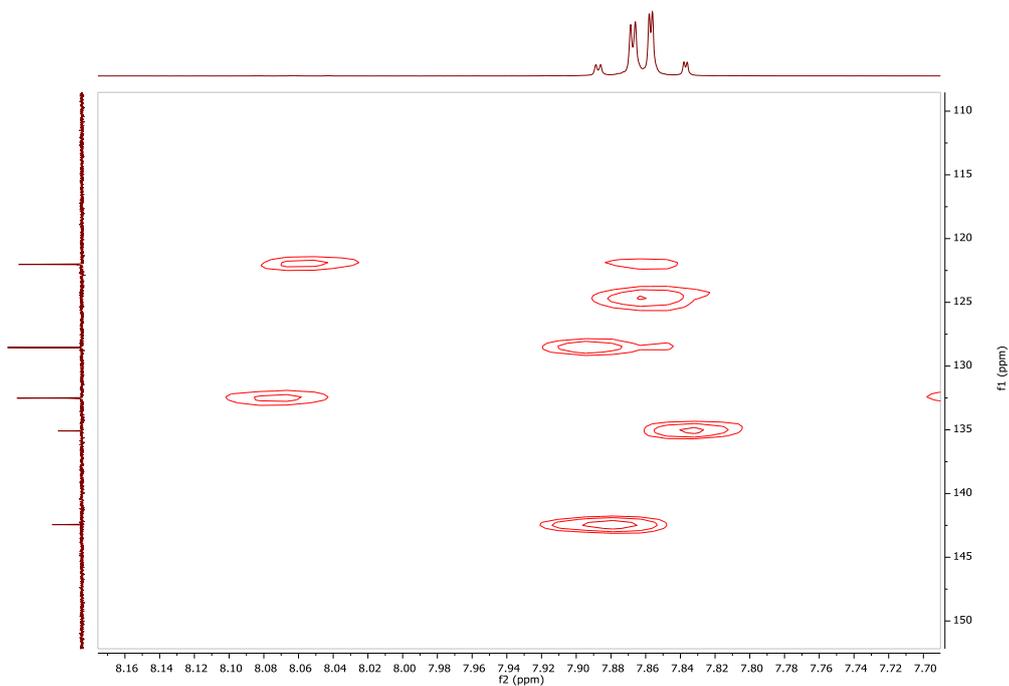


Figura 23. Ampliación del espectro bidimensional ^1H - ^{13}C HMBC del compuesto **9** (500 MHz, CDCl_3).

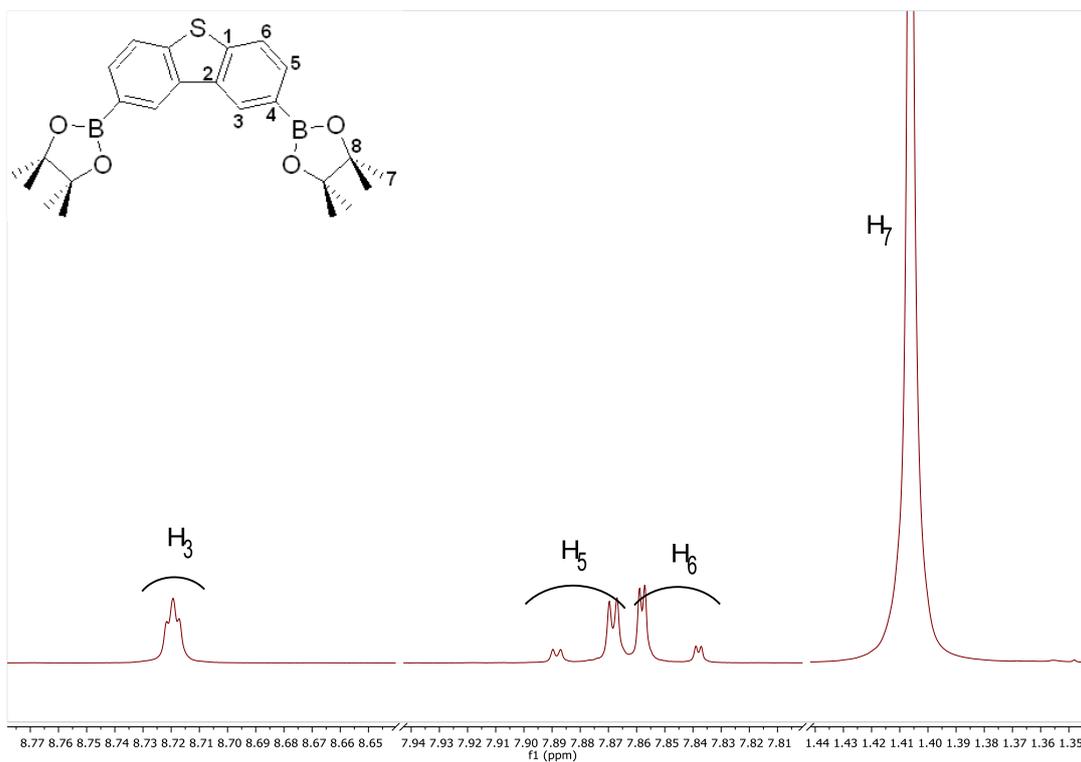


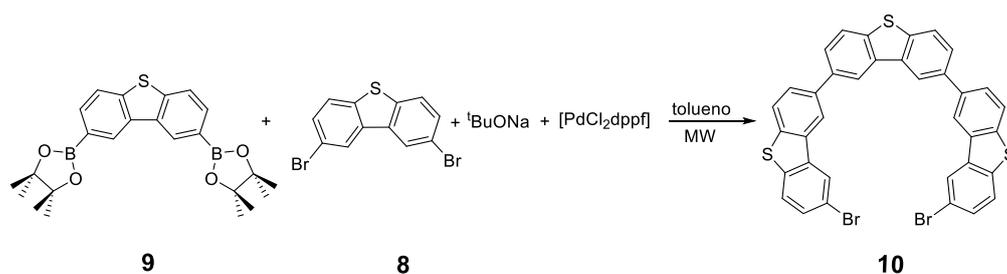
Figura 24 Ampliación del espectro ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) del compuesto **9** puro

Posteriormente, con el objetivo de obtener la molécula **10**, se realizaron cuatro reacciones de doble acoplamiento de Suzuki diferentes, en la que se variaron condiciones como: catalizador, bases y disolventes empleados (Tabla 2).

Reacción	Técnica	Catalizador	Bases y ligandos	Disolvente
1- Procedimiento A	MW	PdCl ₂ dppf	^t BuONa	tolueno
2- Procedimiento B	Schlenk	PdCl ₂ dppf	K ₂ CO ₃	DMSO
3- Procedimiento C	Schlenk	Pd(OAc) ₂	SPhos K ₃ PO ₄	Dioxano
4- Procedimiento D	Schlenk	Pd(OAc) ₂	SPhos K ₃ PO ₄	EtOH/agua

Tabla 2. Resumen de las reacciones alternativas (Procedimientos A-D) de doble acoplamiento Suzuki.

El *Procedimiento A* se realizó mediado por microondas, con 20 % de catalizador [PdCl₂dppf] (*Esquema 8*).



Esquema 8. Procedimiento A: Síntesis del compuesto 10 mediada por MW.

El crudo fue analizado por ¹H RMN, se observaron muchas señales, pudiera deberse a que se obtuvieron polímeros. No obstante, el compuesto de seis anillos (**10**), se logró purificar con el empleo de columna cromatográfica de sílica gel, pero con un rendimiento sumamente bajo, 4 %. Por consiguiente, fue necesario optimizar las condiciones de esta reacción con el objetivo fundamental de aumentar el rendimiento.

En la formación de macrociclos, se deben tomar medidas para prevenir las reacciones de polimerización y que no ocurran. Tradicionalmente, implica el uso de química de alta dilución, empleando una gran cantidad de disolvente y bajas concentraciones (*Figura 25*).

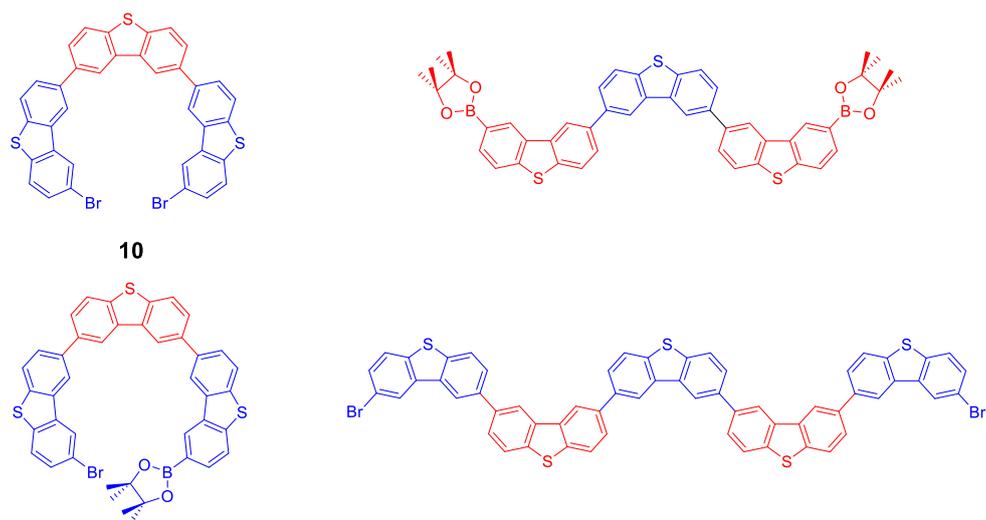


Figura 25. Posibles polímeros que se pueden formar con la reacción de doble acoplamiento Suzuki.

Debido a ello, se realizaron numerosos estudios modificando algunas de las condiciones que influyen en la reacción (Tabla 3), entre ellas, la disminución de la concentración; así como también: el aumento de los equivalentes del compuesto **8** frente al **9** para promover el acoplamiento de dos moléculas de compuesto bromado **8**, con el compuesto con los grupos éster borónico **9**, disminución del tiempo de irradiación y del porcentaje de catalizador.

Reacción	eq. Comp. 8	% cat	Concentración (M)	Tiempo (min)
a	2	20	0.03	45
b	2	20	0.03	30
c	2	10	0.03	30
d	2	5	0.03	30
e	2	10	0.01	30
f	5	10	0.01	30
g	10	10	0.01	30
h	10	10	0.005	30
i	15	10	0.01	30

Tabla 3. Condiciones de reacción en MW para la síntesis del compuesto **10** (Procedimiento A).

Todos los crudos fueron analizados por ^1H RMN. Como se puede observar claramente (Figura 26) no existen señales referentes al compuesto **9**, pudiera deberse a que es el compuesto limitante y reaccionó completamente. Sin embargo, podemos asegurar que el compuesto **8** que

estaba en exceso (para todas las condiciones de reacción en microondas), está presente en el crudo.

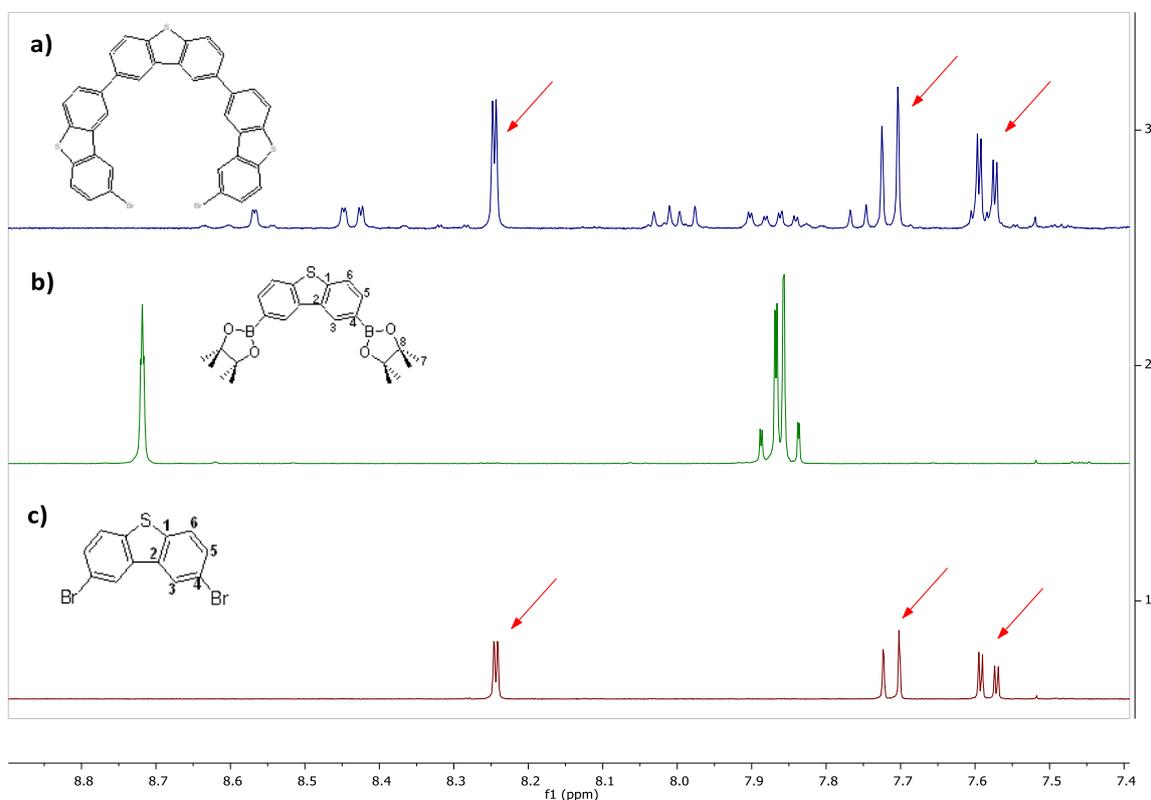


Figura 26. Ampliación de los espectros ^1H -RMN a) crudo obtenido de la reacción f, b) compuesto **9** puro, c) compuesto **8** puro (400 MHz, CDCl_3).

En la Figura 27 se muestra la comparación de los espectros ^1H -RMN de algunas de las reacciones en MW para la síntesis el compuesto **10**. Teniendo en cuenta la economía atómica y el costo de producción de la reacción, a partir de la reacción *a*, se decidió disminuir el % de catalizador y el tiempo de irradiación, siempre y cuando no influyese negativamente en el resultado de la reacción.

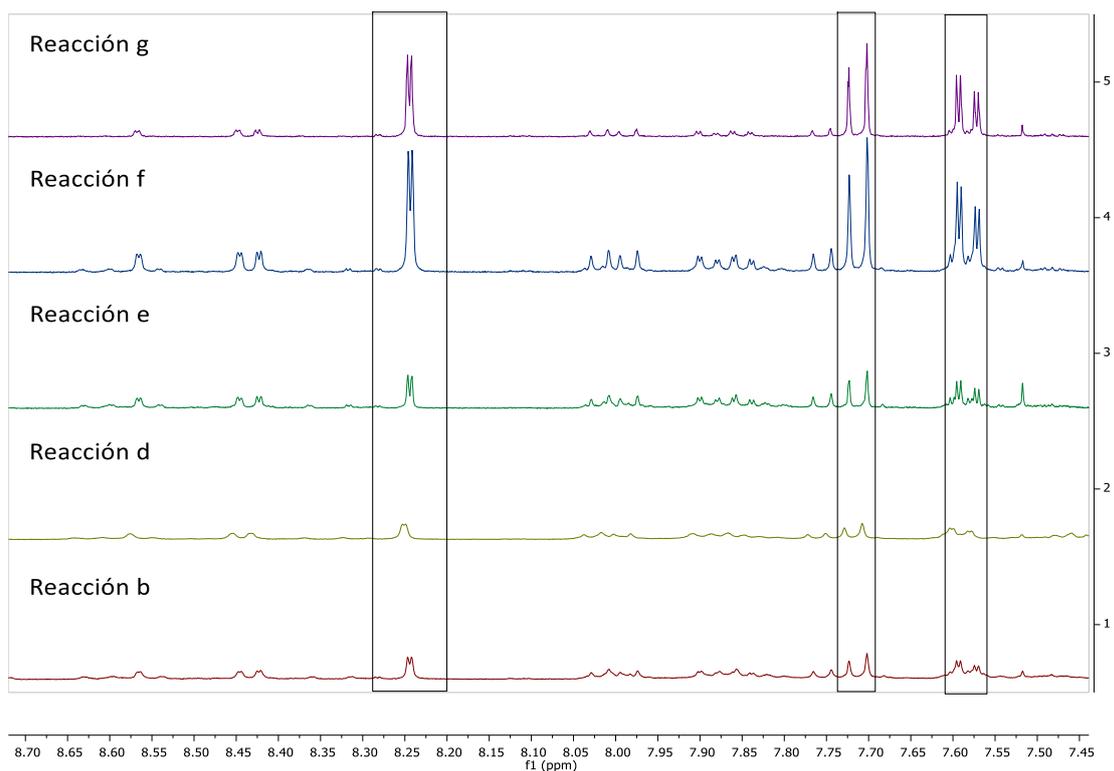


Figura 27. Relación de los espectros ^1H -RMN de las diferentes condiciones de reacción en MW para la síntesis del compuesto **10** (400 MHz, CDCl_3).

Como es esperable, en todos los casos, las señales referentes al compuesto **8** aumentan a medida que aumentamos su equivalencia en la reacción (están señaladas mediante líneas discontinuas). La reacción *d* muestra la peor intensidad de las señales referentes al compuesto deseado, es de todas las reacciones en la que se empleó menor cantidad de catalizador, por lo tanto, pudiera deberse a que el mismo es insuficiente para dirigir eficientemente la reacción de doble acoplamiento Suzuki. Las reacciones *e*, *f* y *g*; tiene en común que se disminuyó la molaridad de 0.03 a 0.01; como puede observarse repercute en la síntesis positivamente, ya que obtienen espectros con señales más definidas del compuesto **10** y con menos señales no deseadas. Disminuir la molaridad en este tipo de reacciones es crucial, aunque interfiere negativamente en la economía atómica por ello, al disminuirla a 0,005 (reacción *h*) no se observó un cambio significativo en los espectros, por lo que se decidió continuar a 0,01 M.

El aumento de los equivalentes del compuesto **8** supuso una disminución de la formación de los polímeros no deseados, ya que, al ponerlo como exceso, es más probable que se forme la unión de dos unidades del compuesto **8** con una del compuesto **9**. Sin embargo, al aumentarlo al doble en la reacción *g*, no se ve una mejora considerable y repercute negativamente en la economía atómica de la reacción. De ahí que, la reacción *f*, fue la que presentó un espectro con menos

impurezas (Figura 27). El compuesto se logró purificar mediante columna cromatográfica (Figura 28) y aumentando el rendimiento a 12 %.

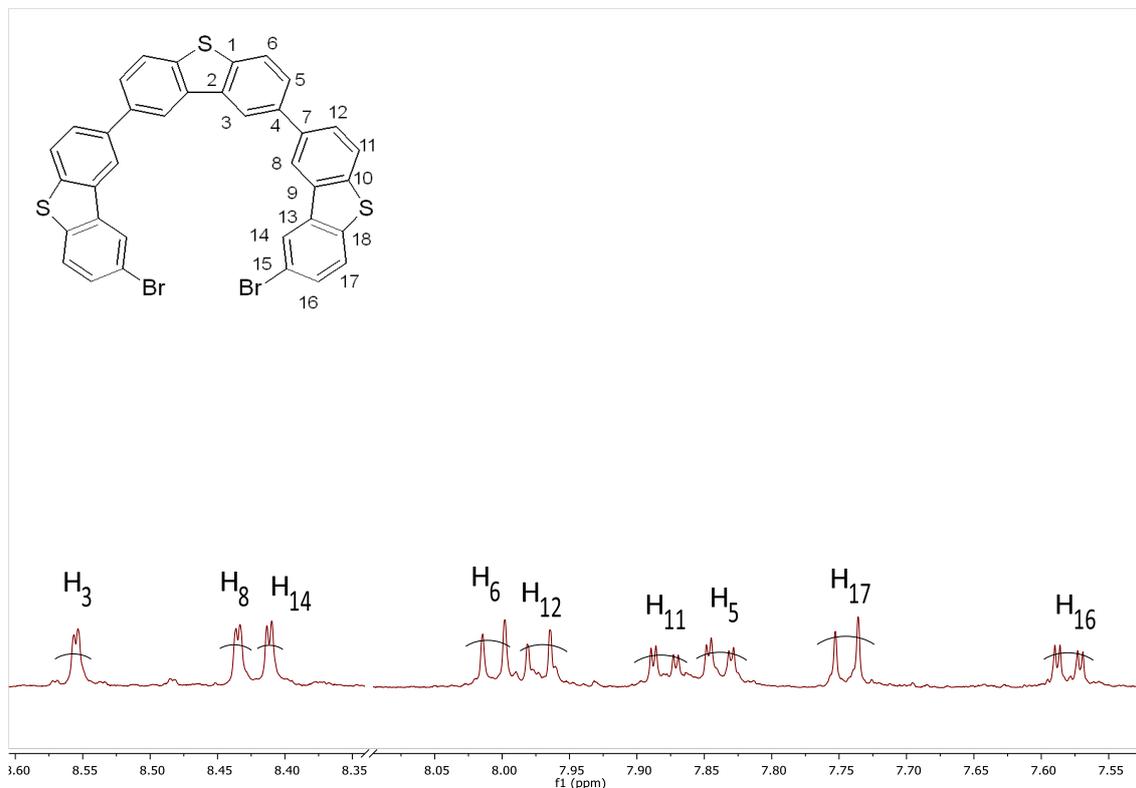


Figura 28. Ampliación del espectro $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **10** puro.

El espectro bidimensional gDQFCOSY $^1\text{H-}^1\text{H}$ sensible a la fase (Figura 29) aportó información sobre el acoplamiento de los protones esencial para determinar la estructura del compuesto. Permitió asignar el centro de las señales que aparecían como multipletes, pudiendo así relacionar dichas señales, que aparecían superpuestas en el espectro de protón, con sus carbonos correspondientes mediante experimentos bsgHSQC o bien, con carbonos que se encuentren acoplados a más larga distancia mediante experimentos bsgHMBCAD y así definir estructuralmente al compuesto **10**.

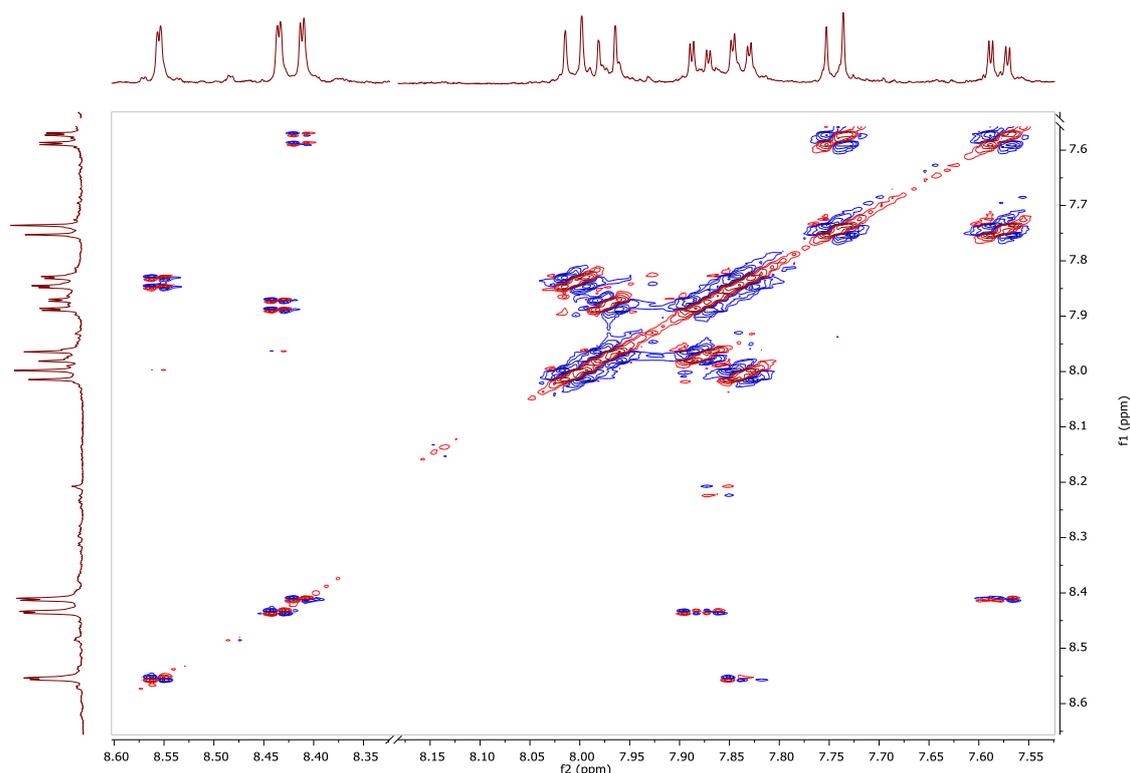
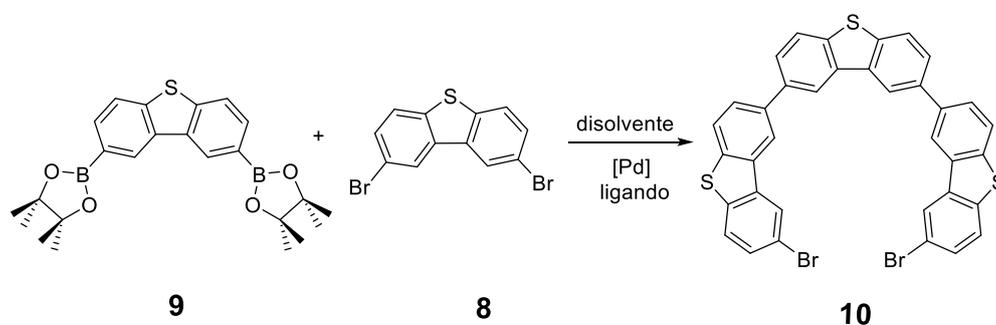


Figura 29. Espectro bidimensional ^1H - ^1H gDQFCOSY del compuesto **10** (500 MHz, CDCl_3).

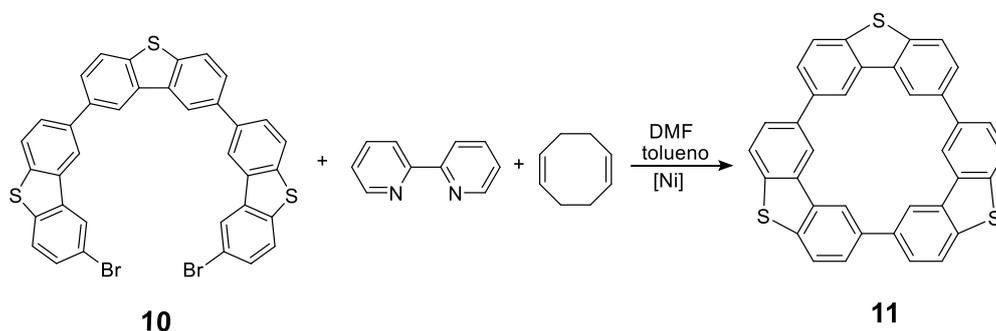
También, se llevaron a cabo reacciones alternativas con los precursores **8** y **9**, para la síntesis del compuesto **10** (Esquema 9), con el objetivo de aumentar el rendimiento. Para ello, se siguió apostando por el doble acoplamiento de Suzuki. Es posiblemente la reacción de formación de enlaces carbono-carbono catalizada por metales de transición más ampliamente aplicada ya que tiene como ventajas una combinación de condiciones de reacción excepcionalmente suaves y tolerantes a grupos funcionales, con un reactivo de organoboro relativamente estable, fácil de preparar y generalmente benigno para el medio ambiente.⁶⁴ Todas ellas se realizaron en Schlenk en vez de utilizar la tecnología de microondas, bajo atmósfera inerte, en condiciones de alta dilución, durante 24 horas, variando los catalizadores, reactivos, y solventes (Tabla 2).



Esquema 9. Procedimientos B-C: Reacciones de doble acoplamiento de Suzuki para la síntesis del compuesto **10**.

En el caso del *Procedimiento B*, se logró obtener el compuesto puro de seis anillos deseado. Aunque, no se pudo calcular el rendimiento porque la cantidad de compuesto obtenido tras la purificación en columna cromatográfica era despreciable. Por otra parte, en los *Procedimientos C y D* no se obtuvo el compuesto.

Finalmente, la estructura macrocíclica de [6]CMP con puente se intentó completar mediante un acoplamiento de tipo Yamamoto^{43,52,65} posterior. En esta reacción de ciclación del compuesto **10** se emplearon mezclas de ciclooctadieno, Ni(cod)₂, como catalizador y el ligando bipyridina (*Esquema 10*).

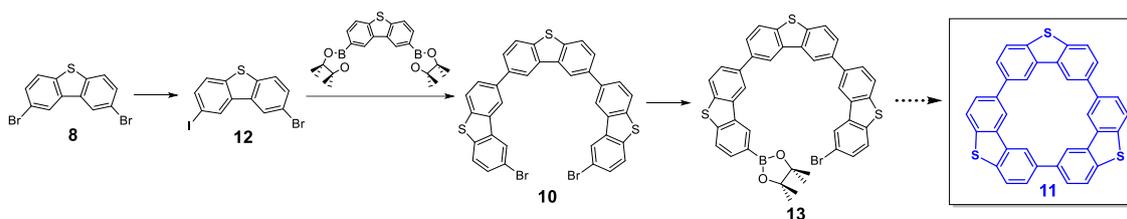


Esquema 10. Síntesis del compuesto 11, mediante Método 2.

El producto se analizó por ¹H RMN, se obtuvo un espectro complejo, con numerosas señales difíciles de analizar, por lo tanto, el resultado fue no concluyente. Debido a ello, se evaluó por espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) y se concluyó que no estaba el compuesto deseado. Se decidió no seguir el estudio por este método, debido fundamentalmente, a los pésimos rendimientos en todas las reacciones que interviene en este método, ninguna superior a 65 %, en especial en el doble acoplamiento cruzado de Suzuki que, tras optimizar las variables, solo se logró obtener un 14 % como máximo de rendimiento.

3.2.3. Método 3

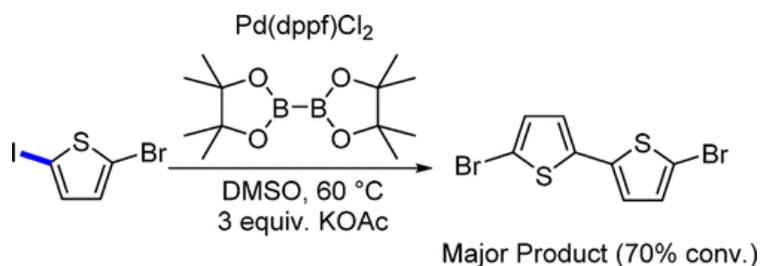
Teniendo en cuenta que en los métodos anteriores no se obtuvieron los resultados deseados y que, en ambos la reacción de Yamamoto tenía un papel crucial y no fuimos capaces de optimizarla, ni poder aislar el producto, debido entre otros factores, a la cantidad de impurezas obtenidas; se ideó un nuevo camino de síntesis, Método 3. Consta de cinco reacciones diferentes, en ninguna de las cuales figura el acoplamiento de Yamamoto (*Esquema 11*) y al igual que las anteriores su objetivo es realizar el acoplamiento de los 6 anillos.



Esquema 11. Diseño de síntesis del compuesto **11**, mediante Método 3

Los compuestos de organoboro son sintones muy versátiles que se utilizan en la preparación de productos naturales, materiales orgánicos y polímeros conjugados. La amplia utilidad de estos reactivos en síntesis se deriva de su estabilidad y la reactividad bajo las condiciones de reacción apropiadas.⁶⁴ Estas características han llevado al rápido desarrollo de protocolos de borilación, particularmente para arenos (reacciones de Suzuki-Miyaura).^{14,66}

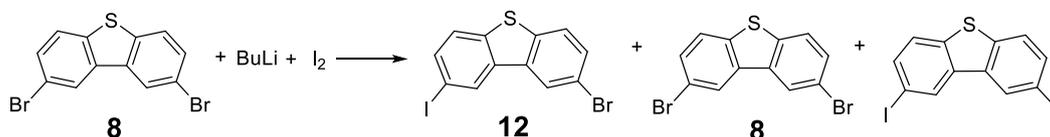
Sin embargo, en este método, fue necesario y prudente idear un nuevo mecanismo de síntesis compuesto **10**; análogo a que la reacción de acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura, que se empleó anteriormente en el Método 2 (Esquema 7), para la síntesis de este compuesto. Debido a que se obtuvo con un rendimiento máximo de 12 %, después de varios intentos de optimización. La nueva ruta de síntesis del compuesto **10** consta de dos reacciones: una yodación selectiva a uno de los bromos y una borilación catalizada por metales de transición para enlaces C-I en bromiodoarenos, seguida por el acoplamiento cruzado del material de partida restante y el boronato recién formado (Esquema 12).⁶⁷



Esquema 12. Borilación quimioselectiva de 2-bromo-5-yodotiofeno como paso intermedio de la reacción.

Como en los métodos anteriores, se partió del compuesto **8**, al que se le realizó una yodación (Esquema 13). Esta reacción consta de dos pasos, primeramente, la litiación, en la cual en un Schlenk el compuesto **8** debe disolverse totalmente en THF seco y luego se añade n-BuLi a -78 °C; posteriormente se prosigue con su yodación. El crudo se aisló mediante de una extracción con DCM y se precipitó con hexano. En esta reacción nos enfrentamos al inconveniente que no se logró una total disolución del compuesto de partida en THF. Se intentaron en reacciones posteriores aumentar el tiempo de agitación e intentar conseguir así una disolución homogénea,

pero no se logró. Por ello, el crudo tratado al ser analizado por ^1H RMN, se determinó que estaba el compuesto impuro conteniendo 3 compuestos diferentes. Los compuestos que se determinaron fueron el compuesto sustituido por dos bromos (compuesto **8**), sustituido por un bromo y un yodo (compuesto **12**) y sustituido por dos yodos (Figura 30). La separación de estos compuestos no fue posible ya que el R_f que presentaban en las TLCs realizadas era el mismo.



Esquema 13. Reacción de yodación compuesto **8**.

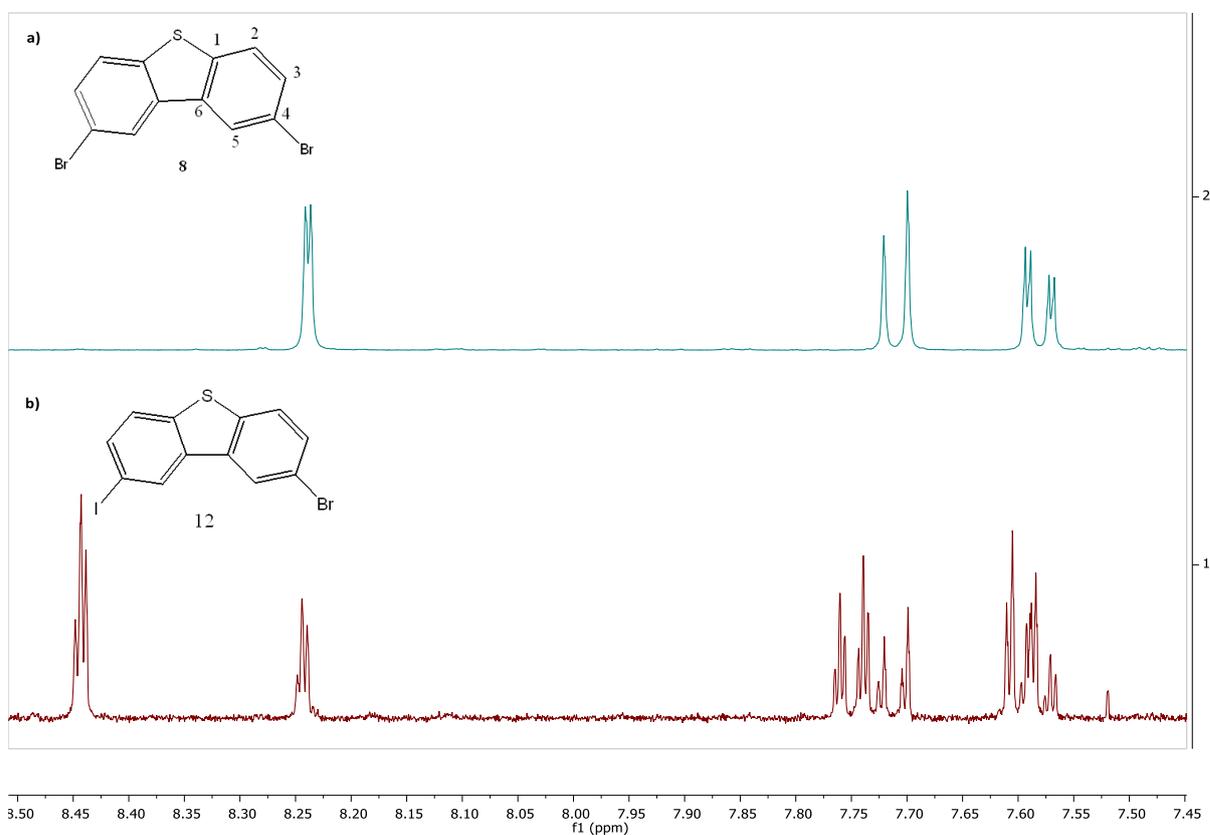
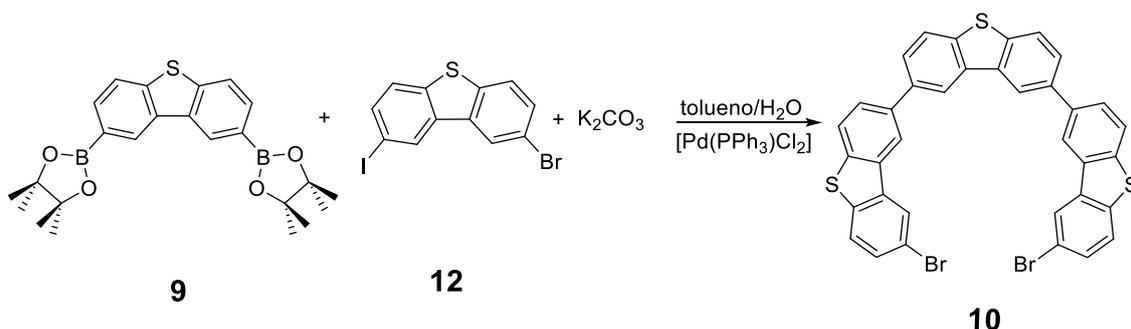


Figura 30. Ampliación de los espectros ^1H -RMN a) compuesto **8** puro, b) crudo compuesto **12** (400 MHz, CDCl_3).

A pesar de las impurezas decidimos seguir con el procedimiento de síntesis haciendo reaccionar el compuesto **12**, mediado por un catalizador selectivo a yodo, bis(pinacolato)diboro, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2$, con el compuesto **9** y K_2CO_3 como base,^{67,68} para la síntesis del compuesto **10** (Esquema 14).

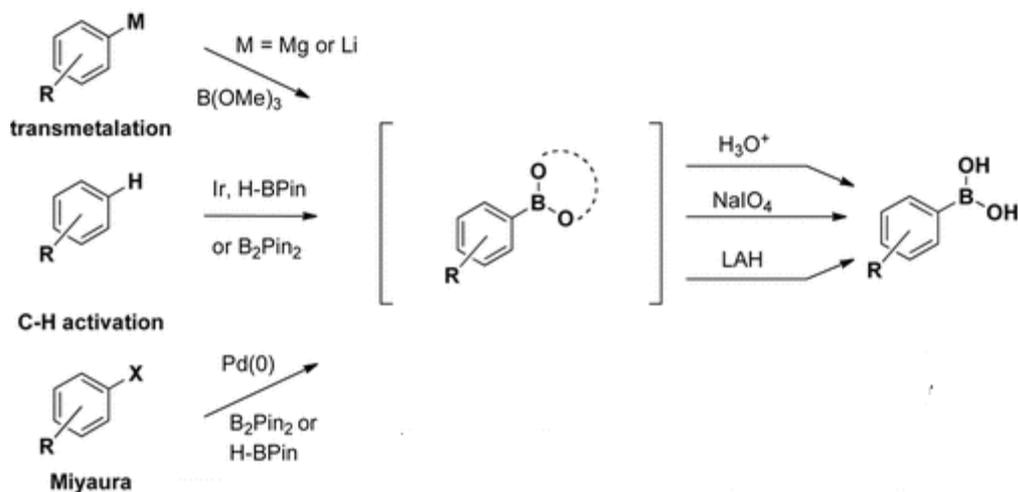


Esquema 14. Síntesis del compuesto 10, Método 3.

El crudo de esta reacción se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel, la fase móvil que se empleó fue hexano/ CHCl_3 , la relación fue variando de menos a más polar, se comenzó por 7:1 hasta 2:1, para eliminar las impurezas y al mismo tiempo ayudar a la desorción del compuesto de la columna. A pesar de ello, los tiempos de retención en columna son largos, además el compuesto se queda retenido en la cabeza de columna. Se obtuvo un rendimiento del 16 % (El rendimiento bajo se debe a la mezcla de compuestos **12**, **8** y diiodado). Debido a ello, se propuso como método alternativo de purificación mediante precipitaciones consecutivas con hexano, pero no se consiguieron los resultados esperados. El rendimiento por este método en la síntesis del compuesto bromado de seis anillos fue mayor que el obtenido por el doble acoplamiento Suzuki-Miyaura, empleado por el Método 2, (12 % de rendimiento); a pesar de que el reactivo de partida yodado (compuesto **12**), no estaba totalmente puro. Por lo tanto, se concluye que, este camino de síntesis, para la obtención del compuesto **10**, es más adecuado. El grupo de investigación continúa optimizando este primer paso de síntesis (formación del derivado de Bromo y Iodo con el fin de mejorar el rendimiento del acoplamiento de Suzuki)

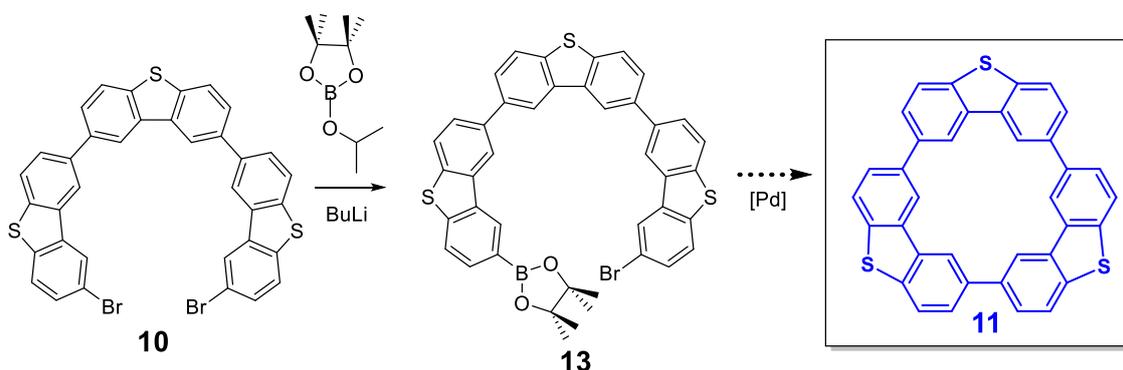
Los boronatos de arilo halogenados son reactivos particularmente útiles para construir polímeros conjugados. El estado actual del arte en la síntesis de ácidos borónicos incluye la transmetalación a través del intercambio metal/halógeno o la ortometalación dirigida,^{69,70} activación C-H utilizando un catalizador de iridio^{71,72}, o la borilación de Miyaura catalizada por paladio⁷³(Esquema 15). Aunque estos métodos suministran las especies de boro requeridas con rendimientos razonables, todos los métodos actuales dan como resultado la formación de ésteres de boronato y requieren pasos adicionales: hidrólisis ácida,⁷⁴ oxidación,⁷⁵ o reducción.⁷⁶ De mayor importancia al aplicar estos métodos es la elección del reactivo de borilación. Aunque las reacciones de transmetalación presentan una relativa economía atómica al emplear como reactivo una fuente de boro (boratos de trialkilo), estos protocolos están limitados por la tolerabilidad del grupo funcional. Por el contrario, la activación C-H y los métodos de borilación

Miyaura utilizan Bis(pinacolato)diboro (B_2Pin_2) o pinacolborano (H-BPin). Estos reactivos son más robustos que la mayoría de los boratos de trialquilo y los procesos catalíticos que los emplean son más tolerantes a los grupos funcionales que las rutas de transmetalación.⁷⁰



Esquema 15. Métodos actuales para sintetizar ácidos borónicos

El método que se empleó en este estudio fue la transmetalación a través del intercambio metal/halógeno medida por nBuLi. Se hizo reaccionar el compuesto **10** con nBuLi y posteriormente con 2-isopropoxy-4.4.5.5-tetrametil-1.3.2-dioxaborolano con el objetivo de obtener el compuesto **13**, y a partir de él se pretendía realizar una reacción de acoplamiento Suzuki intramolecular y así obtener el macrociclo deseado (Esquema 16). El crudo se intentó purificar mediante precipitación con hexano, y se analizó por 1H RMN. El espectro obtenido era difícil de analizar por la cantidad de señales obtenidas. Por lo tanto, no se arribó a ninguna conclusión.



Esquema 16. Reacción de boración y acoplamiento Suzuki para la síntesis del compuesto **11**, Método 3.

Esta metodología de síntesis ofrece un camino alternativo a las reacciones de acoplamiento del tipo Yamamoto en uno o varios pasos, empleada con anterioridad en las otras rutas para la

síntesis del macrociclo **11**, así como también a la reacción de acoplamiento doble Suzuki-Miyaura en la obtención de la molécula bromada con seis anillos (compuesto **10**).

De manera general, el Método 3, es la ruta de síntesis más larga, en la que figuran cinco reacciones dependientes unas de otras, dos de las cuales emplean el nBuLi, que es altamente reactivo, por lo que necesita condiciones inertes y de temperatura, altamente controladas, pero, tiene como ventaja que no se emplean catalizadores de Níquel susceptibles de oxidación en cantidades estequiométricas. Entre las principales ventajas que ofrece es la síntesis del compuesto **10** con el mejor rendimiento, aun partiendo de un compuesto impuro. Además, es un diseño mediante el cual la reacción de cierre del anillo se realiza mediante una reacción Suzuki intramolecular. Por lo tanto, este método se convierte en el más prometedor para la síntesis del macrociclo **11**.

El macrociclo, que se pretende sintetizar, compuesto **11**, debido a los átomos de azufres procedentes de las tres unidades de dibenzotiefeno enlazados, le brinda una gran tensión al anillo, de ahí que su síntesis no se vea favorecida. En investigaciones posteriores, se pretende llevar a cabo diferentes métodos de purificación del compuesto **12**, ya que es un precursor inicial, por lo tanto, crucial para obtener buenos rendimientos posteriores, así como también, modificar la vía de purificación del compuesto **10** puro.

4. Conclusiones

Este trabajo de fin de máster (TFM) se centró en la obtención de dos compuestos de la familia de [6] ciclo-meta-fenileno ([6]CMP): nombrados macrocilo 7 y 11 en este trabajo. En el primer caso se diseñó una ruta de síntesis que consta de seis reacciones diferentes y consecutivas, mediante la cual se obtuvo la molécula compuesta por un bifenilo sustituido por dos unidades de metilsulfuro en las posiciones 2 y 2', que se empleará como la unidad de repetición en próximos estudios en la síntesis del macrociclo **7**. En el segundo caso, se emplearon tres metodologías diferentes con el único objetivo de obtener el compuesto **11** y en todos los casos se partió con la bromación del dibenzotiofeno para dar lugar al compuesto **8**. El Método 1, consta de una reacción de acoplamiento de tipo Yamamoto en un paso. Se realizaron cinco rutas sintéticas diferentes variando las condiciones como la técnica de reacción: Schlenk o MW y disolventes: tolueno/DMF y THF. Mediante el Método 1, se logró identificar el macrociclo **11** por medio de espectrometría de masas. El Método 2, consta de cuatro reacciones diferentes, en las que interviene una reacción de acoplamiento doble de Suzuki-Miyaura, la cual se intentó optimizar, pero se lograron rendimientos muy bajos; seguida de una ciclación de Yamamoto, la cual, debido a la cantidad de variables que intervienen es muy difícil de optimizar, hecho que influye negativamente con más peso que en el Método 1, porque se obtuvo poca masa del precursor (compuesto **10**), por lo planteado anteriormente. El Método 3, consta de cinco reacciones, de manera general, nos propusimos diseñar una metodología de síntesis en la que no se emplease la reacción de Yamamoto, así como también, una ruta diferente para la obtención del compuesto **10**. Esta se logró mediante una yodación selectiva a uno de los boros del compuesto **8**, seguida por el acoplamiento cruzado logrando una mejora en el rendimiento de un 14 %, resultado muy interesante, teniendo en cuenta que se partió de un reactivo que no estaba totalmente puro. Finalmente, se planea obtener el macrociclo **11**, a partir de una reacción de Suzuki con el empleo del compuesto **10**, la cual es bien conocida por nuestro grupo de investigación y bajo esta premisa, esperamos resultados prometedores.

5. Parte experimental

5.1 Métodos generales

Los reactivos de partida se adquirieron en fuentes comerciales y fueron empleados sin ninguna purificación previa. Asimismo, los disolventes se obtuvieron de fuentes comerciales de calidad síntesis o análisis, y otros (DCM, hexano, CHCl_3 y AcOEt), se destilaron previamente.

Los solventes anhidros (Tolueno, DCM, DMF y THF) que se emplearon, se secaron mediante procedimientos convencionales siempre que haya sido necesaria la ausencia de humedad en el medio de reacción. Las reacciones bajo atmósfera inerte se realizaron con el empleo de técnicas Schlenk habituales y microondas, las cuales fueron llevadas a cabo en un reactor Anton Paar Monowave 300.

5.2. Métodos de purificación

Las separaciones por columna cromatográfica se realizaron con el empleo de Gel de Sílice 60 (tamaño de partícula 0.040-0.063 mm; 230-400 poro; Merck, Alemania) como fase estacionaria. La cromatografía en capa fina (TLC) se desarrolló con placas de aluminio recubiertas de gel de sílice (0.25 mm espesor, 60 F254, Merck, Alemania) y se observaron bajo luz UV.

5.3. Caracterización de compuestos

5.3.1. Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Los espectros de RMN se realizaron en equipos Agilent MR 400 y Agilent DDR2 500 (equipado con sonda fría). Los desplazamientos químicos de los núcleos de ^1H y ^{13}C se muestran en partes por millón (ppm) y referenciados a TMS. Las constantes de acoplamiento (J) se muestran en Hercios (Hz). Las abreviaturas estándar empleadas para indicar la multiplicidad son: s = singlete, d = doblete, dd = doblete de dobletes, t = triplete, m = multiplete. Las asignaciones de ^1H y ^{13}C se llevaron a cabo mediante experimentos 1D y 2D RMN (gDQFCOSY, gc2HSQC, bsgHSQCAD, gc2HMBC, bsgHMBC). Los experimentos heteronucleares 2D fueron realizados usando gradiente de campo magnético y gradiente de campo pulsado (PFG) en su versión CRISIS empleando pulsos adiabáticos en el canal de ^1H y ^{13}C .⁽⁷⁷⁾ Los disolventes deuterados se adquirieron comercialmente.

5.3.2. Espectrometría de Masas

Los análisis por espectrometría de masas se adquirieron por el servicio de Espectrometría de masas del Laboratorio de Técnicas Instrumentales de la Universidad de Valladolid. Se usó un equipo UPLC-MS System (UPLC: Waters ACQUITY H-class UPLC; MS: Bruker Maxis Impact) Ionización por Electrospray (ESI positivo y negativo) y un MALDI-TOF (MALDI-TOF) Bruker

Autoflex Speed (N2 laser (337 nm, pulse energy 100μJ, 1 ns), Voltaje de aceleración 19 kV, Reflector en Modo Positivo).

5.4. Síntesis de compuestos iniciales

Los siguientes catalizadores (*Tabla 4*) fueron preparados de acuerdo con los métodos descritos en la bibliografía:

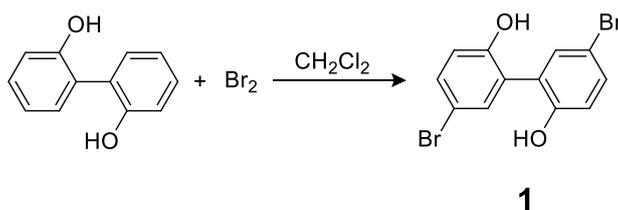
Compuesto	Referencia
Catalizador $[PdCl_2(dppf)]$	78
Catalizador $Ni(COD)_2$	79

Tabla 4. Catalizadores sintetizados.

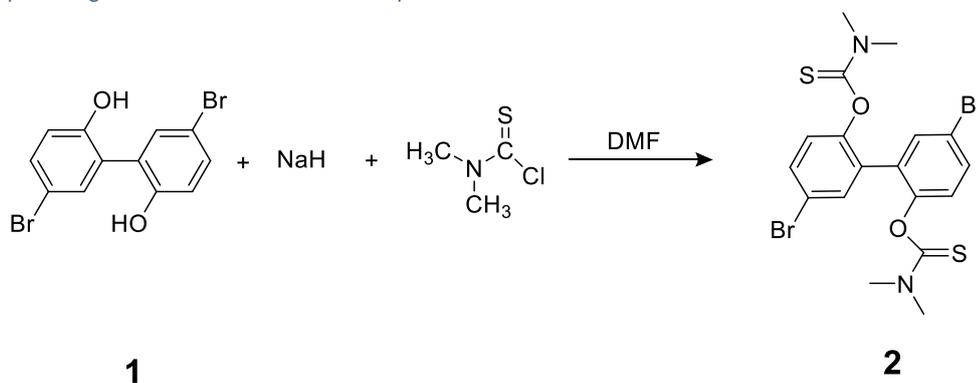
5.5. Esquema general de síntesis

5.5.1 Macrociclo 7

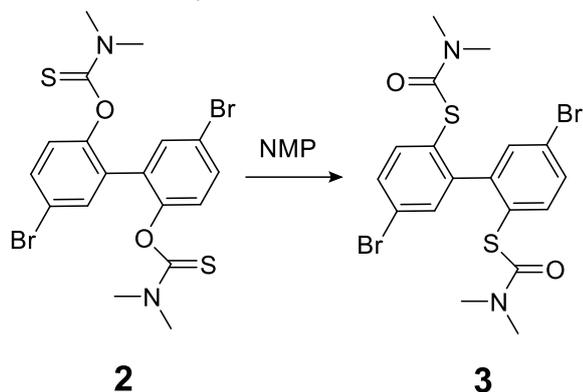
5.5.1.1. Esquema general de síntesis de 4.4-dibromo-2.2-bifenol



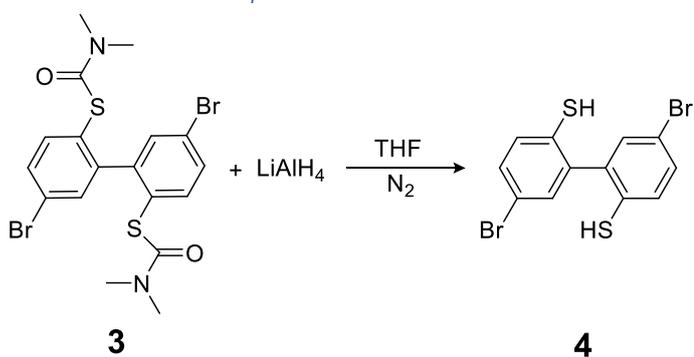
5.5.1.2. Esquema general de síntesis de compuesto 2



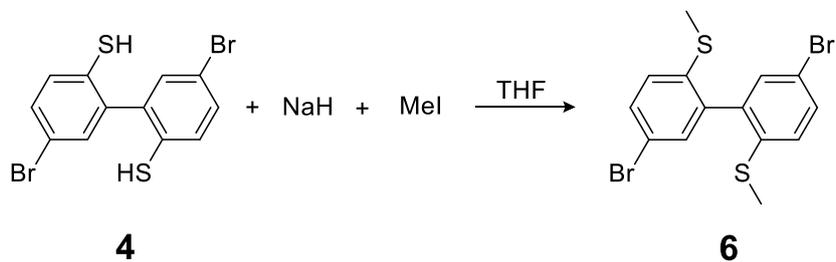
5.5.1.3. Esquema general de síntesis de compuesto 3



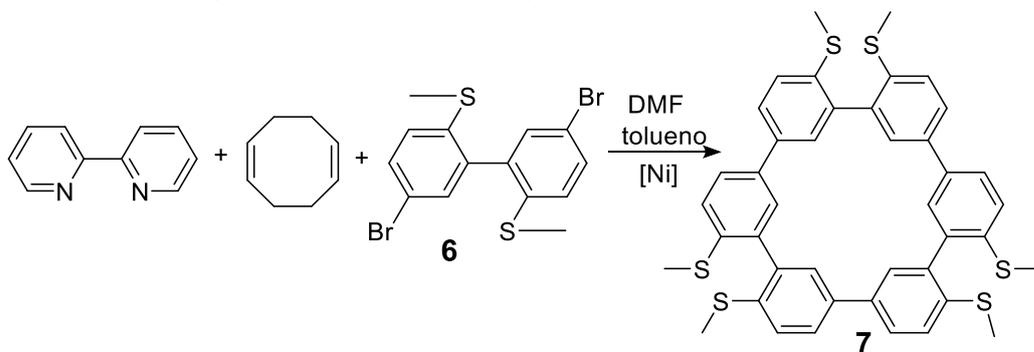
5.5.1.4. Esquema general de síntesis de compuesto 4



5.5.1.5. Esquema general de síntesis de compuesto 6

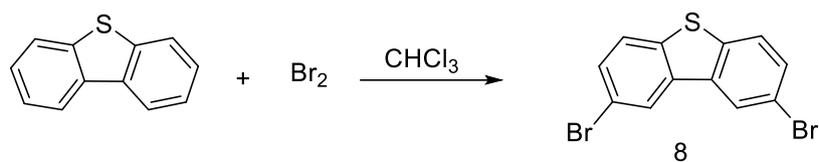


5.5.1.6. Esquema general de síntesis del compuesto 7



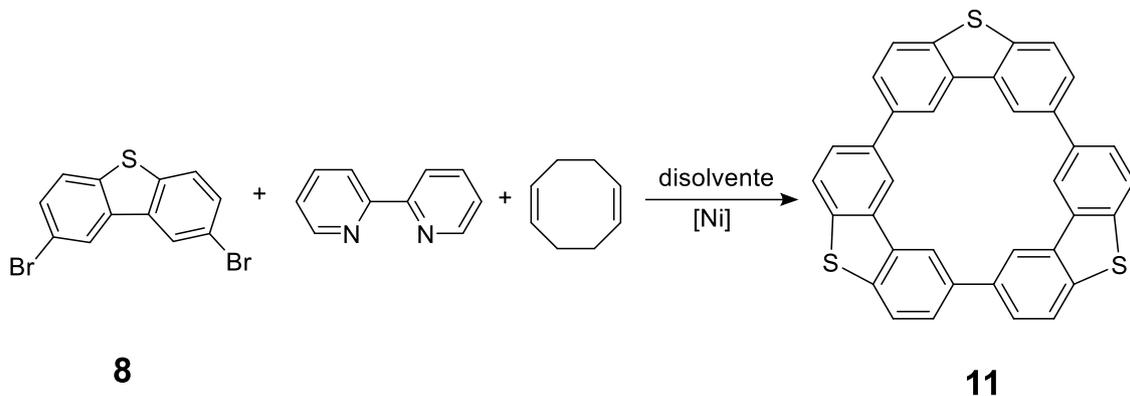
5.5.2. Macrociclo 11

5.5.2.1 Esquema general de síntesis del compuesto 8



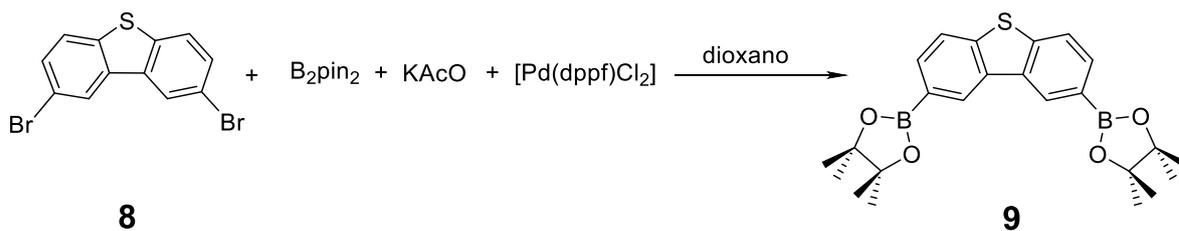
5.5.2.2. Método 1

5.5.2.2.1. Esquema general de síntesis del compuesto 11



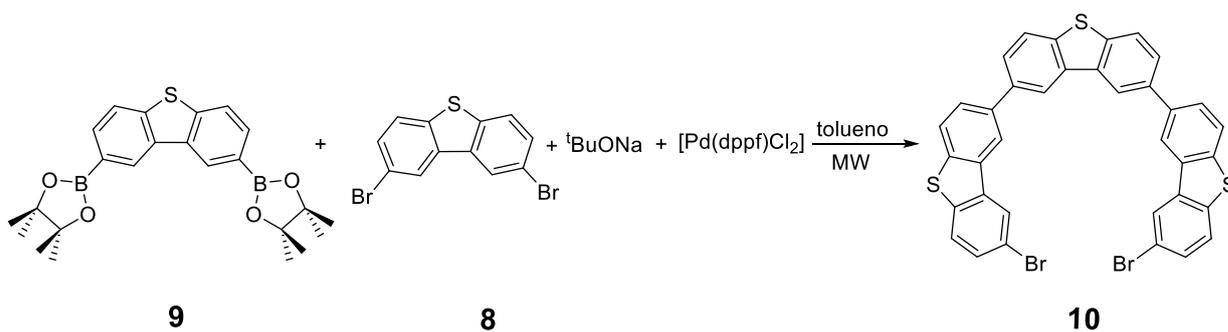
5.5.2.3. Método 2

5.5.2.3.1 Esquema general de síntesis del compuesto 9

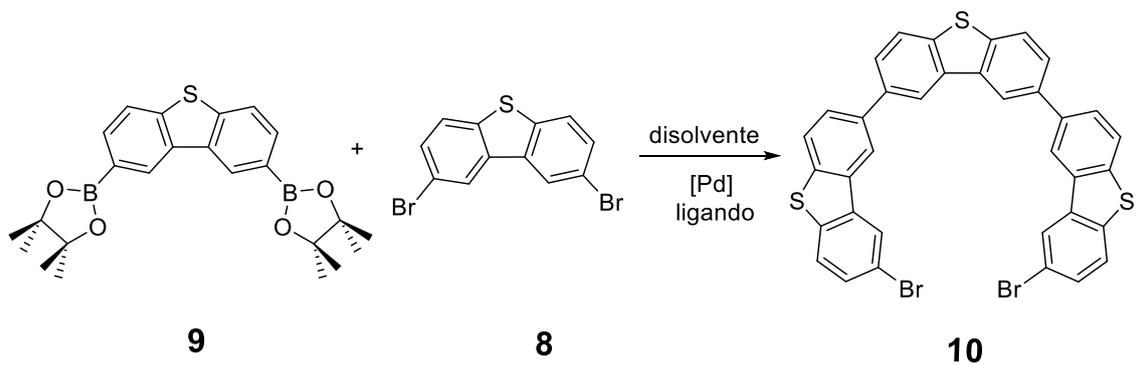


5.5.2.3.2. Esquema general de síntesis del compuesto 10

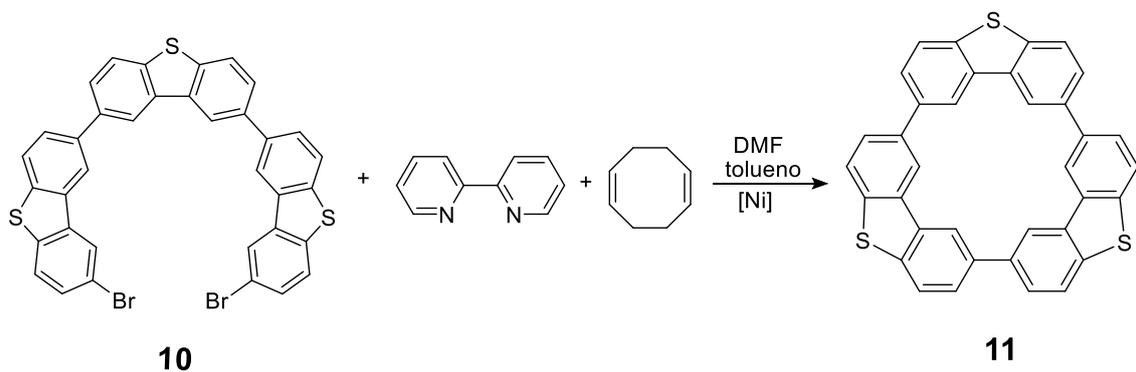
Procedimiento A



Procedimientos B-D

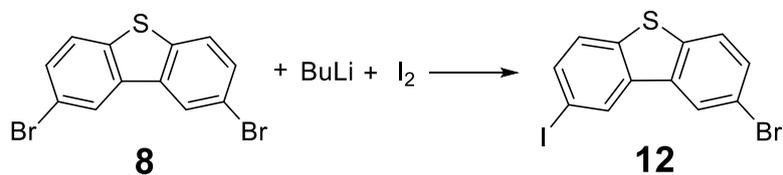


5.5.2.3.3. Esquema general de síntesis del compuesto 11

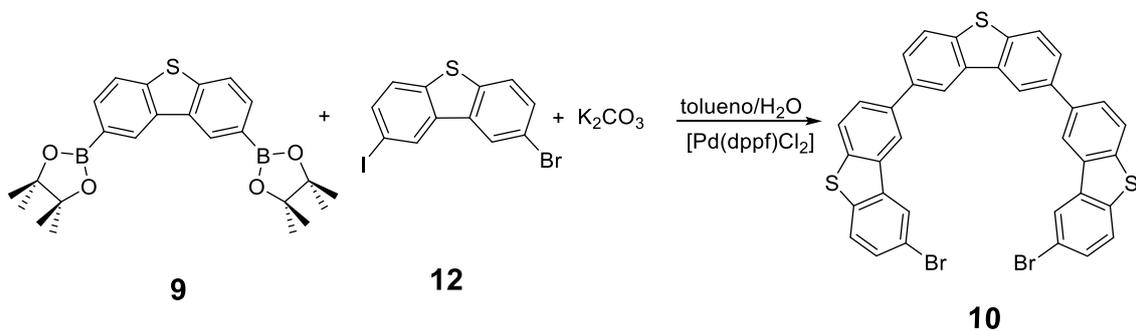


5.5.2.4. Método 3

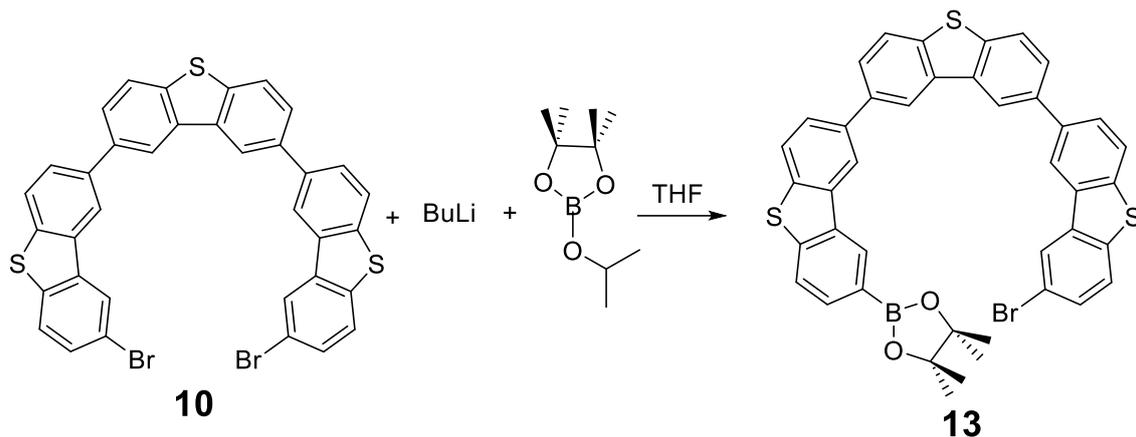
5.5.2.4.1. Esquema general de síntesis del compuesto 12



5.5.2.4.1. Esquema general de síntesis del compuesto 10

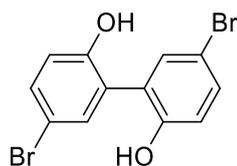


5.5.2.4.1. Esquema general de síntesis del compuesto 13



5.6. Procedimiento de síntesis

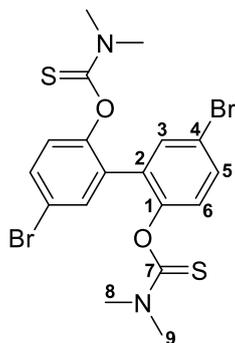
5.6.1 Macrocielo 7



En un matraz se disuelve 2,2-bifenol (3.7 g, 20 mmol) en 40 mL de DCM formando una disolución incolora. Se añade gota a gota Br₂ (2.2 mL, 40 mmol) y la disolución se colorea de rojo. Al terminar la adición aparece un precipitado blanco. La suspensión se filtra, y el sólido obtenido se lava con DCM (XX mL) hasta que el precipitado quede totalmente blanco. Se seca el sólido blanco obtenido correspondiente el compuesto puro. (5.7 g). Rendimiento: 83 %.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 2H), 7.39 (dd, J = 2.5, 0.4 Hz, 2H), 6.92 (dd, J = 8.6, 0.4 Hz, 2H) 5.52 (s, 2H).

Los datos espectroscópicos se corresponden con los encontrados en la bibliografía.⁸⁰



En un Schlenk bajo atmosfera de nitrógeno, se añaden el compuesto **1** (4.0 g, 12 mmol) y 15 mL DMF. Se añade NaH (1.1 g, 47 mmol) en pequeñas porciones durante 15 minutos. Después de 30 minutos se añade el cloruro de dimetiltiocarbamoilo (5.4 g, 434 mmol), la mezcla se calienta a reflujo bajo atmósfera inerte durante 15 h. Pasado ese tiempo, la reacción se deja enfriar hasta alcanzar temperatura ambiente y se añaden 20 mL de agua. Se realiza una extracción con DCM (3 x 20 mL), se seca con MgSO₄ y se filtra. La fase orgánica se evapora y se obtiene un aceite marrón oscuro. El compuesto se purificado mediante columna cromatográfica de sílica gel (hexano, DCM 1:1). Se obtiene un sólido blanco correspondiente el compuesto puro (3.4 g). Rendimiento: 57 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (d, J = 2.5 Hz, 2H, H₃), 7.51 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 2H, H₅), 7.09 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H₆), 3.31 (s, 6H, H₉), 3.08 (s, 6H, H₈) (Figura 31)

¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 186.7 (C₇), 150.5 (C₂), 133.8 (C₃), 132.0 (C₅), 131.4 (C₁), 126.4 (C₆), 118.6 (C₄), 43.4 (C₉), 38.7 (C₈) (Figura 32).

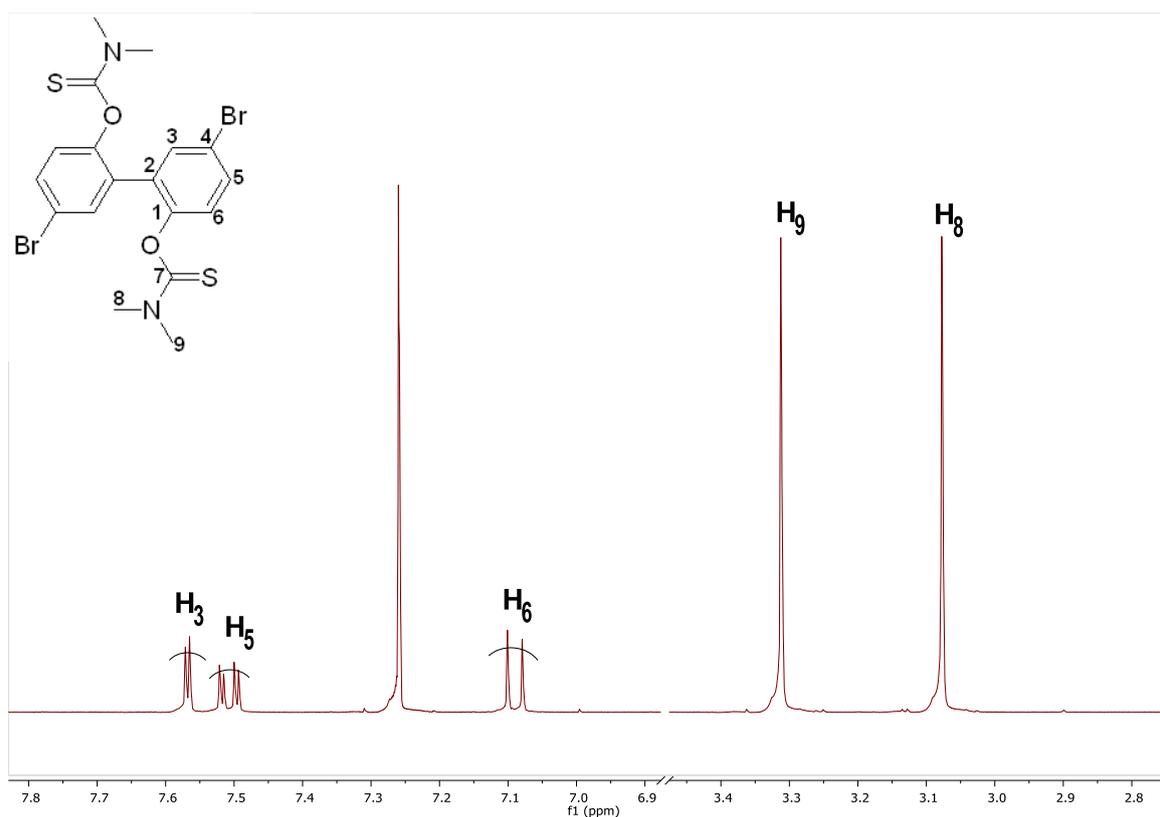


Figura 31. Espectro ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) del compuesto **2**.

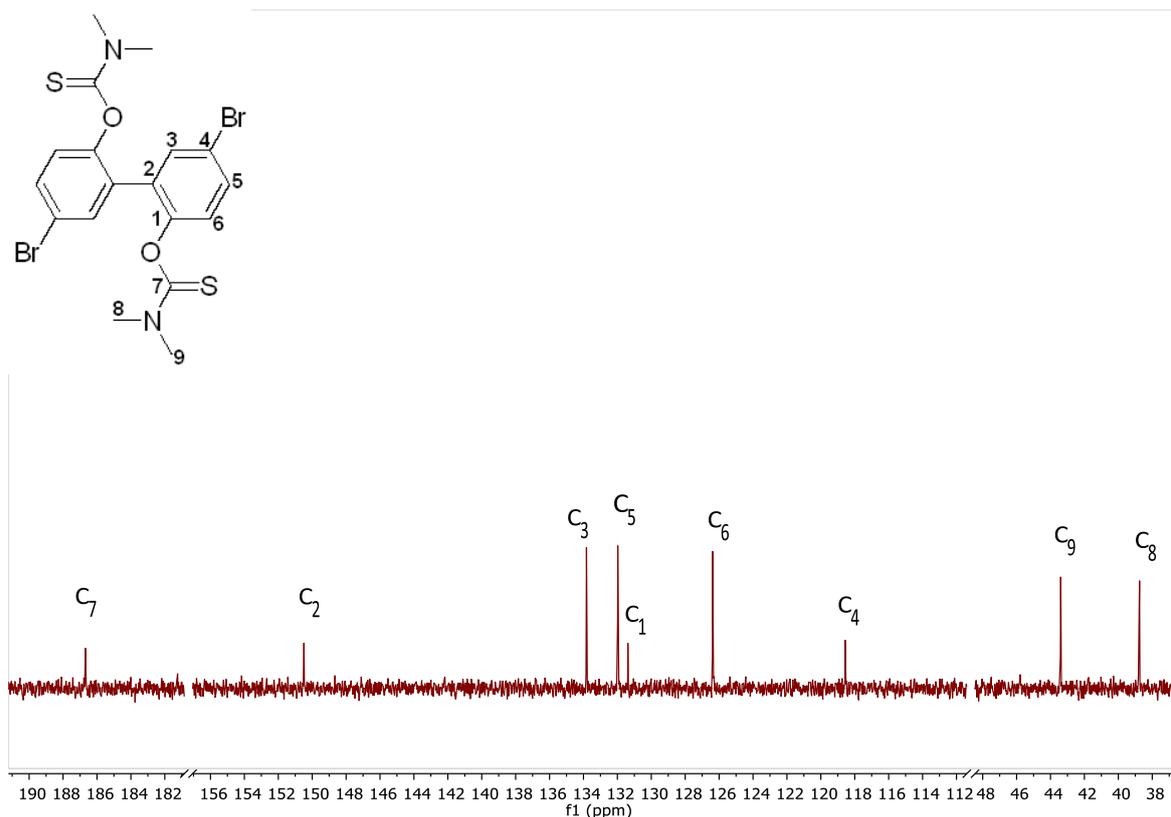
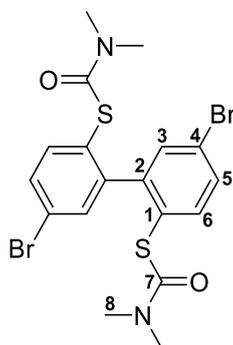


Figura 32. Espectro ^{13}C -RMN (126 MHz, CDCl_3) del compuesto **2**.



En un vial de microondas se añade el compuesto **2** (0.52 g, 1 mmol) y NMP (2 mL). Se forma una disolución de color amarillo claro. La mezcla se irradia en un reactor de microondas a 280 °C, durante 15 min a 600 rpm. La disolución cambia de color a marrón rojizo. Al crudo de la reacción se le añade agua (10 mL) y se obtiene un precipitado blanco. La suspensión obtenida se centrifuga y se hacen lavados al solido obtenido con agua hasta que el sobrenadante quede incoloro. El precipitado blanco se disuelve en DCM (20 mL), se extrae con agua (3 x 20 mL), se seca con MgSO_4 , se filtra y se concentra a vacío en el rotavapor hasta dejar 2 mL de disolución. Se añade un exceso de hexano para que precipite el compuesto. Se centrifuga de nuevo la mezcla y se decantan las aguas sobrenadantes. Finalmente, se seca y se obtiene un sólido blanco de compuesto puro (0.39 g). Rendimiento 75 %.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 2H, H_5), 7.46 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_6), 7.44 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H, H_3), 2.90 (s, 12H, H_8) (Figura 33).

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 165.7 (C_7), 146.0 (C_2), 138.5 (C_6), 133.4 (C_3), 131.7 (C_5), 128.0 (C_1), 123.4 (C_4), 37.1 (C_8) (Figura 34).

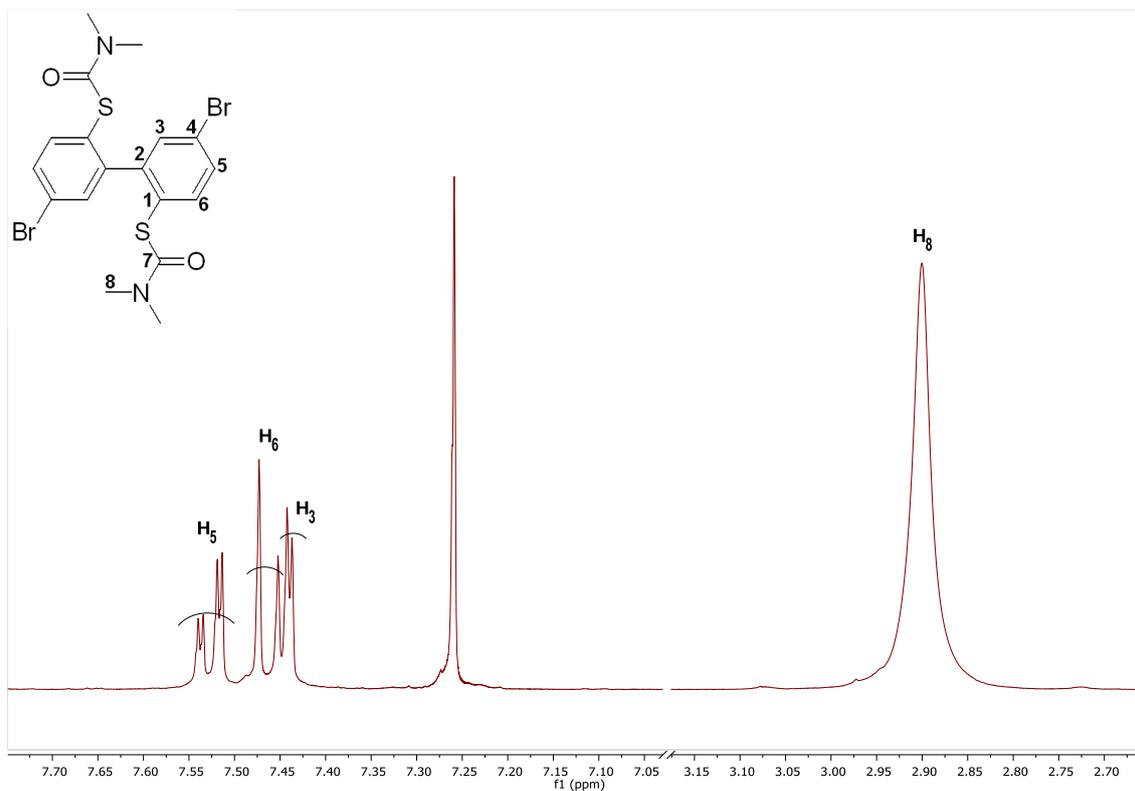


Figura 33. Espectro ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) del compuesto 3.

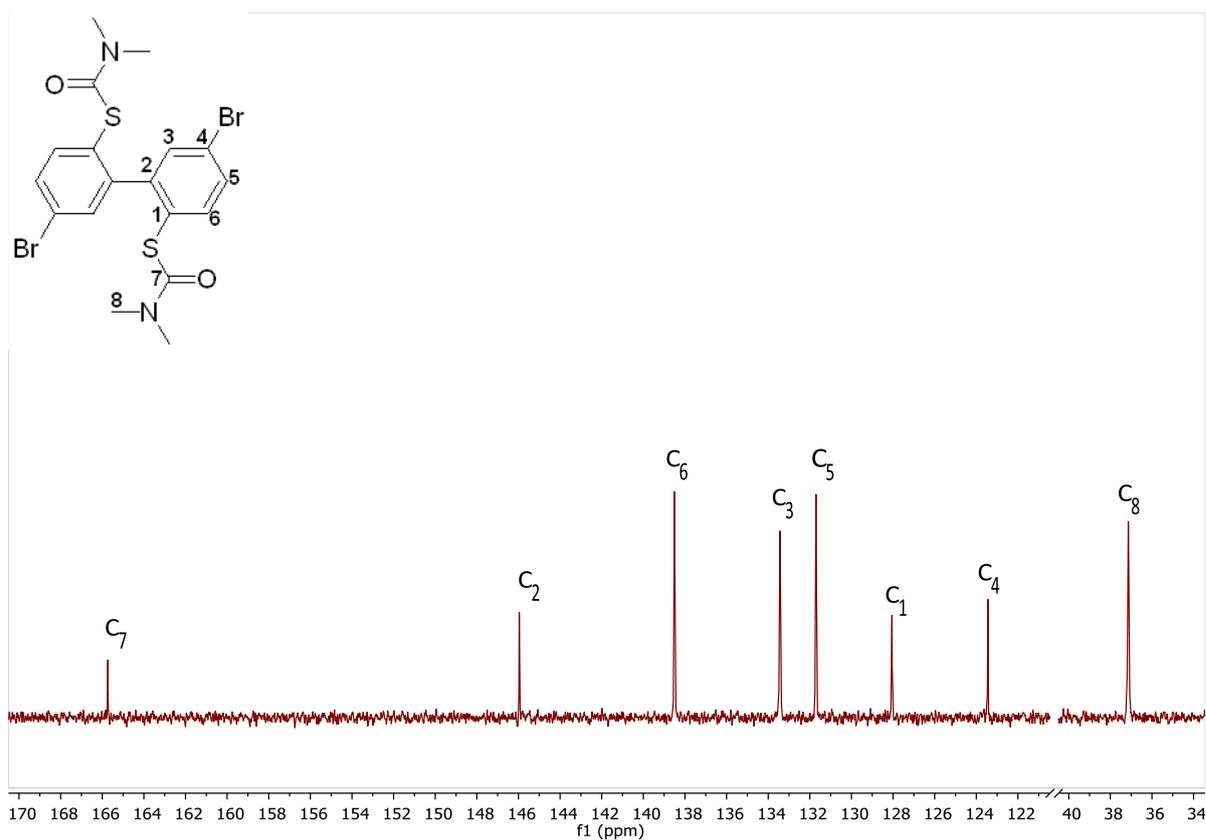
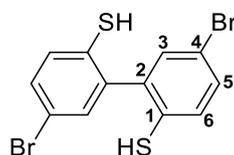


Figura 34. Espectro ^{13}C -RMN (101 MHz, CDCl_3) del compuesto **3**.



En un Schlenk bajo atmósfera de nitrógeno, se añaden el compuesto **3** (0.43 g, 0.83 mmol) y se disuelven en 5 mL de THF seco. Se añade gota a gota una disolución de LiAlH_4 en THF (5.4 mL, 1 M). La reacción se pone a reflujo a 70 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de 1 hora, se enfría la mezcla hasta que alcance temperatura ambiente y se añade lentamente 1 mL de HCl) aproximadamente y agua. Se realiza una extracción con dietiléter (3 x 20 mL), se seca con MgSO_4 , se filtra y se evapora al vacío. Se obtiene un aceite amarillo que solidifica con el tiempo como un sólido amarillo (0.21 g). Rendimiento: 69 %.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 2H, H_5), 7.31 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H, H_3), 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_6), 3.28 (s, 2H, SH) (Figura 20).

^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 139.7 (C_2), 133.0 (C_3), 132.2 (C_5), 131.2 (C_6), 131.1 (C_4), 119.4 (C_1) (Figura 35).

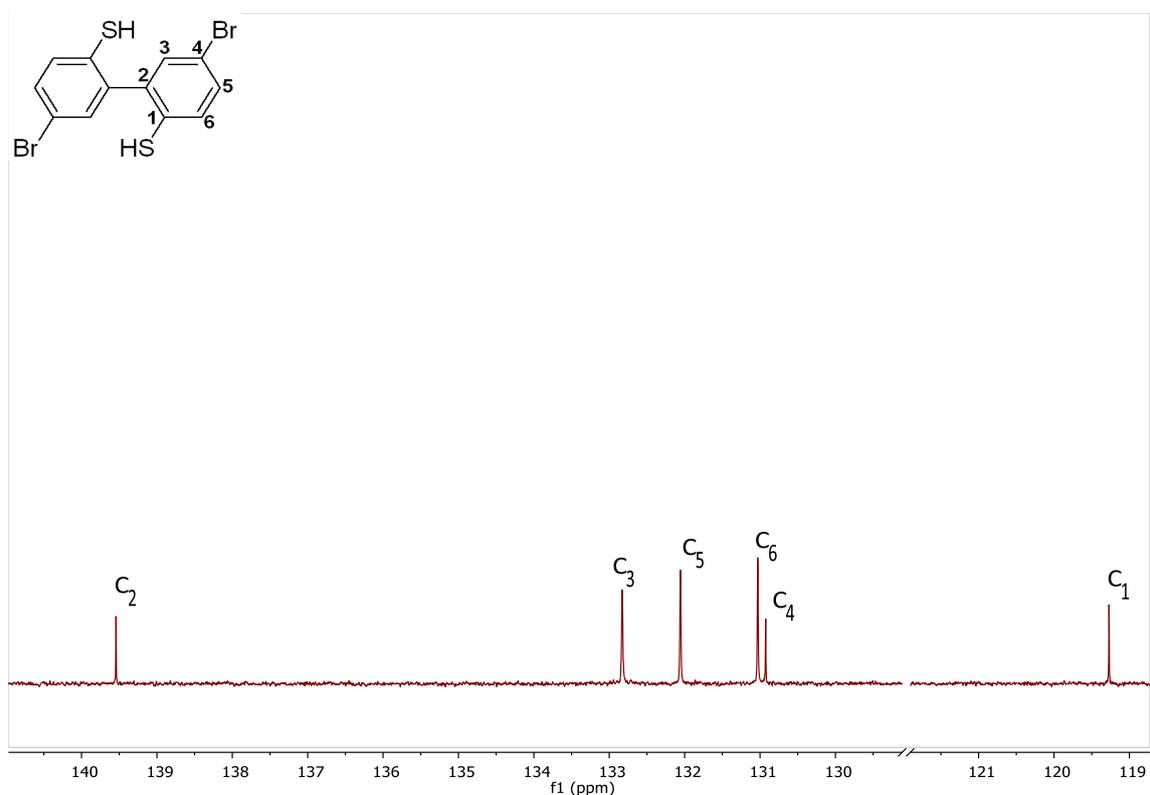
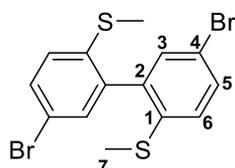


Figura 35. Espectro ^{13}C -RMN (126 MHz, CDCl_3) del compuesto **4**.



En un Schlenk bajo atmosfera de nitrógeno, se añaden el compuesto **4** (0.21 g, 55 mmol) y se disuelve en 5 mL de THF seco. Se añade NaH (53 mg, 2.2 mmol) y se obtiene una suspensión. Se deja en agitación durante 10 minutos y después se añade MeI (0.14 mL, 2.2 mmol) y 5 mL de DCM. Se agita bajo atmósfera inerte durante 30 minutos. Una vez concluida la reacción, se añade agua gota a gota. Se realiza una extracción con DCM (3 x 20 mL), se seca con MgSO_4 , se filtra y se evapora a vacío. Se obtiene un sólido de color amarillo claro correspondiente el compuesto puro (0.2 g). Rendimiento: 89 %.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 2H, H_5), 7.25 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H, H_3), 7.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_6), 2.35 (s, 6H, H_7) (Figura 36).

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 139.2 (C_2), 137.7 (C_1), 132.7 (C_3), 131.9 (C_5), 126.9 (C_6), 118.3 (C_4), 16.0 (C_7) (Figura 37).

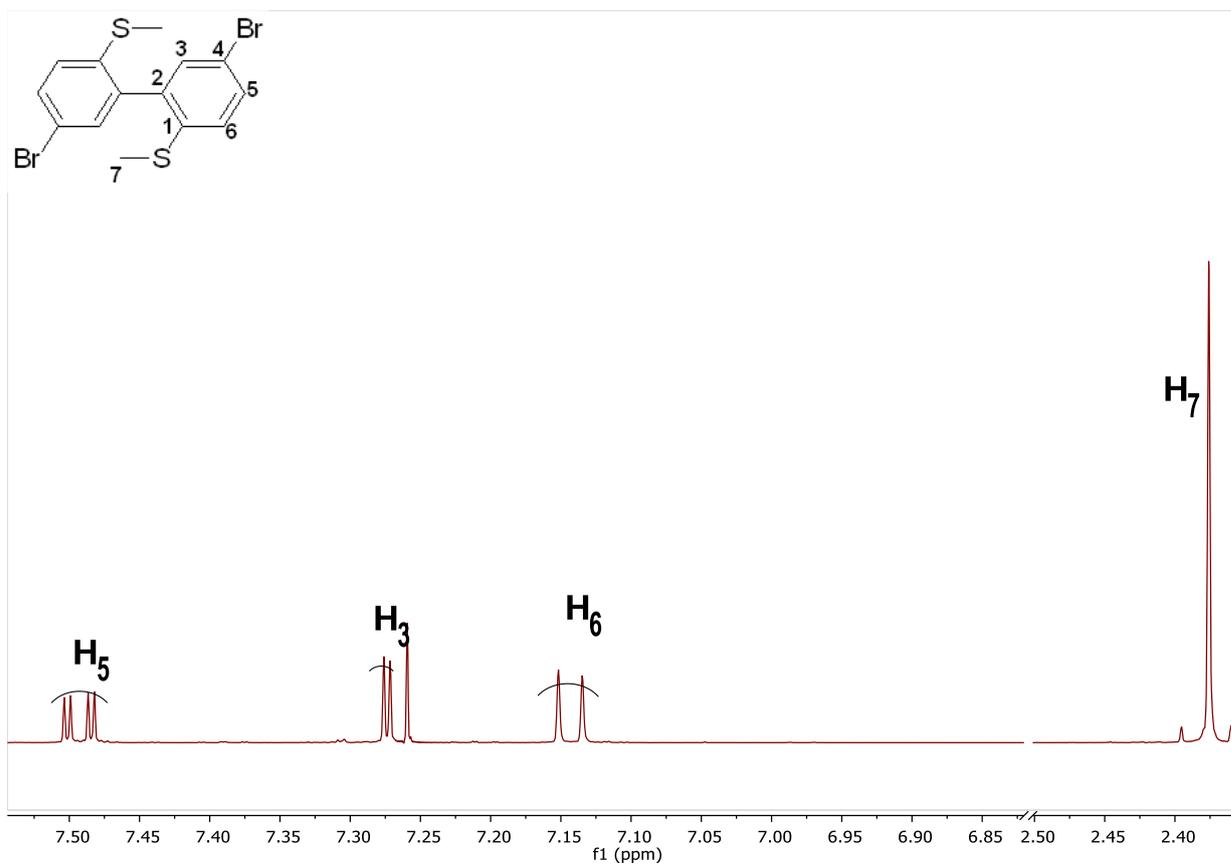


Figura 36. Espectro $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) del compuesto **6**.

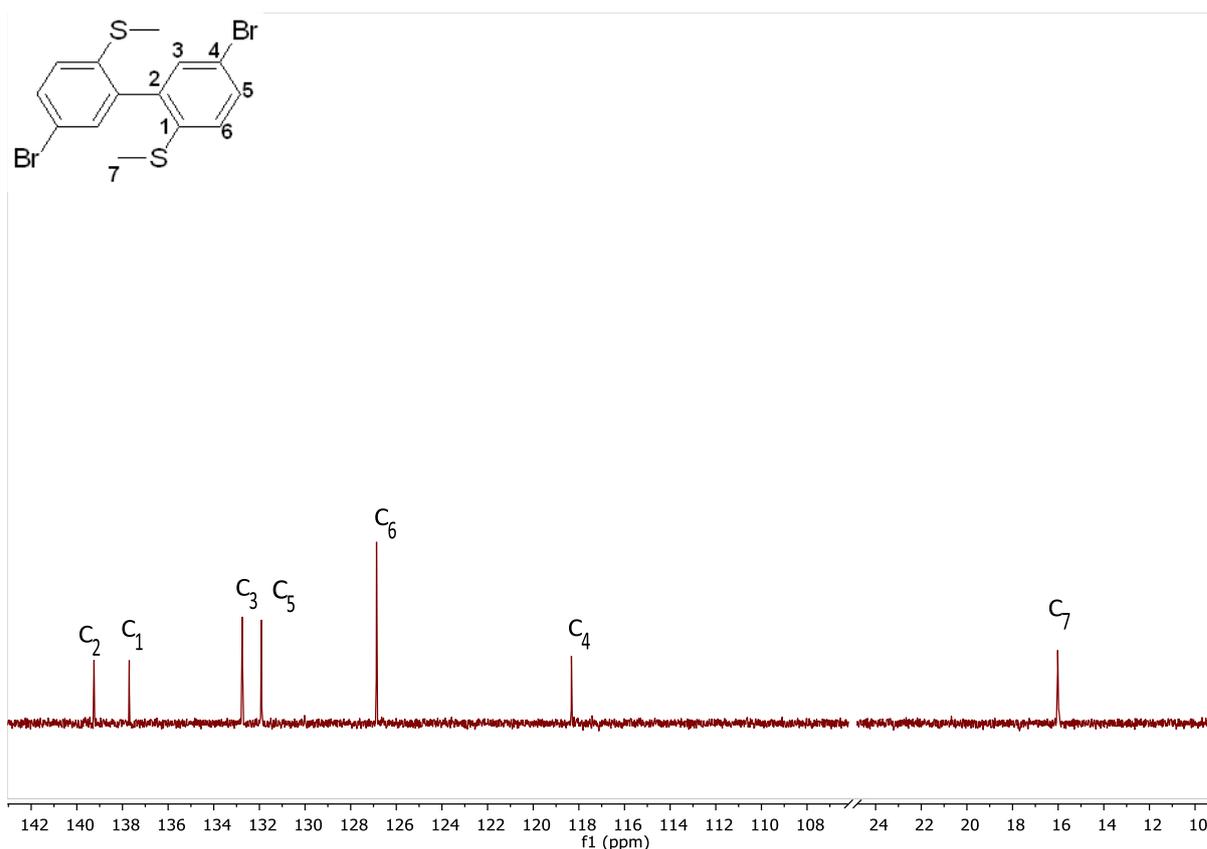
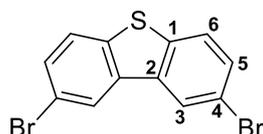


Figura 37. Espectro ^{13}C -RMN (101 MHz, CDCl_3) del compuesto 6.

5.6.2. Macrociclo 11



En un Schlenk bajo atmosfera de nitrógeno, se añaden dibenzotiofeno (1.5 g, 8 mmol) y se disuelve en 50 mL de CHCl_3 (50 mL). Se añadir Br_2 (5.4 g, 34 mmol) gota a gota. Dejar en agitación y atmósfera inerte durante 15 h. Después de ese tiempo, hay un precipitado en la disolución de color blanco. La suspensión se filtra, se lava con cloroformo frio hasta que el precipitado quede totalmente blanco y se deja secar. Se obtiene el compuesto puro como un sólido blanco. (1.7 g). Rendimiento 64 %.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H, H_3), 7.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_6), 7.58 (dd, $J = 8.5, 1.9$ Hz, 2H, H_5) (Figura 38).

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 138.61 (C_1), δ 136.16 (C_2), δ 130.28 (C_5), δ 124.71 (C_3), δ 124.17 (C_6), δ 118.61 (C_4) (Figura 22).

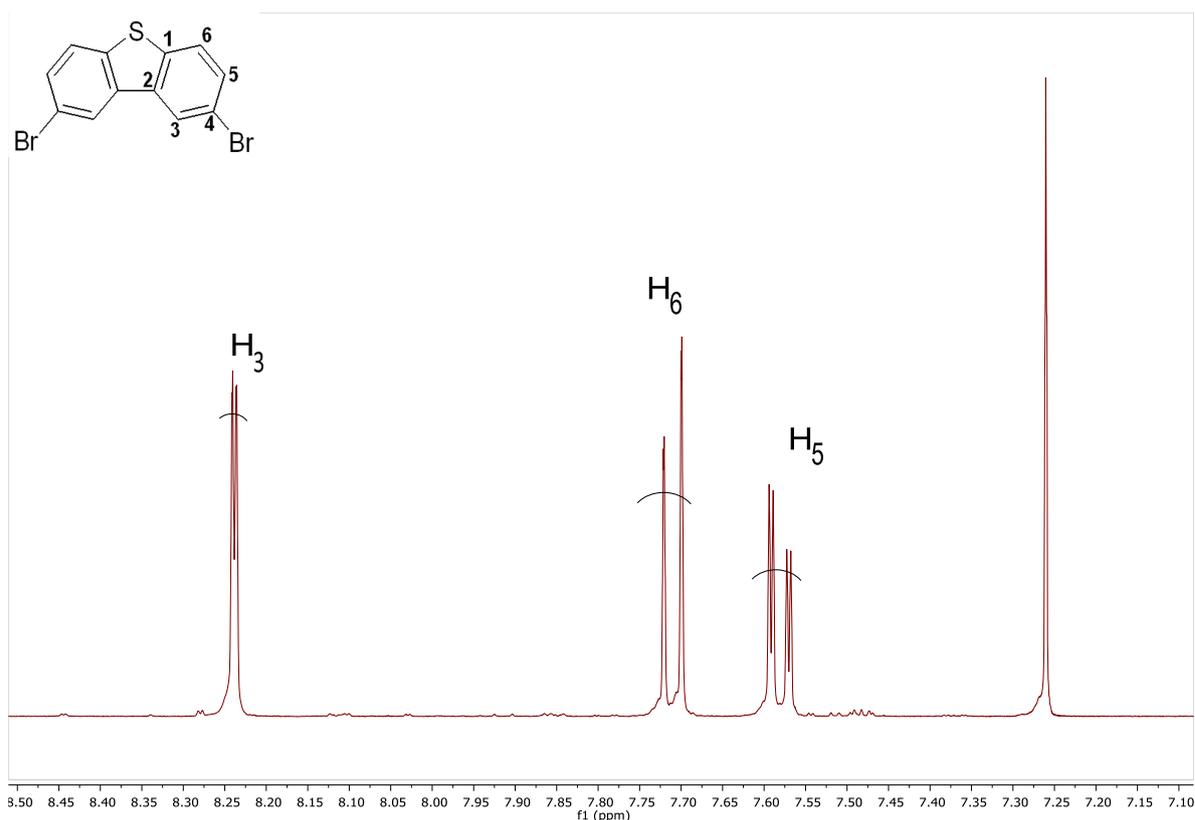
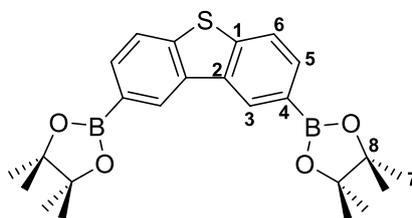


Figura 38. Espectro ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) del compuesto **8**.



En un vial de microondas bajo atmósfera de nitrógeno se añade el compuesto **8** (0.34 g, 1 mmol), bis(pinacolato)diboro (0.76 g, 3 mmol), $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$ (36.85 mg, 0.05 mmol) y AcOK (0.6 g, 6 mmol) Se añade como disolvente dioxano seco (5 mL) y se obtiene una disolución naranja. La mezcla se irradia durante 30 minutos a una temperatura de 170 °C. El disolvente se evapora a vacío y el sólido resultante se purifica por una primera filtración en columna (gel SiO_2 , Hexano/AcOEt 2:1), para obtener un sólido amarillo. Este sólido impuro se disuelve en DCM (5 mL) y se añade un exceso de metanol (10 mL) para que el compuesto precipite. Para separar el sólido blanco se centrifuga la suspensión y se hacen varios lavados con metanol, hasta que el sobrenadante quede incoloro. Se seca el sólido blanco correspondiente el compuesto puro (0.19 g). Rendimiento 64.54 %.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.72 (t, $J = 1.0$ Hz, 2H, H_3), 7.88 (dd, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 2H, H_5), 7.85 (dd, $J = 8.0, 0.8$ Hz, 2H, H_6), 1.41 (s, 24H) (Figura 24)

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 142.61 (C_1), δ 135.26 (C_2), δ 132.55 (C_5), δ 128.71 (C_3), δ 122.19 (C_6), δ 84.10 (C_8), δ 25.09 (C_7) (Figura 39).

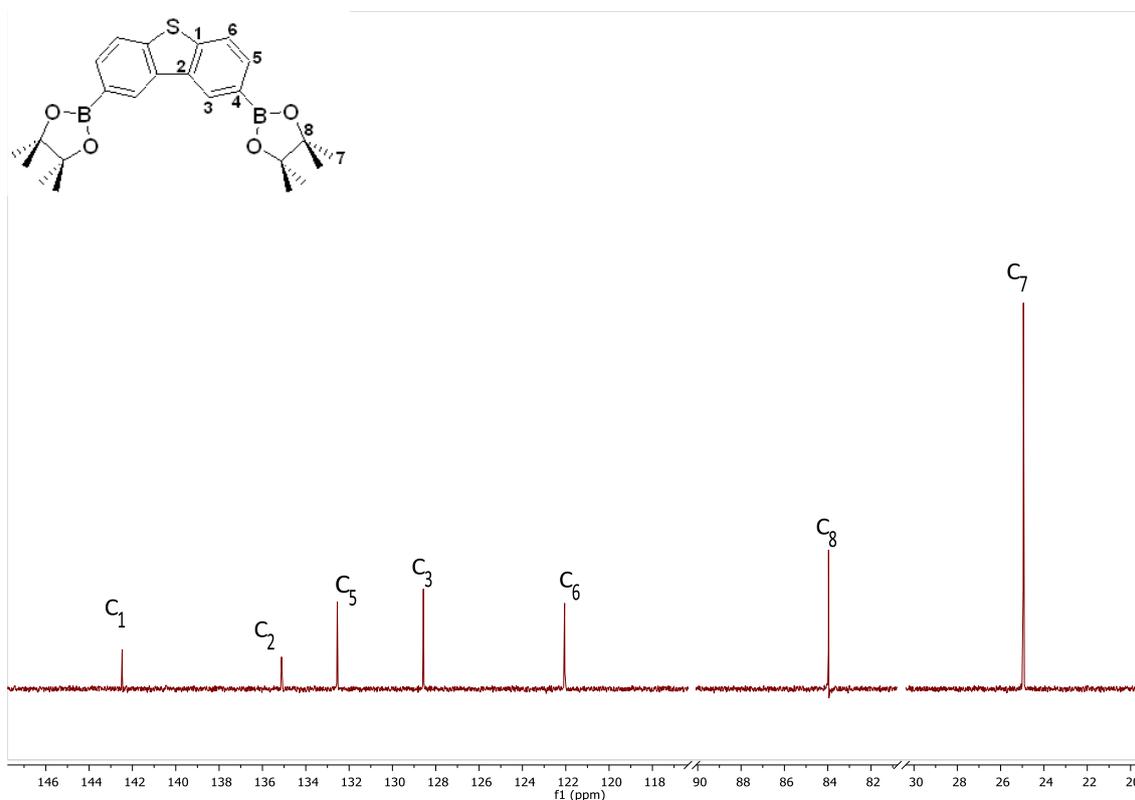
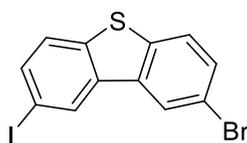


Figura 39. Espectro ^{13}C -RMN (101 MHz, CDCl_3) del compuesto 9.



En un Schlenk bajo atmosfera de nitrógeno, se añade el compuesto 8 (0.5 g, 1.5 mmol) y se disuelve en 15 mL de THF seco. A -78°C se añade añadir n-BuLi (0.7 mL, 1.7 mmol) gota a gota. La solución toma color amarillo intenso. Se deja agitando a baja temperatura durante 30 minutos. En otro Schlenk, se disuelve I_2 (0.56 g, 2.2 mmol) en 2 mL de THF seco. Se añade a través de un septum gota a gota, la solución I_2 a la mezcla de reacción. La disolución cambia de color amarillo a marrón. Seguidamente se retira el baño de hielo seco, se calienta a temperatura ambiente y se reaccionar una hora. Posteriormente, se añade una disolución acuosa saturada de NaHSO_3 , la disolución cambia de color de marrón rojizo a amarillo claro. Se realiza una extracción $\text{DCM}/\text{H}_2\text{O}$ (3 x 20 mL), se seca con MgSO_4 , se filtra y se concentra a vacío hasta dejar una pequeña cantidad de DCM (aproximadamente 2 mL). Se añade hexano para precipitar un sólido blanco que se corresponde con el compuesto. Se realizó un estudio de RMN que indicó que el compuesto no está totalmente puro (Figura 40).

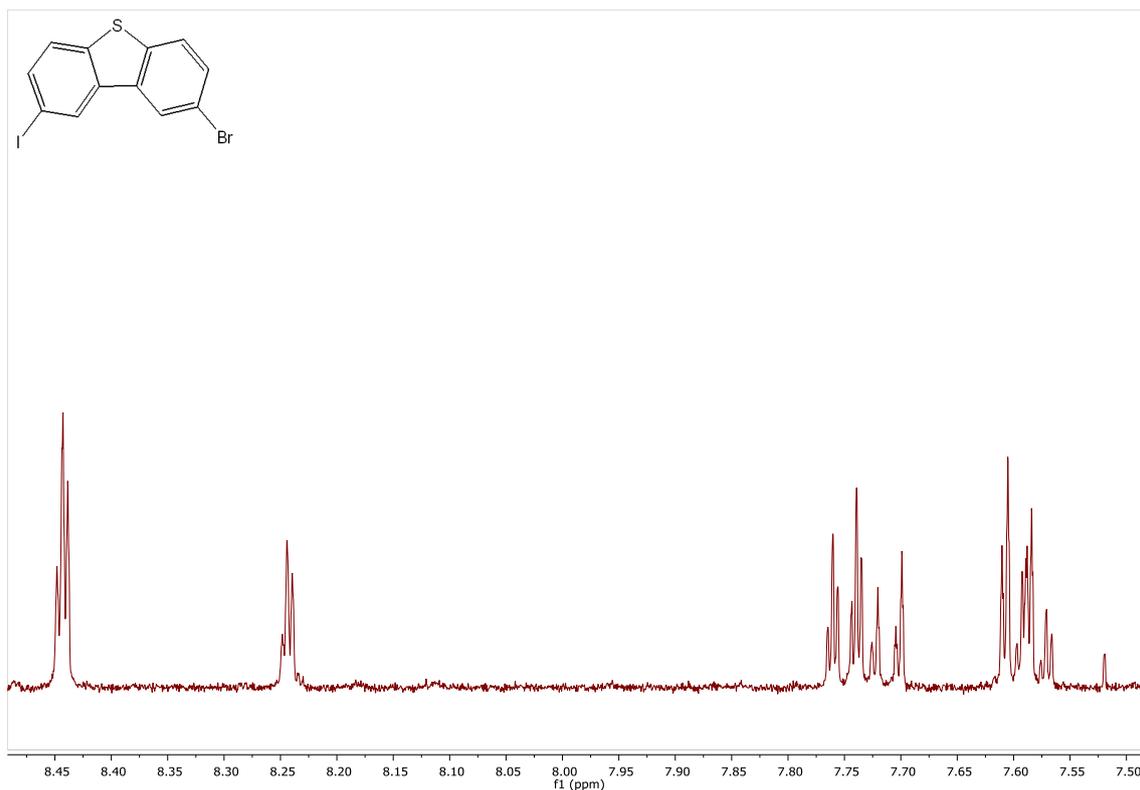
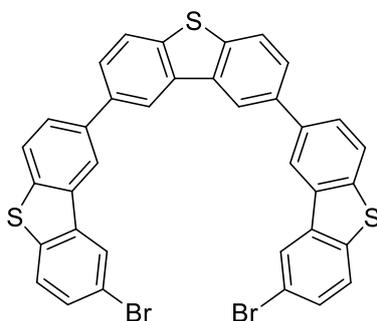


Figura 40. Espectro ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) del compuesto **12** impuro.



Para la síntesis del compuesto **10** se llevaron a cabo diferentes métodos de síntesis, pero solo dos lograron obtenerlos:

Método 2, Procedimiento A

En un vial de microondas bajo atmósfera de nitrógeno se añade el compuesto **9** (0.1 g, 0.23 mmol), compuesto **8** (0.19 g, 0.55 mmol), $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$ (33 mg, 0.05 mmol) y terc-butóxido de sodio (0.13 g, 1.4 mmol). Se disuelven con tolueno seco (8 mL). La mezcla se irradia a 130 °C, durante 45 minutos. La disolución se seca y se obtiene un sólido oscuro. Se purifica por cromatografía en columna (gel SiO_2 , Hexano/ CHCl_3 3:1), para obtener un sólido blanco. Rendimiento 4.3 %. Las condiciones de reacción se optimizan, variando el tiempo de irradiación, el % en peso del catalizador, los mmol del compuesto **7** y la molaridad del disolvente. El mejor resultado se obtuvo cuando se añade el compuesto **8** (20 mg, 0.05 mmol), compuesto **7** (0.24 g,

0.69 mmol), [PdCl₂(dppf)] (3.4 mg, 0.4 μmol), terc-butóxido de sodio (26 mg, 0.3 mmol) y se disuelven con tolueno (4.6 mL) seco. La mezcla se irradia a 130 °C, durante 30 minutos. Rendimiento 12 %.

Método 3

En un Schlenk bajo atmosfera de nitrógeno, se añaden el compuesto **8** (0.11 g, 0.25 mmol), compuesto **12** (0.2 g, 0.51 mmol), [Pd(PPh₃)Cl] (3.4 mg, 4.9 μmol), carbonato de potasio (0.2 g, 1.5 mmol) y se disuelve en una 2 mL de una mezcla tolueno/agua (4:1). La mezcla se deja a 110 °C durante 24 horas y toma un color amarillo. Después, se enfría a temperatura ambiente, se añaden 30 mL de agua y se realiza una extracción con DCM (3 x 20 mL), se seca con MgSO₄, se filtra y se evapora al vacío. Se purifica por cromatografía en columna (gel SiO₂, Hexano/CHCl₃, 7:1 hasta 2:1). Se analizó por ¹H RMN y se determinó que es compuesto estaba impuro y se obtuvo un rendimiento del 16 %.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.5 (d, J = 1.8 Hz, 2H, H₃), 7.43 (d, J = 1.8 Hz, 2H, H₈), 8.41 (d, J = 1.9 Hz, 2H, H₁₄), 8.01 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H₆), 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H₁₂), 7.88 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 2H, H₁₁), 7.84 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 2H, H₅), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H₁₇), 7.58 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 2H, H₁₆) (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 139.25 (C₁), δ 139.12 (C₁₀), δ 138.64 (C₁₃), δ 138.15 (C₄) δ 137.71 (C₇), δ 137.33 (C₁₈), δ 136.22 (C₂), δ 135.16 (C₉), δ 129.83 (C₁₆), δ 127.10 (C₁₁), δ 126.62 (C₅), δ 124.67(C₁₄), δ 124.26(C₁₇), δ 123.39 (C₆), δ 123.28 (C₁₂), δ 120.43 (C₈), δ 120.36 (C₃), δ 118.47 (C₁₅) (*Figura 41*)

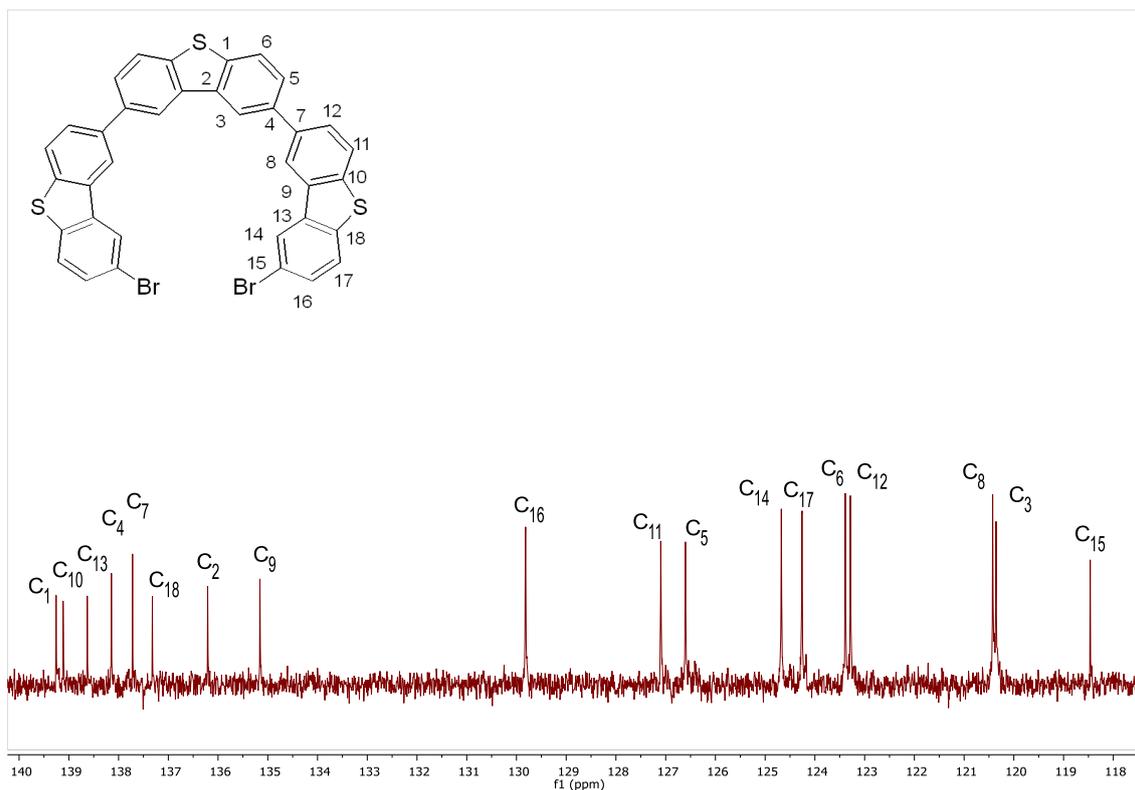
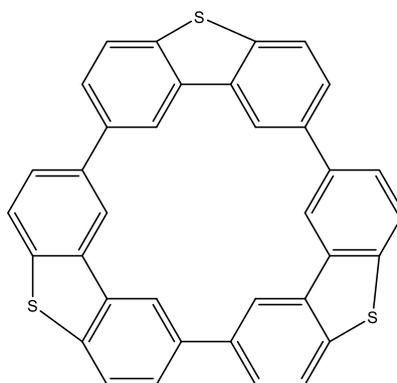


Figura 41. Espectro ^1H -RMN (126 MHz, CDCl_3) del compuesto **10**.



11

Para la síntesis del compuesto **11** se llevaron a cabo diferentes métodos de síntesis, pero solo por el Método 1 se logró obtener, pero fuimos incapaz de aislarlo:

En un Schlenk (1) bajo atmosfera de nitrógeno, se añaden biperidina (95 mg, 0.6 mmol), ciclooctadieno (66 mg, 0.6 mmol), $\text{Ni}(\text{cod})_2$ (0.17 g, 0.6 mmol) y se disuelven con una mezcla de tolueno / DMF (5 ml/ 5 mL) ambos secos. La solución toma un color morado. La mezcla se deja en agitación durante 30 minutos, bajo atmosfera de N_2 y a una temperatura de 80 °C. En otro Schlenk (2) en atmosfera inerte, se añade el compuesto **8** (0.1 g, 0.3 mmol) y se disuelve en tolueno seco (20 mL). Se añade gota a gota la solución del Schlenk (2) al Schlenk (1), con la ayuda

de un septum. La reacción se mantiene durante 1 hora bajo atmósfera inerte, a 80 °C. Se enfría a temperatura ambiente, se añaden 30 ml de agua y deja en agitación constante toda la noche. Se realiza una extracción con tolueno (3 x 20 mL), se seca con MgSO_4 , se filtra y se evapora al vacío. Se realiza un estudio de RMN, no es concluyente. Se realiza un estudio de espectroscopia de masas y evidenció que se obtuvo el compuesto.

Referencias Bibliográficas

1. Iyoda M. Syntheses, structures, and supramolecular properties of giant π -expanded macrocyclic oligothiophenes. *Heteroatom Chemistry*. 2007;18:460 - 6.
2. Iyoda M, Yamakawa J, Rahman MJ. Conjugated Macrocycles: Concepts and Applications *Angewandte Chemie*. 2011;Volume50, Issue(45):10522-53.
3. Höger S. Shape-Persistent Macrocycles: From Molecules to Materials. *Chemistry—A European Journal*. 2004;10(6):1320-9.
4. Zang L, Che Y, Moore JS. One-Dimensional Self-Assembly of Planar π -Conjugated Molecules: Adaptable Building Blocks for Organic Nanodevices. *Accounts of Chemical Research*. 2008;41:1596-608.
5. Hoeben FJM, Jonkheijm P, Meijer EW, Schenning APHJ. About Supramolecular Assemblies of π -Conjugated Systems. *Chemical Reviews*. 2005;105:1491–546.
6. Kudernac T, Lei S, Elemans JAAW, Feyter SD. Two-dimensional supramolecular self-assembly: nanoporous networks on surfaces. *Chemical Society Reviews*. 2009;38:402-21.
7. Kawase T, Kurata H. Ball-, Bowl-, and Belt-Shaped Conjugated Systems and Their Complexing Abilities: Exploration of the Concave–Convex π – π Interaction. 2006;106:5250–73.
8. Cuesta L, Sessler JL. π -Metal complexes of tetrapyrrolic systems. A novel coordination mode in “porphyrin-like” chemistry. *Chemical Society Reviews*. 2009;38:2716-29.
9. Zhang F, Götz G, Winkler HDF, Schalley CA, Bäuerle P. Giant Cyclo[n]thiophenes with Extended π Conjugation. *Angewandte Chemie*. 2009;Volume48(36):6632-5.
10. Kennedy RD, Lloyd D, McNab H. Annulenes, 1980–2000. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. 2002:1601-21.
11. Mohnani S, Bonifazi D. Supramolecular architectures of porphyrins on surfaces: The structural evolution from 1D to 2D to 3D to devices. *Coordination Chemistry Reviews*. 2010;254 (19–20):2342-62.
12. Williams-Harry M, Bhaskar A, Ramakrishna G, Goodson T, Imamura M, Mawatari A. Giant Thienylene-Acetylene-Ethylene Macrocycles with Large Two-Photon Absorption Cross Section and Semishape-Persistence. *Journal of the American Chemical Society*. 2008;130(11):3252–3.
13. Li Z, Li B, Yang J, Hou* JG. Single-Molecule Chemistry of Metal Phthalocyanine on Noble Metal Surfaces. *Accounts of Chemical Research*. 2010;43:954–62.
14. M.W.Chan J, M.Swager T. Synthesis of arylolefinylated cyclohexa-m-phenylenes via sixfold Suzuki coupling. *Tetrahedron Letters*. 2008;49(33):4912-4.
15. Yamago S, Watanabe Y, Iwamoto T. Synthesis of [8]Cycloparaphenylene from a Square-Shaped Tetranuclear Platinum Complex. *Angewandte Chemie*. 2010;49(4):757-9.
16. Xue JY, Ikemoto K, Sato S, Isobe H. Introduction of Nitrogen Atoms in [n]Cyclo-meta-phenylenes via Cross-coupling Macrocyclization. *Chemistry Letters*. 2016;45: 676–8.
17. Xue JY, Ikemoto K, Takahashi N, Izumi T, Taka H. Cyclo-meta-phenylene Revisited: Nickel-Mediated Synthesis, Molecular Structures, and Device Applications. *The Journal of Organic Chemistry*. 2014;79(20):9735–9.
18. Tour JM. Molecular Electronics. Synthesis and Testing of Components. *Accounts of Chemical Research*. 2000;33:791–804.
19. Bednarza M, Reineker P, Mena-Osteritz E, Bäuerle P. Optical absorption spectra of linear and cyclic thiophenes—selection rules manifestation. *Journal of Luminescence*. 2004;110(4):225-31.
20. Mena-Osteritz E, Bäuerle P. Complexation of C60 on a Cyclothiophene Monolayer Template. *Advanced Materials*. 2006;18(4):447-51.
21. Sosa-Vargas L, Kim E, Attias A-J. Beyond “decorative” 2D supramolecular self-assembly: strategies towards functional surfaces for nanotechnology. *Materials Horizons*. 2017(4).
22. Singh M, Kaura N, Comini E. The role of self-assembled monolayers in electronic devices. *Journal of Materials Chemistry C*. 2020(12).
23. Ulman A. Formation and Structure of Self-Assembled Monolayers. *Chemical Reviews*. 1996;96:1533–54.

24. Troughton EB, Bain CD, Whitesides GM, Nuzzo RG, Allara DL, Porter MD. Monolayer films prepared by the spontaneous self-assembly of symmetrical and unsymmetrical dialkyl sulfides from solution onto gold substrates: structure, properties, and reactivity of constituent functional groups. *Langmuir*. 1988;4(2):365–85.
25. Sabatani E, Cohen-Boulakia J, Bruening M, Rubinstein I. Thioaromatic monolayers on gold: a new family of self-assembling monolayers. *Langmuir*. 1993;9(11):2974–81.
26. Hill W, Wehling B. Potential- and pH-dependent surface-enhanced Raman scattering of p-mercapto aniline on silver and gold substrates. *Journal of Physical Chemistry A*. 1993;97(37):9451–5.
27. Ihs A, Uvdal K, Liedberg B. Infrared and photoelectron spectroscopic studies of ethyl and octyl xanthate ions adsorbed on metallic and sulfidized gold surfaces. 1993;9(3):733–9.
28. Li TTT, Liu HY, Weaver MJ. Intramolecular electron transfer at metal surfaces. III. Influence of bond conjugation on reduction kinetics of cobalt(III) anchored to metal surfaces via thiophenecarboxylate ligands. *Journal of the American Chemical Society*. 1984;106(5):1233–9.
29. Scheuring S, Sturgis JN, Prima V, Bernadac A, Lévy D, Rigaud J-L. Watching the photosynthetic apparatus in native membranes. *PNAS*. 2004;101(31):11293-7.
30. Höger S, Bonrad K, Mourran A, Beginn U, Möller M. Synthesis, Aggregation, and Adsorption Phenomena of Shape-Persistent Macrocycles with Extraannular Polyalkyl Substituents. *Journal of the American Chemical Society*. 2001;123:5651–9.
31. Wunderlin M, Debaerdemaeker T, Mena-Osteritz E, Bäuerle P. Synthesis of the First Fully α -Conjugated Macrocyclic Oligothiophenes: Cyclo[n]thiophenes with Tunable Cavities in the Nanometer Regime. *Angewandte Chemie*. 2000;39(19).
32. Mulla K, Shaik H, Thompson DW, Zhao Y. TTFV-Based Molecular Tweezers and Macrocycles as Receptors for Fullerenes. *Organic Letters*. 2013;15:4532–5.
33. Canevet D, Gallego M, Isla H, Juan Ad, Pérez EM. Macrocyclic Hosts for Fullerenes: Extreme Changes in Binding Abilities with Small Structural Variations. *Journal of the American Chemical Society*. 2011;133:3184–90.
34. Zhang G, Zhang D, Zhou Y, Zhu D. A New Tetrathiafulvalene–Anthracene Dyad Fusion with the Crown Ether Group: Fluorescence Modulation with Na⁺ and C₆₀, Mimicking the Performance of an “AND” Logic Gate. *The Journal of Organic Chemistry*. 2006 71:3970–2.
35. Zhang C, Wang Q, Long H, Zhang W. A Highly C₇₀ Selective Shape-Persistent Rectangular Prism Constructed through One-Step Alkyne Metathesis. 2011;133:20995–1001.
36. H. W. Kroto, Heath JR, O’Brien SC, Curl RF, Smalley RE. C₆₀: Buckminsterfullerene. *Nature*. 1985;318:162–3.
37. Iijima S. Helical microtubules of graphitic carbon. *Nature*. 1991;345:56–8
38. Kroto H, McKay K. The formation of quasi-icosahedral spiral shell carbon particles. *Nature*. 1988;331:328–31.
39. Khlobystov AN, Britz DA, Briggs GAD. Molecules in Carbon Nanotubes. *Accounts of Chemical Research*. 2005;38:901–9.
40. Atwood JL, Barbour LJ, Heaven MW, Raston CL. Association and orientation of C₇₀ on complexation with calix[5]arene. *Chemical Communications*. 2003 2270-1.
41. Tsubaki K, Tanaka K, Fuji K, Tanaka K, Kinoshita T. Complexation of C₆₀ with hexahomooxacalix[3]arenes and supramolecular structures of complexes in the solid state. 1998:895-6.
42. Xue JY, WakaNakanishi, Tanimoto D, Hara D, Nakamura Y. Convergent synthesis of hexameric naphthylene macrocycles with dicarboxylic imide appendages. *Tetrahedron Letters*. 2013;54(36):4963-5.
43. Staab HA, Binnig F. Synthese und eigenschaften von hexa-m-phenylen. *Tetrahedron Letters*. 1964;5(7):319-21.

44. Cram DJ, Kaneda T, Helgeson RC, Lein GM. Spherands - ligands whose binding of cations relieves enforced electron-electron repulsions. *Journal of the American Chemical Society*. 1979;101(22):6752–4.
45. Pisula W, Kastler M, Yang C, Enkelmann V, Müllen K. Columnar Mesophase Formation of Cyclohexa-m -phenylene-Based Macrocycles. *Chemistry—An Asian Journal*. 2007;2(1):51-6.
46. Wang J-M, He E-F, Wang H-L, Hou W-L, Xu J. Synthesis, characterization, photophysical and electrochemical properties of oxygen bridged twisted heptatomic biphenyl substituted perylene diimides. *Chinese Chemical Letters*. 2017;28(2):383-7.
47. Ballmann J, Fuchs MGG, Dechert S, John M, Meyer F. Synthesis and Coordination Properties of Chelating Dithiophenolate Ligands. *Inorganic Chemistry*. 2009;48(1):90-9.
48. Moseley JD, Sankey RF, Tang ON, Gilday JP. The Newman–Kwart rearrangement re-evaluated by microwave synthesis. *Tetrahedron*. 2006;62(5):4685-9.
49. Jensen KS, Hansen RE, Winther JR. Kinetic and Thermodynamic Aspects of Cellular Thiol–Disulfide Redox Regulation. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2009;11(5).
50. Ishiyama T, Murata M, Miyaura N. Palladium(0)-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Alkoxydiboron with Haloarenes: A Direct Procedure for Arylboronic Esters. *The Journal of Organic Chemistry*. 1995;60 (23):7508–10.
51. Miyaura N, Suzuki A. Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of organoboron compounds. *Chemical reviews*. 1995 95:2457-83.
52. Ikemoto K, Tokuhira T, Uetani A, Harabuchi Y, Sato S. Fluorescence Enhancement of Aromatic Macrocycles by Lowering Excited Singlet State Energies. *The Journal of Organic Chemistry*. 2020;85(1):150–7.
53. Chhanda SA, Tsuno S. Synthesis of cinchona squaramide polymers by Yamamoto coupling polymerization and their application in asymmetric Michael reaction. *Reactive and Functional Polymers*. 2021;164.
54. Zhou Z-h, Yamamoto T. Research on carbon-carbon coupling reactions of haloaromatic compounds mediated by zerovalent nickel complexes. Preparation of cyclic oligomers of thiophene and benzene and stable anthrylnickel(II) complexes *Journal of Organometallic Chemistry*. 1991;414:119-27.
55. Tatsumi K, Nakamura A, Komiya S, Yamamoto A, Yamamoto T. An associative mechanism for reductive elimination of d8 NiR₂(PR₃)₂. *Journal of the American Chemical Society*. 1984;106(26):8181–8.
56. Yamamoto T, Kashiwazaki A, Kato K. Polymers and oligomers with substituted 2,5-thienylene units. Preparation and electrical conductivity properties. *Macro Molecular Chemistry and Physics*. 1989;190(7):1649-54.
57. Takakazu Y, Yasuhiro H, Akio Y. A Novel Type of Polycondensation Utilizing Transition Metal-Catalyzed C–C Coupling. I. Preparation of Thermostable Polyphenylene Type Polymers. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. 1978;51(7):2091-7.
58. Yamamoto T, Morita A, Yuichi Miyazaki, Maruyama T, Wakayama H, Zhen-hua Zhou. Preparation of pi-Conjugated Poly (thiophene-2,5-diyl), Poly(p-phenylene), and Related Polymers Using Zerovalent Nickel Complexes. Linear Structure and Properties of the pi-Conjugated Polymers. *Macromolecules*. 1992(25):1214-23.
59. Xu S, Kim EH, Wei A, Negishi E-i. Pd- and Ni-catalyzed cross-coupling reactions in the synthesis of organic electronic materials. *Science and Technology of Advanced Materials*. 2014;15.
60. Yamamoto T, Kimura T, Shiraishi K. Preparation of π-Conjugated Polymers Composed of Hydroquinone, p-Benzoquinone, and p-Diacetoxyphenylene Units. Optical and Redox Properties of the Polymers. *Macromolecules*. 1999;32(26):8886–96.
61. Rüdiger EC, Porz M, Schaffroth M, Rominger F, Bunz UHF. Synthesis of Soluble, Alkyne-Substituted Trideca- and Hexadeca-Starphenes. *Chemistry—A European Journal*. 2014;20(40):12725-8.

62. Tian Y, Ikemoto K, Sato S, Isobe H. [n]Cyclo-3,6-phenanthrenylenes: Synthesis, Structure, and Fluorescence. *Chemistry—An Asian Journal*. 2007
Pages 12(16):2093-7.
63. Cheng H-G, Chen H, Liu Y, Zhou Q. The Liebeskind–Srogl Cross-Coupling Reaction and its Synthetic Applications. *Asian Journal of Organic Chemistry*. 2018;7(3):490-508.
64. Lennox AJJ, Lloyd-Jones GC. Selection of boron reagents for Suzuki–Miyaura coupling. *Chemical Society Reviews*. 2014(1).
65. Yamamoto T. Electrically conducting and thermally stable π -conjugated poly(arylene)s prepared by organometallic processes. *Progress in Polymer Science*. 1992;17:1153-205.
66. Molander GA, Trice SLJ, BrittanyTschaen†. A modified procedure for the palladium catalyzed borylation/Suzuki-Miyaura cross-coupling of aryl and heteroaryl halides utilizing bis-boronic acid. *Tetrahedron*. 2015;71(35):5758-64.
67. Varni AJ, Bautista MV, Noonan KJT. Chemoselective Rhodium-Catalyzed Borylation of Bromoiodoarenes Under Mild Conditions. *The Journal of Organic Chemistry*. 2020;85(10):6770–7.
68. Liversedge IA, Higgins SJ, Giles M, Heeney M, IainMcCulloch. Suzuki route to regioregular polyalkylthiophenes using Ir-catalysed borylation to make the monomer, and Pd complexes of bulky phosphanes as coupling catalysts for polymerisation. *Tetrahedron Letters*. 2006;47(29):5143-6.
69. Yokozawa T, Suzuki R, Nojima M, Ohta Y, Yokoyama A. Precision Synthesis of Poly(3-hexylthiophene) from Catalyst-Transfer Suzuki–Miyaura Coupling Polymerization. *Macro Molecular Rapid Communications*. 2011;32 (11):801-6.
70. Molander GA, Trice SLJ, Kennedy SM, Dreher SD, Tudge MT. Scope of the Palladium-Catalyzed Aryl Borylation Utilizing Bis-Boronic Acid. *Journal of the American Chemical Society*. 2012;134(28):11667–73.
71. Chotana GA, Kallepalli VA, Maleczka RE, Smith III MR. Iridium-catalyzed borylation of thiophenes: versatile, synthetic elaboration founded on selective C–H functionalization. *Tetrahedron*. 2008;64(26):6103-14.
72. Mkhaliid IAI, Barnard JH, Marder TB, Murphy JM, Hartwig JF. C–H Activation for the Construction of C–B Bonds. *Chemical Reviews*. 2010;110(2):890–931.
73. Billingsley KL, Barder TE, Buchwald SL. Palladium-Catalyzed Borylation of Aryl Chlorides: Scope, Applications, and Computational Studies. *Angewandte Chemie*. 2007;46(28):5359-63.
74. Jung ME, Lazarova TI. New Efficient Method for the Total Synthesis of (S,S)-Isodityrosine from Natural Amino Acids. *The Journal of Organic Chemistry*. 1999;64(9):2976–7.
75. Falck JR, Bondlela M, Venkataraman SK, Srinivas D. Bromo-Boronolactonization of Olefins. *The Journal of Organic Chemistry*. 2001;66(21):7148–50.
76. Yang W, He H, Drueckhammer DG. Computer-Guided Design in Molecular Recognition: Design and Synthesis of a Glucopyranose Receptor. *Angewandte Chemie*. 2001;40 (9):1714-8.
77. Boyer RD, Johnson R, Krishnamurthy K. Compensation of refocusing inefficiency with synchronized inversion sweep (CRISIS) in multiplicity-edited HSQC. *Journal of Magnetic Resonance*. 2003;165(2):253-9.
78. Nataro C, Fosbenner SM. Synthesis and Characterization of Transition-Metal Complexes Containing 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene. *J Chem Educ*. 2009;86:1412-5.
79. Otsuka S, Rossi M. Synthesis, structure, and properties of π -cyclo-octenyl- π -cyclo-octa-1,5-dienecobalt. *J Chem Soc* 1968:2630.
80. Jia X, Liang Z, Chen J, Lv J, Zhang K, Gao M, et al. Porous Organic Polymer Supported Rhodium as a Reusable Heterogeneous Catalyst for Hydroformylation of Olefins. *Organic Letters*. 2019;21(7):2147–50.