



UNIVERSIDAD MICHUACANA
DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO
Cuna de héroes, crisol de pensadores

UNIVERSIDAD MICHUACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA



TESIS

Sales metálicas soportadas en quitosano como catalizadores para la
obtención de bases de Schiff.

QUE PRESENTA:

Estefania Reyes Mercado

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

Química Farmacobióloga

ASESOR

D.C. Janett Betzabe González Campos

CO-ASESOR

D.C. Yliana López Castro

Morelia, Michoacán

Agosto 2017

Sales metálicas soportadas en quitosano como catalizadores para la obtención de bases de Schiff.

El presente trabajo fue realizado en el laboratorio de Biopolímeros y Materiales del Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo bajo la supervisión de la Doctora en Ciencias Janett Betzabe González Campos en Co-asesoría con la Doctora en Ciencias Yliana López Castro.

Parte de los resultados de esta investigación fueron presentados en:

El XXXVIII Encuentro Nacional de la AMIDIQ “Nuevas Tecnologías y Tendencias en la Ingeniería Química” celebrado en Ixtapa Zihuatanejo, Guerrero del 9 al 12 de Mayo de 2017.

DEDICATORIA

A Dios, por haberme puesto en el camino de la ciencia y por la sabiduría que me otorgó para tomar las decisiones que me llevaron hasta aquí.

A mis padres, Elisa Mercado y Javier Reyes, por haber hecho todo esto posible, por el apoyo que siempre me han brindado y porque han hecho de mí lo que soy.

A mis hermanas, Sandra, Karina, Fabiola y Valentina quienes han estado para mí siempre, de una o de otra manera han recorrido conmigo este camino.

AGRADECIMIENTOS

Conforme pasa el tiempo y vamos creciendo en todos los aspectos, diferentes ideas sobre lo que queremos ser en la vida se nos van ocurriendo, desde ser astronauta, médico o maestro, cosas que ahora recuerdo y me causan gracia, no imagino lo que pasó por la cabeza de mis papás cuando he de haber mencionado cada cosa, pero es a ustedes, Elisa y Javier a quienes agradezco por todo, porque nada de lo que pensé en esos momentos se parece a lo que ahora concluyo y de no haber sido por el apoyo incondicional que siempre me han brindado, esto no hubiera sido posible, porque sé que no ha sido fácil para ustedes así como tampoco para mí, porque las noches en vela que pasé, mamá, yo sé que las sufriste conmigo y que hasta llegaste a compartir mis pesadillas, pero todo ese esfuerzo y estrés ahora se ve reflejado, de lo cual he de admitir me siento muy orgullosa y feliz de lograr y espero ustedes se sientan igual. También aprovecho para agradecer a esas otras personas que también son muy importantes para mí, Sandra y Julio por siempre estar conmigo, Karina y Héctor porque de una u otra manera he sentido su apoyo, Fabiola y Omar porque hasta sin saberlo me han motivado y Valentina por hacerme reír y distraerme cuando pasaba por un mal rato y por haberse convertido en mi amiga.

Agradezco a mi asesora, D.C Betzabe, por haberme dado la oportunidad de pertenecer a su equipo de trabajo, que sin duda ha sido una de las experiencias más gratas, puesto que ha significado mucho para mí y me han hecho crecer, tanto en el aspecto académico como personal, de igual manera por los consejos brindados para siempre hacer un mejor trabajo.

A mi co-asesora, D.C Yliana le agradezco por haber aceptado este trabajo así como el tiempo que le ha dedicado para que este proyecto fuera cada vez mejor.

Nada de esto ha venido solo, lograrlo a significado sacrificar muchas cosas, como cambiar tardes de cine por ir al laboratorio, cambiar las noches de fiesta por noches de estudio y ahora que recuerdo esos momentos es donde agradezco a mis mejores amigos de la facultad, Ismael y Emmanuel con quienes esos ratos de estudio y de estrés podrían llegar a ser algo hasta divertido, por siempre haber estado conmigo cuando lo necesitaba y porque sin ustedes nada hubiera sido igual.

A Alejandra por su ayuda y consejos durante la realización del proyecto, así como a Juan Antonio por instruirme si de reacciones se trataba y por enseñarme a montar las reacciones con la mejor actitud.

Por último quiero agradecer a esa persona que estuvo conmigo, apoyándome y dándome ánimos cuando me ahogaba en un vaso con agua.

ÍNDICE GENERAL

	Pág.
ÍNDICE DE FIGURAS	III
ÍNDICE DE TABLAS.....	IV
LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS	V
FÓRMULAS QUÍMICAS Y ELEMENTOS	VII
INTRODUCCIÓN.....	1
JUSTIFICACIÓN.....	4
HIPÓTESIS	5
OBJETIVO GENERAL	6
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	6
1. ANTECEDENTES.....	7
1.1. Química verde.....	7
1.2. Catálisis.....	8
1.2.1. Catálisis homogénea.....	10
1.2.2. Catálisis heterogénea.....	10
1.2.3 Nanocatálisis	12
1.3 Electrohilado	12
1.4 Soportes sólidos	13
1.4.1 Soportes poliméricos	14
1.4.2. Soportes de biopolímeros	15
1.5. Sales metálicas como catalizadores	16
1.6. Quitosano como soporte de sales metálicas.....	16
1.7. Bases de Schiff.....	18
1.7.1 Síntesis de bases de Schiff	19
1.7.2. Implementación del uso de sales metálicas en la síntesis de Bases de Schiff.....	20
2. MATERIALES Y METODOLOGÍA	21
2.1. Disolventes.....	21
2.2. Reactivos.....	21
2.3. Suspensión de CTS	21
2.4. Solución de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	21

2.5.	Solución de $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	21
2.6.	Preparación de las hojuelas CTS y $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (CTS-Cu).....	22
2.7.	Preparación de las hojuelas CTS con $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (CTS-Zn).....	22
2.8.	Solución de CTS con $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	22
2.9.	Espectroscopia de Infrarrojo por Transformada de Fourier (FTIR)	22
2.10.	Obtención del compuesto CTS-Cu por medio de electrohilado.	22
2.11.	Microscopia Electrónica de Barrido por Emisión de Campo (FESEM)	23
2.12.	Obtención de las bases de Schiff.....	23
2.13.	Cromatografía en Capa Fina	23
2.14.	Espectroscopia por Resonancia Magnética Nuclear (RMN).....	24
3.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	25
3.1.	Obtención de las hojuelas de quitosano con las sales metálicas y análisis mediante FT-IR.	25
3.2.	Obtención de bases de Schiff catalizadas con CTS-Cu y CTS-Zn en forma de hojuelas.	28
3.3.	Reutilización del catalizador.....	36
3.4.	Obtención del catalizador electrohilado.....	37
3.5.	Análisis morfológico mediante microscopia electrónica de barrido por emisión de campo (FESEM)	38
3.6.	Análisis de la actividad catalítica del material nano estructurado en la obtención de bases de Schiff.	40
4.	CONCLUSIONES	42
5.	PERSPECTIVAS	43
6.	BIBLIOGRAFÍA.....	44
7.	ANEXOS.....	48

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1 Los doce principios de la química verde.</i>	7
<i>Figura 2 Cuadro comparativo entre las diferentes catálisis.</i>	11
<i>Figura 3 Montaje del sistema de electrohilado.</i>	13
<i>Figura 4 Estructura del quitosano.</i>	17
<i>Figura 5 Estructura del quelato de quitosano con cobre.</i>	18
<i>Figura 6 Esquema general de la obtención de iminas.</i>	19
<i>Figura 7 Sistema de electrohilado convencional.</i>	23
<i>Figura 8 Sales de Zn y Cu soportadas en hojuelas de quitosano.</i>	25
<i>Figura 9 Espectro FT-IR del CTS puro y las hojuelas de quitosano conteniendo las sales metálicas.</i>	26
<i>Figura 10 Formación del quelato de CTS con CuSO_4.</i>	27
<i>Figura 11 Formación del quelato de CTS con ZnSO_4.</i>	27
<i>Figura 12 Esquema para la obtención del Compuesto 1.</i>	28
<i>Figura 13 Sólido obtenido de la reacción.</i>	28
<i>Figura 14 Espectro de RMN de ^1H para el Compuesto 1.</i>	29
<i>Figura 15 Esquema para la obtención del compuesto 1 utilizando 15 mg de catalizador.</i>	31
<i>Figura 16 Propuesta mecanística para la formación del Compuesto 1.</i>	32
<i>Figura 17 Mezcla de reacción a) antes y b) después de la reacción.</i>	36
<i>Figura 18 a) Solución para electrohilar de CTS-Cu, b) Material electrohilado soportado en el colector y c) Material desprendido del colector.</i>	38
<i>Figura 19 Imagen de FESEM de a) hojuelas de CTS-Cu b) CTS-CuN electrohilado.</i>	39
<i>Figura 20 Espectro de EDS de la muestra de CTS-Cu.</i>	39
<i>Figura 21 Imagen de FESEM del CTS-CuN recuperado del medio de reacción.</i>	40
<i>Figura 22 Espectro FT-IR comparativo del material electrohilado de CTS-Cu antes y después de ser evaluado como catalizador.</i>	41

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1 Rendimientos de la reacción empleando diferentes cantidades de catalizador.</i>	<i>30</i>
<i>Tabla 2 Resultados para diferentes reacciones utilizando CTS-Cu como catalizador.</i>	<i>33</i>
<i>Tabla 3 Resultados para diferentes reacciones utilizando CTS-Cu como catalizador.</i>	<i>34</i>
<i>Tabla 4 Resultados para formación de la imina acortando el tiempo de reacción.</i>	<i>35</i>
<i>Tabla 5 Resultados de la reutilización del catalizador.</i>	<i>37</i>

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

%	Por ciento
°C	Grado Celsius
ATR	Reflectancia total atenuada
CCF	Cromatografía en Capa Fina
cm	Centímetro
CTS	Quitosano
CTS-Cu	Hojuelas de quitosano con Cobre
CTS-Zn	Hojuelas de quitosano con Zinc
CTS-CuN	Quitosano con cobre nanoestructurado
EDS	Energía Dispersiva de Rayos X
FESEM	Microscopio Electrónico de Barrido de Emisión de Campo
FTIR	Espectroscopia Infrarroja por transformada de Fourier
g/mol	Gramo/Mol
g	Gramo
HFIP	Hexafluoroisopropanol
Hz	Hertz
IUPAC	Unión Internacional de Química Pura y Aplicada
<i>J</i>	Constante de acoplamiento

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

kV	Kilovolts
MeOH	Metanol
MHz	Megahertz
mL	Mililitro
mL/min	Mililitro/minuto
mm	Milímetro
nm	Nanómetro
p/v	Concentración peso/volumen
pH	Potencial de Hidrogeniones
ppm	Partes por Millón
R _f	Factor de Retención
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
TMS	Tetrametilsilano
v/v	Concentración volumen/volumen
δ	Desplazamiento químico
μm	Micrómetro
v cm^{-1}	Número de onda

FÓRMULAS QUÍMICAS Y ELEMENTOS

$(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}$	Hexafluoroisopropanol
C	Carbono
CDCl_3	Cloroformo Deuterado
CH_3COOH	Ácido acético
CH_3OH	Metanol
Cu	Cobre
CuSO_4	Sulfato de cobre
$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	Sulfato de cobre pentahidratado
F	Flúor
Fe	Hierro
H	Hidrógeno
Mg	Magnesio
N	Nitrógeno
Na	Sodio
$-\text{NH}_2$	Amina primaria
O	Oxígeno
$-\text{OH}$	Grupo alcohol
Pd	Paladio
$\text{RC}=\text{NR}'$	Grupo Imino
S	Azufre
Zn	Zinc
ZnSO_4	Sulfato de Zinc
$\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	Sulfato de Zinc heptahidratado

ABSTRACT

Nowadays, green chemistry is focused on the search and development of new materials and processes that aims to reduce or eliminate the generation of hazardous chemical wastes and pollutants, and maximize the efficiency in the use of raw and reusable materials. In this regard, catalysis represents one of the most important issues to achieve these objectives. Particularly, nanocatalysts have emerged as a new sustainable alternative to conventional materials since they enclose characteristics of homogeneous and heterogeneous catalysts.

In the present thesis, the obtaining of a metallic catalyst supported on a polymer solid structure is described, chitosan (CTS) was select as supporting material because of its unique characteristics that allow to obtain an easy handling support, and due to its versatility, different forms and shapes at macro and nanometric scale can be obtained. The electrospinning process is a versatile and easy to assemble technique that allows to create nanometric structures, through this process it is possible to improve some features of materials by increasing porosity and the surface area to volume ratio; enhancing this way the catalytic activity. The use of solid supports leads to an easy recovery and reuse of catalysts soluble in reaction media, polymeric supports have gained attention over inorganic supports because supporting polymers are cheap, environmentally friendly and allow accessibility to the catalytic center.

Copper sulfate (CuSO_4) and zinc sulfate (ZnSO_4) where selected to be supported on chitosan because they are two catalysts widely used in organic synthesis, they usually conduce to more effective systems or even to synthesize products which would be otherwise hard to be obtained. However, in most of the cases metals are highly pollutant and toxic, an alternative to this problem is to use the capacity of chitosan to absorb metallic ions by chelation on amino group to immobilize metallic salts and facilitate their recovery. The catalytic activity was examined through the synthesis of Schiff bases (condensation products of primary amines with carbonyl compounds), these compounds have gained attention because of their wide range of biological activities such as anti-inflammatory, antimicrobial, anticonvulsant, antioxidant, to name a few. Different methodologies including the use of zinc chloride as catalyst have been describe for the synthesis of Schiff bases, however, the use of the metallic salts are no desirable because their recovery is not simple, therefore, an alternative for the use and recovery of the catalyst provides a cleaner and more effective synthesis.

RESUMEN

En la actualidad, la química verde se ha centrado en la búsqueda y el desarrollo de materiales y procesos que reduzcan o eliminen la generación de sustancias peligrosas y desechos tóxicos-contaminantes, y maximicen la eficiencia en la utilización de materias primas y materiales reutilizables. En este sentido la catálisis constituye una de las contribuciones más importantes para el desarrollo de estos objetivos. Particularmente, los nano-catalizadores han surgido como una nueva alternativa sostenible a materiales convencionales ya que engloban características propias de catalizadores homogéneos y heterogéneos.

En el presente trabajo de tesis, se describe la obtención de catalizadores metálicos soportados en una base sólida constituida por un polímero, eligiendo al quitosano (CTS) como material de soporte por sus características únicas las cuales permiten obtener un soporte de fácil manejo, y debido su versatilidad, la obtención en distintas formas a escala macro y nanométrica. La técnica de electrohilado que permite crear estructuras nanométricas es una técnica versátil y de fácil ensamble, mediante este procesamiento se pueden mejorar las características de los materiales aumentando su porosidad y su relación área superficial/volumen; potenciando de esta forma su actividad catalítica. La utilización de soportes sólidos permite la fácil recuperación de los catalizadores que son solubles en los medios de reacción y el re-uso de los mismos, los soportes poliméricos han ganado terreno sobre los soportes inorgánicos ya que los polímeros utilizados para soportes son baratos, permiten la accesibilidad al centro catalítico y son amigables con el medio ambiente.

Se eligieron las sales metálicas: sulfato de cobre (CuSO_4) y el sulfato de zinc (ZnSO_4) para ser soportadas en quitosano, debido a sus amplias aplicaciones catalíticas en síntesis orgánica, ya que su empleo conduce a sistemas más efectivos o incluso a la obtención de productos que de otra forma no podrían obtenerse. No obstante, en la mayoría de los casos estos metales son extremadamente contaminantes y tóxicos, por lo que una alternativa para dar solución a esta problemática es hacer uso de la capacidad del quitosano para retener iones metálicos a través de su grupo amino y obtener un soporte para la inmovilización de estas sales metálicas y de esta forma facilitar su recuperación. El potencial catalítico fue analizado en la obtención de bases de Schiff (compuestos formados por la condensación de grupos carbonilo con una amina primaria), ya que han ganado gran importancia debido a sus amplias actividades como antiinflamatorio, antimicrobiano, anticonvulsivo, antioxidante, entre otros. Para la síntesis de las bases de Schiff se han descrito metodologías que incluyen el uso de catalizadores como el cloruro de zinc, sin embargo el uso de sales metálicas es poco deseable en síntesis debido a la dificultad de su recuperación, por lo que probar una alternativa que permite el uso y recuperación del catalizador proporciona una síntesis más limpia y eficaz. **Palabras clave:** Química verde, nano-catalizadores, quitosano, electrohilado, iminas.

Sales metálicas soportadas en quitosano como catalizadores para la obtención de bases de Schiff.

INTRODUCCIÓN

Actualmente la ciencia se enfrenta al complejo problema del deterioro ambiental, y resolverlo implica la implementación de alternativas para alcanzar un desarrollo sustentable. Particularmente, la química verde es un campo que ha sido de gran interés en la última década como una opción para ayudar a remediar este problema, ya que tiene como principal finalidad el cumplir con objetivos ambientales y económicos de manera simultánea. [1] Para esto, se fomenta el desarrollo de nuevos productos y rutas de procesamiento que logren los beneficios requeridos actualmente, en los que se incluyen la reducción o eliminación del uso o producción de sustancias peligrosas, el incremento en la efectividad de los procesos químicos, la maximización del uso de recursos renovables y la promoción del uso de materiales reutilizables. [2]

En este sentido, la catálisis constituye uno de los cimientos más importantes para el desarrollo de esta disciplina, ya que es una herramienta útil para ayudar a la disminución de los requerimientos energéticos y del consumo de materias primas implícitos en las reacciones químicas, mejorando la economía atómica, previniendo la formación de residuos, mejorando la eficiencia energética y reduciendo el tiempo del proceso [1]. El trabajo conjunto de disciplinas como la química, la catálisis y la ciencia de los materiales ha promovido la investigación para lograr el desarrollo de catalizadores más económicos, de fácil manejo y baja toxicidad (tanto para quien los utiliza, como para el medio ambiente), logrando a su vez, una mayor eficacia de las reacciones químicas en las cuales son utilizados. Se ha visualizado como alternativa el empleo de catalizadores de fácil recuperación, reutilizables y con una alta eficiencia, sin embargo, su síntesis sigue siendo un reto importante. [3]

Uno de los métodos más eficaces para aumentar la eficiencia y promover la reutilización de catalizadores, es su inmovilización en soportes orgánicos. Se ha descrito el empleo de diferentes materiales como soportes sólidos para algunos catalizadores, entre los cuales se encuentran la zeolita [5], sílice [6] o materiales magnéticos [7]. También se ha reportado la inmovilización de sulfato de cobre en alúmina, catalizando eficazmente la arilación de tioles aromáticos y proporcionando una gran variedad de tioésteres, la inmovilización de la sal otorga versatilidad al catalizador al ser más fácil de manejar, económico y amigable con el medio ambiente al ser reutilizable. [4]

Una alternativa explorada en los últimos años, ha sido el uso de polímeros solubles o insolubles como soportes para la generación de catalizadores heterogéneos [8]. Se ha descrito la inmovilización de metales de transición en un soporte de poliestireno, un polímero derivado del petróleo [9], no obstante, el reemplazo de estos componentes petroquímicos por materiales bio-renovables es una alternativa más limpia y sustentable.

Existen diversas razones para explotar las macroestructuras poliméricas de origen natural como soportes para la generación de catalizadores heterogéneos; en particular a los polisacáridos, ya que son químicamente estables y pueden degradarse biológicamente, además de tener grupos funcionales activos para el anclaje de metales. La inmovilización de sales metálicas como el sulfato de zinc o el sulfato de cobre en polisacáridos o biopolímeros ofrece múltiples beneficios para la obtención de soportes sólidos complejos, con la finalidad de utilizarse como catalizadores, incrementando la sustentabilidad y proporcionando algunas ventajas respecto de los catalizadores tradicionales: como su posible recuperación y re-uso.

El quitosano (CTS) es un biopolímero natural derivado de la quitina, y ha sido modificado para ser empleado como soporte catalítico [10]. Ofrece un conjunto de características únicas, entre las que destacan su biodegradabilidad, su nula toxicidad, su carácter policatiónico y un alta afinidad para formar quelatos con metales pesados, así como una amplia versatilidad para su procesamiento al poder obtenerse en diferentes presentaciones, entre las que se destacan: hidrogeles, películas delgadas, membranas y nanofibras, lo que favorece la utilización de éste material como soporte sólido.

La estructura del CTS es única entre los polímeros naturales al contener un grupo amino que se protona en soluciones ácidas, el que a su vez puede asociarse e intercambiarse por iones metálicos. [11] Su capacidad para retirar al ion cobre del medio acuoso ha sido muy buena, formando un compuesto sólido con la especie activa del metal, haciendo posible su separación del medio de reacción mediante procesos sencillos como centrifugación o filtración, reduciendo al mínimo la formación de residuos [12].

Otra alternativa para aumentar la eficiencia de un catalizador es aumentar su área superficial, lo que fomenta el contacto entre los reactivos y el catalizador, es así, que el diseño de soportes catalíticos con dimensiones en la escala nanométrica abre nuevas posibilidades para la creación de catalizadores heterogéneos nanoestructurados. La inmovilización de catalizadores en soportes que posean una gran área superficial y alta porosidad, es una alternativa viable para la generación de un catalizador heterogéneo con un potencial mayor en su eficiencia, teniendo como ventajas la reducción de la cantidad de catalizador utilizado, la posibilidad de su re-uso, la reducción del tiempo de reacción, el costo y la eliminación de la producción de desechos.

Por otro lado, la búsqueda de métodos que acorten el tiempo de reacción para la síntesis de enlaces carbono-carbono en altos rendimientos se ha convertido en un objetivo muy importante para la química sustentable. En este sentido, se ha reportado la reacción de obtención de triazoles a partir de azidas y alquinos terminales, empleando como catalizador una sal de cobre acoplada a una base sólida, en este caso el CTS, al ser un conocido agente de extracción de metales. [13] Asimismo, se ha descrito el uso de metales como el zinc en la síntesis de bases de Schiff o iminas, los cuales son productos formados por la condensación de un grupo carbonilo y una amina primaria [14]. Estas moléculas, han atraído la atención debido a que algunas son biológicamente activas, muestran actividad antimicrobiana y antitumoral, además de que se ha descrito su utilización como inductores quirales en síntesis asimétricas. [15]

Tomando como base lo descrito anteriormente, este trabajo de tesis presenta el diseño de un catalizador compuesto por sulfato de cobre en un soporte constituido por quitosano; haciendo uso de la alta capacidad del CTS para retener el ion cobre, con lo cual es posible promover su utilización como catalizador en la síntesis de bases de Schiff, dando así un enfoque sustentable al ser posible la recuperación del material utilizado como catalizador del medio de reacción para su reutilización. El empleo de este catalizador favorece la disminución de residuos y aumenta el porcentaje de rendimiento en las reacciones probadas. Además se describe la elaboración del soporte nanoestructurado, lo que aumenta su área superficial y permite un mayor contacto entre los reactivos y el catalizador, observándose un efecto considerable respecto de los materiales macroestructurados al lograr disminuir la cantidad de catalizador requerido para alcanzar altas eficiencias de reacción.

JUSTIFICACIÓN

Las sales metálicas son comúnmente empleadas como catalizadores en reacciones de síntesis orgánica, pero su difícil recuperación del medio de reacción representa un problema considerable para su aplicación, por lo que el empleo de soportes sólidos para la inmovilización de este tipo de catalizadores es una alternativa para reducir estos problemas. La generación de catalizadores soportados en materiales poliméricos hace posible la recuperación del catalizador del medio de reacción, así como su posible reutilización, otorgando además la ventaja de la reducción de residuos contaminantes. El quitosano, un polímero de origen natural, posee una alta capacidad de retención de metales, biodegradabilidad y la posibilidad de poder procesarse en diferentes formas proporcionando así diferentes propiedades fisicoquímicas, esto lo hace un componente altamente atractivo para ser usado como soporte.

Por su parte, las bases de Schiff, conocidas como iminas son compuestos que contienen un grupo $RC=NR'$, son los productos de la condensación de aminas primarias y un carbonilo con la eliminación de agua. El interés en la síntesis de éstos compuestos se debe principalmente a su similitud estructural con sustancias biológicas y a su flexibilidad sintética que permite el diseño de propiedades estructurales adecuadas.

Con base en lo anterior, en el presente trabajo se explora el uso de las sales metálicas $CuSO_4$ y $ZnSO_4$ soportadas en quitosano para su aplicación como catalizadores heterogéneos en reacciones de obtención de bases de Schiff. Dada la versatilidad para el procesamiento del CTS, la obtención de estructuras nanométricas de este tipo de materiales puede promover el aumento de su área superficial y de esta manera sería posible la disminución en la cantidad de catalizador requerido conservando su eficiencia catalítica.

HIPÓTESIS

La generación de catalizadores soportados en materiales poliméricos hace posible su recuperación del medio de reacción, así como su reutilización, otorgando además la ventaja de la reducción de residuos contaminantes. Las sales metálicas son comúnmente empleadas como catalizadores en reacciones de síntesis orgánica, pero la producción de residuos altamente contaminantes genera problemas para su aplicación, por lo que el empleo de soportes sólidos para este tipo de catalizadores es una alternativa para reducir estos problemas.

La capacidad del CTS para atrapar metales pesados favorecerá su utilización como soporte para CuSO_4 y ZnSO_4 , además, la implementación de estos catalizadores en la síntesis de bases de Schiff mejorará el rendimiento de la reacción, dando la posibilidad de reducir el tiempo de reacción y las cantidades estequiométricas requeridas de los reactivos, para finalmente lograr la disminución en la producción de residuos.

Por otro lado, la obtención de los productos deseados requerirá establecer cantidades específicas de catalizador, por lo que el lograr llevar estos materiales a formas que incluyan un soporte sólido y un tamaño nanométrico, aumentará su área superficial, dando como resultado la posibilidad de requerir menos cantidad del catalizador, manteniendo los beneficios de mejorar los rendimientos de la reacción y haciendo un material de fácil extracción del medio de reacción y su posible reutilización.

OBJETIVO GENERAL

Sintetizar un soporte polimérico funcionalizado con las sales metálicas; CuSO_4 y ZnSO_4 para su evaluación como catalizador en la síntesis de bases de Schiff.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Elaborar un soporte polimérico a base de quitosano para las sales metálicas en forma de hojuelas.
- Caracterizar los materiales finales mediante espectroscopia de infrarrojo por transformada de Fourier (FTIR).
- Evaluar la eficiencia catalítica de los catalizadores preparados en la obtención de las bases de Schiff.
- Determinar la cantidad mínima requerida del catalizador para la obtención de iminas.
- Demostrar la obtención de las bases de Schiff mediante espectroscopia de RMN de H^1 .
- Demostrar la posibilidad de retirar el catalizador completamente del medio de reacción.
- Probar la posible reutilización del catalizador.
- Elaborar un catalizador nanoestructurado mediante el procesamiento por la técnica de electrohilado.
- Caracterizar los materiales finales mediante microscopia electrónica de barrido por emisión de campo (FESEM).
- Comparar la eficiencia como catalizador de los materiales nanoestructurados respecto de los macroestructurados.

1. ANTECEDENTES

1.1. Química verde

La ciencia en general enfrenta problemas derivados del deterioro ambiental, por lo que la concientización en el cuidado del medio ambiente se convierte en un tema de gran importancia. Es ampliamente conocido que existe una creciente necesidad del desarrollo de nuevos procesos o la mejora de los ya existente para que sean amigables con el medio ambiente

La química verde se define como *“el diseño de productos y procesos químicos para reducir o eliminar el uso y generación de sustancias peligrosas”*, esta definición ha sido formulada desde principios de la década de los noventas. Incluye 12 principios (Figura 1) introducidos en 1998 por Paul Anastas y John Warner, para ayudar a lograr los objetivos de sustentabilidad que pueden ser aplicados a varios sectores, entre los que se incluyen el químico, aeroespacial, cosmético, electrónico y farmacéutico, por mencionar algunos. Con base en estos principios, es posible reducir el riesgo y limitar los daños, diseñando productos y procesos sostenibles más seguros, lo que sigue siendo un reto actualmente.

[\[1\]](#)

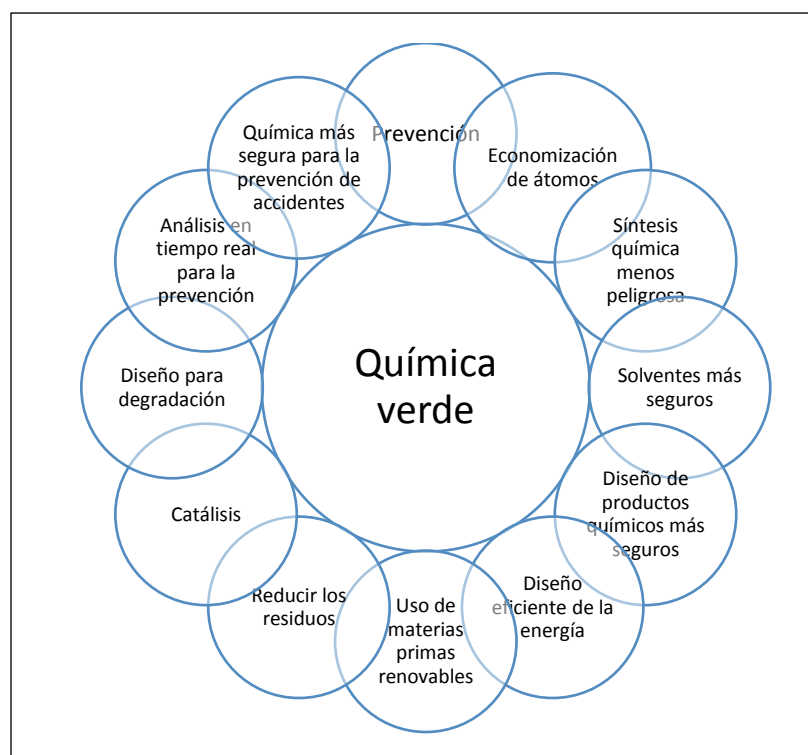


Figura 1 Los doce principios de la química verde.

El concepto tradicional de eficiencia de los procesos químicos, no incluye aquellos a los que se le asigna un valor económico; es decir, la generación de cualquier material que no tiene un valor útil puede considerarse un desperdicio o residuo, por lo que la prevención de residuos es el principal de los doce principios de la química verde, ya que es más adecuado prevenir su formación que tratarlos posteriormente. [16]

La química verde utiliza eficiente y preferiblemente materias primas renovables, elimina el uso de reactivos y solventes tóxicos y/o peligrosos en la fabricación y aplicación de productos químicos. El principal objetivo es el diseño de materiales y procesos benignos. La economización de átomos es una herramienta extremadamente útil para la evaluación rápida de los residuos que serán generados por los procesos alternativos, se calcula dividiendo el peso molecular del producto por la suma total de los pesos moleculares de todas las sustancias formadas en la ecuación estequiométrica para la reacción involucrada. [17]

La química verde aborda el impacto ambiental de los productos químicos y de los procesos mediante los productos generados, ayuda a eliminar los desechos en la fuente, es decir, la prevención primaria de la contaminación en lugar de la eliminación de desechos. Otro objetivo importante de la química verde es la utilización de materias primas renovables, en lugar de las derivadas de petróleo crudo.

Si bien, se continúa con la producción de plásticos con fines comerciales, actualmente ha crecido el interés por materiales con propiedades aplicables a diversas áreas y con ello se logran cumplir objetivos de la química verde, a partir de esto y el desarrollo de la industria de polímeros se comenzó con la aplicación del concepto “funcionalización de polímeros”, es decir, el proceso mediante el cual se incorporan grupos funcionales reactivos a una cadena polimérica. Estos grupos funcionales le otorgan a los polímeros diferente reactividad a distintos agentes e introducen nuevas propiedades, por ejemplo, especies con potencial catalítico soportados en bases poliméricas.

1.2. Catálisis

La catálisis, según la IUPAC, es el fenómeno en que una cantidad relativamente pequeña de un material extraño a la estequiometría (el catalizador) aumenta la velocidad de una reacción química sin ser consumido en el proceso. La catálisis es el área del conocimiento que trata del estudio de los fenómenos fisicoquímicos que ocurren cuando un material (catalizador) actúa sobre otras sustancias (reactantes) que se le aproximan a su campo de fuerzas superficiales externas, afectando en ellas su velocidad o actividad y dirección (selectividad) de transformación en los diferentes productos viables termodinámicamente.

La catálisis está presente en innumerables protocolos químicos, desde laboratorios de investigación académica hasta la industria química para la generación de una gran variedad de productos, tales como medicamentos, productos químicos finos, polímeros, fibras, combustibles, pinturas, lubricantes, entre otros, de los cuales su producción no sería factible en ausencia de catalizadores. Estos compuestos activos median el mecanismo de reacción por el cual se producen transformaciones químicas permitiendo la generación de los materiales deseados. Los protocolos de fabricación se pueden hacer más económicos, verdes y sostenibles con el diseño y uso de catalizadores.

El cambio de las metodologías estequiométricas por procesos catalíticos se percibe como una forma importante de mejorar la eficiencia de una reacción, reduciendo la entrada de energía requerida y la cantidad de reactivos, posiblemente logrando una mayor selectividad del producto y con la posibilidad de abrir la puerta a reacciones químicas innovadoras y no convencionales, lo que puede dar soluciones a desafíos tradicionales. [\[1\]](#)

En 1990 Barry Trost introdujo el concepto de eficiencia atómica, que se refiere a maximizar el uso de materias primas, de modo que el número máximo de átomos de los reactivos se encuentren en los productos. [\[17\]](#) El uso de catalizadores también puede ser necesario para completar una reacción y eliminar la necesidad de reactivos estequiométricos disminuyendo la cantidad de materia prima necesaria, y como consecuencia disminuyendo la formación de residuos. Más allá de mejorar la eficiencia de las reacciones, la catálisis puede conseguir que algunas reacciones desfavorables se realicen. [\[18\]](#) Los residuos generados en la síntesis de compuestos orgánicos son principalmente sales inorgánicas, consecuencia directa del uso de reactivos inorgánicos estequiométricos, tales metales como Na, Mg, Zn, Fe e hidruros metálicos. [\[19\]](#)

Algunos de los desafíos actuales para los químicos incluyen el desarrollo de nuevas vías sintéticas utilizando materias primas alternativas o una química selectiva, identificando reacciones alternativas con condiciones y disolventes que permitan mejorar la selectividad y minimizar la generación de productos tóxicos, haciéndolos más seguros.

La generación de cantidades importantes de sales inorgánicas puede ser evitada mediante la sustitución de reactivos estequiométricos por cantidades catalíticas. Una clave para la minimización de los residuos es la precisión en la síntesis orgánica, donde cada átomo cuenta. Las condiciones de reacción leves, también es una característica atractiva en el contexto de química verde, combinado con una alta actividad, estereoselectividad evitando la necesidad de pasos para la protección y desprotección de grupos requeridos en síntesis orgánica, lo que da lugar a procesos más cortos que generan menos residuos y son, por tanto, ambiental y económicamente más atractivos que las rutas convencionales.

1.2.1. Catálisis homogénea

Un catalizador homogéneo es aquel que se encuentra en la misma fase física (gaseosa o líquida, esta última es la más frecuente) que los reactivos, por lo que el catalizador se encuentra disperso uniformemente. Su propiedad atractiva, es que todos los sitios catalíticos son accesibles, porque el catalizador es generalmente un complejo metálico soluble. Además, es posible mejorar la quimio, regio y enantioselectividad del catalizador.

Por su parte, los catalizadores homogéneos tienen una serie de ventajas en las que se incluyen altas selectividades, mejores rendimientos y fácil optimización de sistemas catalíticos por modificación del ligando y metales. Son ampliamente utilizados, pero la dificultad de su separación del producto final crea barreras económicas y ambientales para su amplio alcance. A pesar de sus ventajas y su amplio uso, estos sistemas catalíticos no se han comercializado debido a la dificultad encontrada en la separación del catalizador del producto de reacción. La eliminación de trazas de catalizador del producto final es esencial, ya que la contaminación por metales es altamente regulada, especialmente por la industria farmacéutica. Incluso, con el uso extenso y cuidadoso de diversas técnicas como destilación, cromatografía o extracción, la eliminación de cantidades trazas de catalizador sigue siendo un reto. [20]

Los catalizadores juegan un papel importante en una síntesis limpia, y los catalizadores homogéneos tienen como inconveniente que son difíciles de separar y requieren de etapas de procesamiento adicionales, si bien son efectivos al aumentar la selectividad del proceso, maximizan el uso de materiales de partida (con altos porcentajes de eficiencia de átomos) y para sustituir los reactivos estequiométricos con catalizadores, éstos deben de tener como característica ser fácilmente separables de la mezcla final de reacción, incluyendo su recuperación eficiente y posible reutilización.

El uso de catalizadores sólidos, principalmente inorgánicos a menudo basados en materiales de soporte, promete alcanzar estos objetivos en procedimientos actualmente ineficientes o que generan grandes cantidades de residuos. El uso de catalizadores heterogéneos facilita su separación, recuperación y reutilización.

1.2.2. Catálisis heterogénea

En la catálisis heterogénea el catalizador que actúa se encuentra en una fase física diferente (normalmente es sólido) a la de los reactivos y productos (comúnmente gases, vapores o líquidos). La catálisis heterogénea tiene lugar en sistemas de reacción polifásicos y la reacción se produce en la interface. [21]

Los catalizadores heterogéneos son más robustos y se pueden separar fácilmente de la mezcla de reacción. Sin embargo, los catalizadores heterogéneos tradicionales son

relativamente limitados debido a la naturaleza de sus sitios activos. Por lo tanto, hay una restricción de la gama de reacciones que pueden catalizar. [22]

El objetivo es obtener catalizadores inorgánicos sólidos robustos y que puedan funcionar durante periodos prolongados, siendo recuperados y reutilizados al final del proceso. Pero además, estos catalizadores deben tener características que imparten propiedades físicas diferentes al material resultante. La característica común de estos materiales es el atrapamiento o el anclaje de la molécula catalítica sobre la superficie. El anclaje puede ser mediante la unión covalente de las moléculas o mediante adsorción que permitan a los reactantes alcanzar los centros activos incorporados a estos catalizadores sintetizados. La mayoría de los novedosos catalizadores heterogéneos se basan en soportes sólidos que muestran algunas propiedades ventajosas, como buena estabilidad química y térmica, buena accesibilidad, y el hecho de que los grupos puedan ser anclados a la superficie para proporcionar centros catalíticos. El principal problema de este tipo de materiales es debido a su naturaleza y su número de sitios catalíticos generalmente bajos. Dentro de este contexto y el uso de herramientas adecuadas, la estructura del catalizador puede ser diseñado y bien definido para lograr una catálisis satisfactoria. [23]

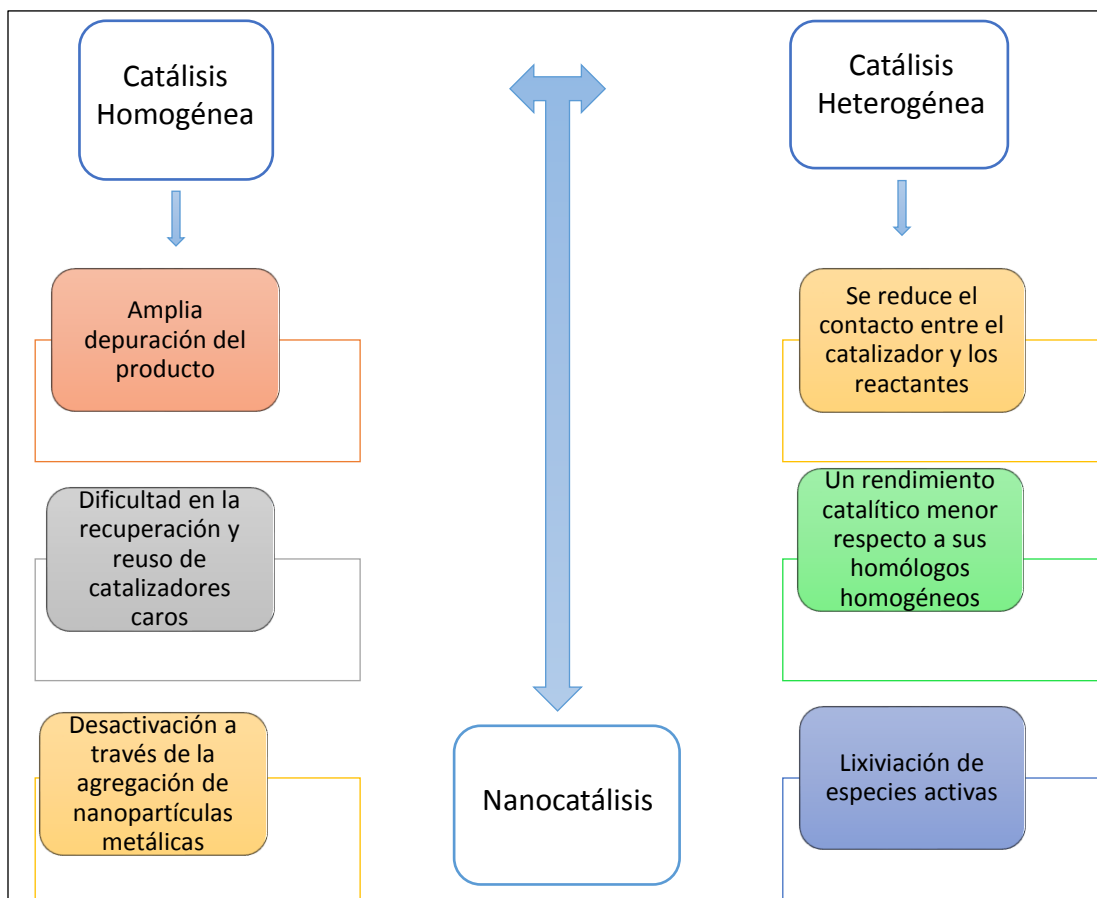


Figura 2 Cuadro comparativo entre las diferentes catálisis.

1.2.3 Nanocatálisis

Los nanomateriales son importantes en diversas áreas, desde la investigación básica hasta electrónica, sensores bioquímicos, catálisis y energía. Han surgido como una alternativa sostenible a materiales convencionales como catalizadores heterogéneos de superficie robusta y soportes de catalizador. Las partículas de tamaño nanométrico aumentan el área superficial expuesta del componente activo del catalizador, aumentando así el contacto entre los reactivos y el catalizador dramáticamente.

Los nanocatalizadores imitan a los catalizadores homogéneos, al tener una alta superficie de contacto y permitir el fácil acceso a los sitios catalíticos, asimismo imitan a los catalizadores heterogéneos al ser estables, fáciles de manejar y de aislar de los medios de reacción. Los catalizadores de esta naturaleza permiten transformaciones químicas más rápidas y selectivas, con un excelente rendimiento del producto y con la facilidad de su separación y recuperación. [20]

El desafío científico, es la síntesis de tamaños y formas específicas de los nanocatalizadores para permitir el movimiento de los materiales, la reacción y el control de la morfología de las nanoestructuras para adaptar sus propiedades físicas y químicas que tiendan a imitar el catalizador homogéneo, aumentando dramáticamente el contacto entre los reactivos y el catalizador. [24]

Una técnica ampliamente utilizada para la fabricación de nanoestructuras sólidas, huecas, porosas, coaxiales, etc., con características como longitud continua, el tamaño de diámetro, la dirección en que se alinean y el control y diversidad de su composición es el procesamiento mediante electrohilado, el cual es un concepto utilizado para lograr la formación de nanofibras empleando fuerzas electrostáticas para controlar la producción de las mismas. Es un proceso ampliamente utilizado para la generación de nanoestructuras dado que es una técnica relativamente sencilla y versátil. Representa una alternativa altamente viable para la producción de nanocatalizadores con una alta relación área superficial/volumen y alta porosidad interconectada, propiedades altamente deseables en catálisis.

1.3 Electrohilado

La técnica de electrohilado ha sido ampliamente estudiada durante los últimos años ya que con ella es posible crear estructuras a escala micro y nanométrica para su aplicación en una gran variedad de áreas. Esta técnica aporta características importantes a los materiales producidos, como una alta relación superficie por unidad de área, alta porosidad y una buenas propiedades mecánicas, haciéndolos atractivos a nivel biotecnológico.

El proceso de electrohilado (Figura 3), consiste en hacer girar soluciones de polímero mediante la aplicación de un campo eléctrico. Se basa en aplicar fuerzas eléctricas suficientes para lograr superar las fuerzas de la tensión superficial en la solución

de polímero cargado en una jeringa conectada a una bomba infusora la cual la inyecta a una velocidad dada, de esta manera con un voltaje determinado, las cargas se acumulan promoviendo la formación de una gota en la punta del capilar, a medida que la intensidad del campo eléctrico incrementa, la gota se alarga para crear una forma cónica conocida como cono de Taylor y con ello finos chorros de la solución son expulsados hasta un plato colector. Posteriormente el chorro se mueve en la dirección del campo eléctrico, alongándose de acuerdo a las fuerzas externas e internas.

El disolvente se evapora en su camino desde la punta de la aguja hacia el colector, y los segmentos de fibras son depositados al azar en el plato colector. Para impulsar la solución a través del capilar puede utilizarse una bomba de infusión.

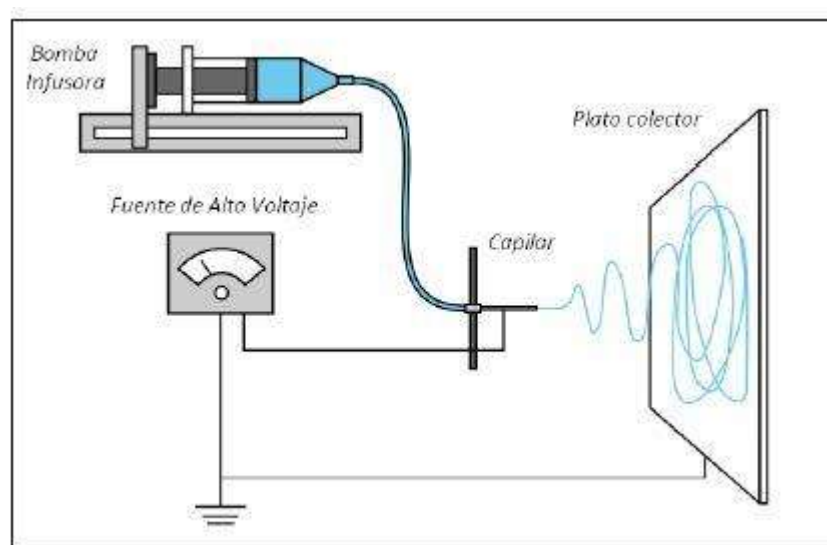


Figura 3 Montaje del sistema de electrohilado.

La técnica es versátil y de fácil ensamble, puede ser desarrollada de forma horizontal o vertical, el polímero a procesar debe estar diluido en el o los disolventes que permitan una disolución completa del mismo y que promuevan la obtención de fibras homogéneas, esto ha permitido procesar una amplia variedad de polímeros. [21]

1.4 Soportes sólidos

La característica estructural de estos materiales es el acoplamiento o anclaje de la molécula catalítica en el material sólido; un fenómeno que imparte propiedades químicas y físicas únicas al material híbrido resultante. El anclaje puede conseguirse por unión covalente de las moléculas o por simple adsorción, sin embargo el anclaje covalente es superficialmente robusto para resistir las duras condiciones de reacción y el catalizador puede ser reutilizado varias veces.

Para ser utilizado como soporte de especies catalíticas un material preferiblemente debe:

1. Ser inerte y barato.
2. Poder soportar la mayor cantidad de especies catalíticas con una buena dispersión (elevada área superficial).
3. Permitir la accesibilidad al centro catalítico por los reactantes deseados.
4. Ser recuperable cuantitativamente del medio de reacción.
5. Ser amigable con el ambiente.

Entre los diversos materiales empleados como soportes destacan la sílice o silicatos (soporte inorgánico) los cuales aunque son comúnmente usados para el atrapamiento de organocatalizadores, no cumplen con varios de los criterios de sostenibilidad económica. Los polímeros por su parte son materiales que ofrecen ventajas únicas comparados con los soportes inorgánicos dada su versatilidad de procesamiento para su aplicación en diversas áreas, y que propician el uso de materiales inertes con la introducción de grupos funcionales que puede servir como punto de anclaje de diferentes moléculas orgánicas en una variedad de aplicaciones tanto de interés biológico como en otras áreas, pueden ser utilizados como adhesivos, materiales biocompatibles y soportes para catalizadores que sean capaces de participar en diferentes procesos químicos sin sufrir degradación e incluso ser reutilizados, con lo cual se obtienen alternativas sostenibles, siendo materiales más accesibles, biodegradables e incluso de alta biocompatibilidad. Además tienen la capacidad de formar diversos sistemas macromoleculares de gran complejidad y una rica funcionalidad química.

1.4.1 Soportes poliméricos

Los catalizadores insolubles pueden actuar eficazmente ofreciendo las ventajas habituales de los catalizadores soportados, haciéndolos de fácil separación y reutilización, sin embargo, los materiales soportados son solubles en los medios de reacción y esto los hace de difícil separación mediante procesos físicos debido a su alta solubilidad en la mayoría de los disolventes, raramente un catalizador de esta naturaleza es recuperado, haciéndolo de difícil acceso económicamente y llevando como consecuencia la generación de residuos durante el proceso químico, razón por la cual se ha restringido su uso.

Al fijar una estructura catalítica a un material de soporte se espera que las propiedades útiles exhibidas por el catalizador en solución se mantengan en la base sólida. El uso de esta alternativa ha demostrado gran valor en muchas reacciones orgánicas como reemplazos ecológicos de reactivos y catalizadores establecidos, que por su naturaleza tóxica o su dificultad de separación y recuperación, producen residuos químicos no deseables.

Los polímeros insolubles han sido ampliamente utilizados como soportes de especies orgánicas para llevar a cabo reacciones en fase sólida. Estos materiales son inertes, de bajo precio y gran homogeneidad química, presentan la ventaja de poseer grupos funcionales distribuidos al azar que hacen posible el anclaje covalente de especies mediante reacciones químicas. Su insolubilidad en la mayoría de disolventes permite su recuperación por filtración o centrifugación, estas características los hacen materiales adecuados para el anclaje de especies con actividad catalítica

Se han descrito ejemplos sobre especies de paladio soportadas sobre polímeros insolubles como catalizadores en reacciones de acoplamiento. [25]. En la mayoría de los casos descritos el ligando es anclado covalentemente sobre poliestireno y el paladio es adicionado en una segunda etapa, coordinándose al ligando. Otros artículos recientes usan el polímero para generar, soportar y proteger paladio elemental en forma de agregados atómicos nanométricos preferentemente como nanopartículas. [26]

Este tipo de materiales han sido ampliamente utilizados como catalizadores en reacciones orgánicas debido al potencial catalítico que presentan al ser unidos con metales de transición, a su estabilidad térmica y que son resistentes a la humedad. Los polímeros son de gran interés debido a que tienen bajo costo, son térmicamente estables, químicamente inertes y no tóxicos. Recientemente, el poliestireno soportando Pd (II) ha sido utilizado como catalizador para la reacción de acoplamiento cruzado, el cual resultó ser muy eficiente al dar buenos rendimientos y ser reutilizable. [27]

1.4.2. Soportes de biopolímeros

En los últimos años, el énfasis de la ciencia y la tecnología está direccionado hacia el uso de recursos y procesos sostenibles y respetuosos con el medio ambiente, en este sentido los biopolímeros son candidatos atractivos para explorar su uso como soportes catalíticos.

Varias características hacen interesantes a los biopolímeros, por ejemplo, la elevada capacidad de sorción y la versatilidad física y química los hacen atractivos para su uso como soportes. Además, los polímeros se pueden moldear en diferentes formas; hojuelas, perlas de gel, membranas, fibras, fibras huecas, esponjas o soportados sobre materiales inertes. En los últimos años, se han dedicado esfuerzos a utilizar varios biopolímeros como soportes para aplicaciones catalíticas; algunos ejemplos son los derivados de alginato [28], gelatina [29], almidón [30] y quitosano [31].

Se han estudiado los derivados de la celulosa, como soportes potencialmente eficientes, baratos renovables y biodegradables en la catálisis. Por ejemplo, algunos híbridos hechos de celulosa soportando nanopartículas de Pd y Cu los cuales fueron probados para la catálisis de reacciones de acoplamiento C-C y N-arilación de heterociclos

de nitrógeno. Los complejos de Pd también han sido soportados sobre celulosa para ser empleados como catalizadores en la reacción de Heck. [32]

1.5. Sales metálicas como catalizadores

El uso de metales como catalizadores es muy común en química orgánica. Se basa en el empleo de especies metálicas en cualquiera de sus formas químicas (elemental, sales o compuestos organometálicos) en pequeñas cantidades. Los metales son comúnmente utilizados como catalizadores en reacciones de síntesis, por ejemplo, en las reacciones de acoplamiento cruzado de tipo Ullmann-Goldberg, y de un gran número de procedimientos para la formación de enlaces C-N, C-O y C-S catalizadas con cobre, las cuales han resultado eficientes y de gran precisión. Asimismo, algunas transformaciones clave en química orgánica, como la reacción de Frankland-Duppla, la reacción de Reformatsky, la ciclopropanación de Simmons-Smith o el acoplamiento de Negishi, se basan en el empleo de cantidades estequiométricas de compuestos organometálicos de zinc; en las últimas décadas, ha comenzado a explotarse el potencial del zinc como catalizador con aplicaciones en síntesis orgánica.

El empleo de catalizadores metálicos ha sido recientemente integrado en la síntesis de productos naturales, lo que claramente dio lugar a la aparición de nuevos paradigmas sintéticos. El impacto de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas con cobre en la síntesis de productos naturales ha sido estudiado y comparado con técnicas alternativas y su eficiencia relativa. La catálisis con cobre ha tenido un alto impacto en la formación de enlaces C-N, se tiene una amplia gama de sistemas catalíticos basados en sales de cobre simples para la formación de estos. Las anilinas, anilidas, enamidas y muchos otros grupos funcionales presentes en la estructura del núcleo de diversos productos naturales pueden formarse por arilación o vinilación de aminas, amidas o equivalentes sintéticos. [33]

El uso de metales, a menudo junto a ligandos de difícil síntesis, conduce a sistemas enormemente más efectivos o incluso a la obtención de productos de otra forma imposibles de obtener. Estos metales y ligandos, son en la mayoría de los casos, extremadamente contaminantes y tóxicos.

1.6. Quitosano como soporte de sales metálicas

El quitosano (Figura 4), es un polisacárido catiónico obtenido de la desacetilación de la quitina, uno de los biopolímeros más abundantes en la naturaleza que se extrae de los exoesqueletos de artrópodos, como crustáceos e insectos. El quitosano es un polímero no tóxico, biocompatible, biodegradable y bioadhesivo. Se puede procesar fácilmente en varias formas que van desde esponjas, fibras, microesferas e hidrogeles para diversas aplicaciones.

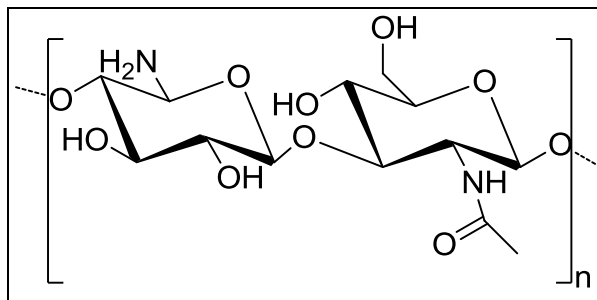


Figura 4 Estructura del quitosano.

El grupo amino del quitosano, es fuertemente reactivo con iones metálicos, los átomos de nitrógeno contienen pares de electrones libres que pueden reaccionar con los cationes metálicos capturándolos, en particular iones de metales pesados y polivalentes, tales como hierro, plomo, mercurio y uranio. Por lo tanto, los grupos amino son responsables de la captación de cationes metálicos por un mecanismo de quelación. Sin embargo, son fácilmente protonados en soluciones ácidas, por lo tanto, su protonación puede provocar la atracción electrostática de compuestos aniónicos, incluyendo aniones metálicos.

Estas interacciones de iones metálicos con quitosano se pueden utilizar para la descontaminación de aguas y la recuperación de metales valiosos, pero también para el desarrollo de nuevos materiales o procesos que implican quitosano cargado con metal, por ejemplo el diseño y desarrollo de catalizadores soportados por quitosano.

El quitosano forma un complejo único con cobre (Figura 5) por debajo de pH=6.1, el cobre se une a dos átomos de oxígeno y dos átomos de nitrógeno con geometría tetraédrica. [34]

La sustitución de complejos de metales de transición por compuestos menos costosos, fáciles de manejar, no tóxicos y que sean amigables con el medio ambiente ha sido un tema importante actualmente, se ha hablado de las transformaciones catalíticas por medio de la activación no metálica, que involucra moléculas orgánicas soportadas en polímeros, incluyendo al CTS dada la gran cantidad de transformaciones que puede ofrecer su grupo amino proporcionando una considerable diversidad de los grupos funcionales susceptibles a ser aplicados en organocatálisis. [40]

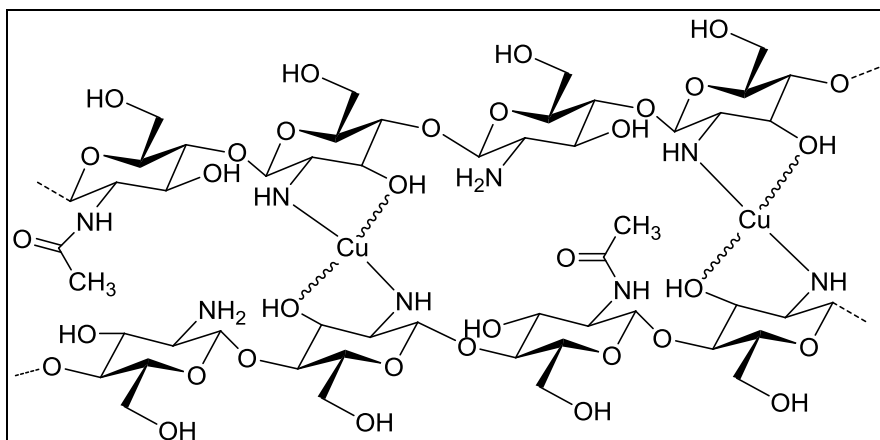


Figura 5 Estructura del quelato de quitosano con cobre.

Se ha descrito la utilización de un material compuesto de CTS con CuSO_4 en forma de hojuelas con la intención de optimizar las condiciones de reacción para la cicloadición dipolar de azida-alquino, en donde se tiene como resultado un catalizador que favorece las reacciones y que puede reutilizarse varias veces sin perder su actividad. [13]

1.7. Bases de Schiff

Las bases de Schiff son compuestos que contienen un grupo funcional imina o azometina ($\text{RC}=\text{NR}'$), se forman por la reacción entre una amina primaria con compuestos de carbonilo de aldehídos o cetonas. La condensación de grupos carbonilos con aminas primarias fue descrita por primera vez por Hugo Schiff. [36]

Las bases de Schiff derivadas de aminas aromáticas y aldehídos aromáticos son una clase muy importante de compuestos orgánicos debido a sus aplicaciones en muchos campos, incluyendo el biológico, inorgánico y la química analítica. La química del enlace $\text{C}=\text{N}$ desempeña un papel vital en los procesos de la ciencia química. Las bases de Schiff se han utilizado como productos químicos finos y sustratos médicos; recientemente los complejos multidentados de hierro y níquel mostraron altas actividades de oligomerización y polimerización de etileno.

Las bases de Schiff han ganado importancia en los campos medicinales y farmacéuticos debido al amplio espectro de actividades biológicas que poseen; como antiinflamatorio, analgésico, antimicrobiano, anticonvulsivo, antitubercular, anticancerígeno, antioxidante, antihelmíntico, entre varios más. El átomo de nitrógeno del azometino puede estar involucrado en la formación de enlace de hidrógeno con los centros activos de los constituyentes celulares e interfiere en los procesos celulares normales. [37]

Los estudios sobre la biodisponibilidad de bases heterocíclicas de Schiff a partir de fuentes naturales son limitados, pero se ha informado que las bases de Schiff heterocíclicas sintéticas tienen una amplia gama de propiedades biológicas, especialmente antibacterianas.

Además de su actividad biológica, las bases de Schiff también se utilizan como catalizadores, intermediarios en la síntesis orgánica, colorantes, pigmentos, estabilizadores e inhibidores de polímeros.

Estudios ilustran que los complejos metálicos muestran mayor actividad biológica que los compuestos libres, ésta característica se informó en la aplicación de metales de transición en bases de Schiff. [38] Este tipo de compuestos también desempeñaron un papel importante como punto clave en el desarrollo de la bioquímica inorgánica y en los materiales ópticos. Derivados de las bases de Schiff en diversos procesos promovieron a los investigadores el diseño de nuevas bases de Schiff para el desarrollo de una nueva tecnología respetuosa con el medio ambiente. [39]

1.7.1 Síntesis de bases de Schiff

La condensación de la amina primaria con un aldehído o cetona (Figura 6) se lleva a cabo calentando la mezcla de reacción. La reacción es reversible y tiende a alcanzar el equilibrio, por tanto la reacción sigue siendo completa.

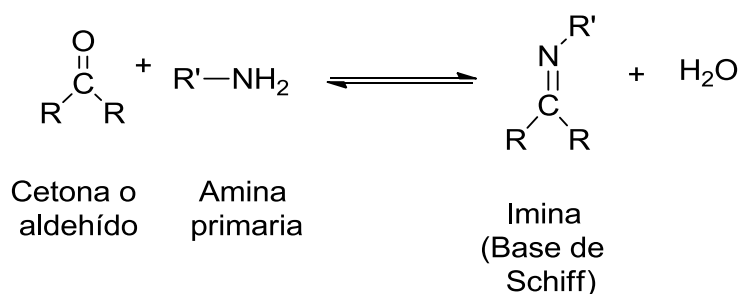


Figura 6 Esquema general de la obtención de iminas.

El disolvente comúnmente utilizado para la obtención de bases de Schiff en buen rendimiento, es el etanol. Habitualmente los reactivos se calientan en presencia de un alcohol como disolvente, y el agua que se desprende de la reacción se puede eliminar fácilmente mediante una trampa de Dean-Stark, previamente conectada al sistema de reflujo, la eliminación del agua junto con el disolvente promueve la precipitación o cristalización de la imina. De manera alterna si se utilizan disolventes tales como cloroformo y benceno o agua, se separan por destilación durante el transcurso de la reacción.

1.7.2. Implementación del uso de sales metálicas en la síntesis de Bases de Schiff

Para la síntesis de las bases de Schiff se describen diferentes metodologías, entre estas, técnicas que implican el empleo catalizadores ácidos como el ácido *p*-toluensulfónico o sales metálicas como el cloruro de zinc, este último es un catalizador homogéneo y por su naturaleza no es recuperable, otro método implica la utilización de una base de Schiff preformada en una solución acuosa de etanol o un disolvente similar, si es necesario se adiciona una base para favorecer la eliminación de un protón ácido del medio, sin embargo, este método no es conveniente si la base de Schiff es fácilmente hidrolizada, una variación de éste procedimiento consiste en preparar *tert*-butóxido potásico en *tert*-butanol, disolviendo la base de Schiff en esta solución y añadiendo una sal anhidra apropiada de metal, este método es particularmente útil si puede producirse la hidrólisis de la base de Schiff. A pesar de la gran diversidad de métodos descritos, el más común para la obtención de iminas es en catálisis ácida y vía reflujo de la mezcla del aldehído y una amina en un disolvente orgánico. [35]

Así mismo, el uso de metales en la preparación de diversos síntones orgánicos de importancia biológica, tales como, zinc, platino, plata y oro han sido ampliamente utilizados como una herramienta fundamental en la formación de enlaces C-C y C-N, por ejemplo, recientemente se reportó que el cobre cataliza la hidroindolación *anti*-Markovnikov de alquinos terminales, en donde el cobre actúa como una base de Lewis. [41]

No obstante, el uso de sales metálicas no es tan deseable en una síntesis debido a la dificultad de su recuperación ya que a menudo son sales solubles en los medios de reacción. Por esta razón, es necesario probar una alternativa que permita la utilización de estas sales y su recuperación de los medios de reacción permitiendo obtener una síntesis más limpia y eficaz.

Con base en lo anterior, se propone la experimentación con sales metálicas tales como el CuSO_4 y ZnSO_4 , contemplando un enfoque verde al soportar estas sales en un polímero sólido generando un catalizador heterogéneo. Es así que en este trabajo se presenta la inclusión de las sales metálicas CuSO_4 y ZnSO_4 , en un soporte polimérico de quitosano para su empleo como catalizador heterogéneo en la síntesis de bases de Schiff. Para ello, se empleó quitosano en forma de hojuelas, películas delgadas y colecciones de nanofibras, con la finalidad de determinar la influencia de la morfología del soporte en la síntesis de bases de Schiff.

2. MATERIALES Y METODOLOGÍA

2.1. Disolventes

Agua destilada J.T. Baker con un peso molecular de 18 g/mol de grado reactivo.

Ácido acético glacial de J.T. Baker de fórmula CH_3COOH de peso molecular de 60.05 g/mol con un grado de pureza de 99.94% grado reactivo.

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-propanol (HFIP) de Sigma-Aldrich® de fórmula lineal $(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}$ con un peso molecular de 168.04 g/mol.

Metanol J.T. Baker de fórmula CH_3OH con un peso molecular de 32.04 g/mol de grado reactivo.

2.2. Reactivos

Los reactivos utilizados para la síntesis de las Bases de Schiff: *p*-bromoanilina, anilina, *p*-nitroanilina, *p*-metoxianilina, *p*-cloroanilina, 4-(dimetilamino)benzaldehído, Benzaldehído, furfural, 2,6-Dimetoxibenzaldehído, Piperonal, se compraron de la casa comercial Sigma-Aldrich.

2.3. Suspensión de CTS

Empleando quitosano de Sigma-Aldrich®, con un grado de desacetilación de 75-85% y peso molecular medio, se preparó una suspensión a una concentración de 5% p/v en agua destilada. Preparada con agitación magnética constante durante 24 horas.

2.4. Solución de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$

Empleando $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ de Sigma-Aldrich®, con un peso molecular de 249.69 g/mol, se preparó una solución de 20 ml a una concentración de 2% p/v, hasta obtener la completa disolución del $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

2.5. Solución de $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$

Empleando $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ de Sigma-Aldrich®, con un peso molecular de 287.56 g/mol, se preparó una solución de 20 ml a una concentración de 2% p/v, hasta obtener la completa disolución del $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$.

2.6. Preparación de las hojuelas CTS y $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (CTS-Cu)

Una vez que el CTS fue suspendido en agua destilada se adicionaron 5 ml de la solución acuosa de CuSO_4 , se mantuvo en agitación magnética por aproximadamente 24 horas hasta la desaparición de la coloración característica de la fase acuosa de la suspensión. Posteriormente se llevó a cabo la evaporación del líquido en estufa a 60°C hasta sequedad, obteniendo un polvo de color azul.

2.7. Preparación de las hojuelas CTS con $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (CTS-Zn)

Al CTS suspendido en agua destilada se le adicionaron 5 ml de la solución acuosa de ZnSO_4 , se mantuvo en agitación magnética por 24 horas. Posteriormente se llevó a cabo la evaporación del líquido en estufa a 60°C hasta sequedad, obteniendo un polvo de color amarillento.

2.8. Solución de CTS con $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$

Se pesaron 0.8 g de las hojuelas de CTS-Cu, las cuales se disolvieron en una solución acuosa de ácido acético 55% v/v, se mantuvo en agitación magnética durante 72 horas, transcurrido este tiempo, se adicionaron 12 ml de HFIP para obtener 40 ml de una solución al 2% p/v de CTS y se mantuvo en agitación por 72 horas más para conseguir una mezcla homogénea. Esta solución se etiquetó adecuadamente y se reservó para su posterior electrohilado.

2.9. Espectroscopia de Infrarrojo por Transformada de Fourier (FTIR)

Los espectros de infrarrojo por transformada de Fourier (FTIR) se obtuvieron en un espectrofotómetro ThermoScientific modelo Nicolet iS10 empleando la técnica ATR.

2.10. Obtención del compuesto CTS-Cu por medio de electrohilado.

Una vez obtenida la solución de CTS-Cu descrita en el apartado 2.7, esta se sometió al proceso de electrohilado en la unidad de Electrohilado NaBond Technologies Co., China. Se montó el sistema de electrohilado convencional mostrado en la Figura 7.

2.11. Microscopia Electrónica de Barrido por Emisión de Campo (FESEM)

La morfología de las nanofibras fue analizada en un Microscopio Electrónico de Barrido de Emisión de Campo Joel JSM-7600F con filamento de tungsteno del Instituto de Investigaciones Metalúrgicas de la U.M.S.N.H., realizando el metalizado de las muestras con cobre para su análisis.

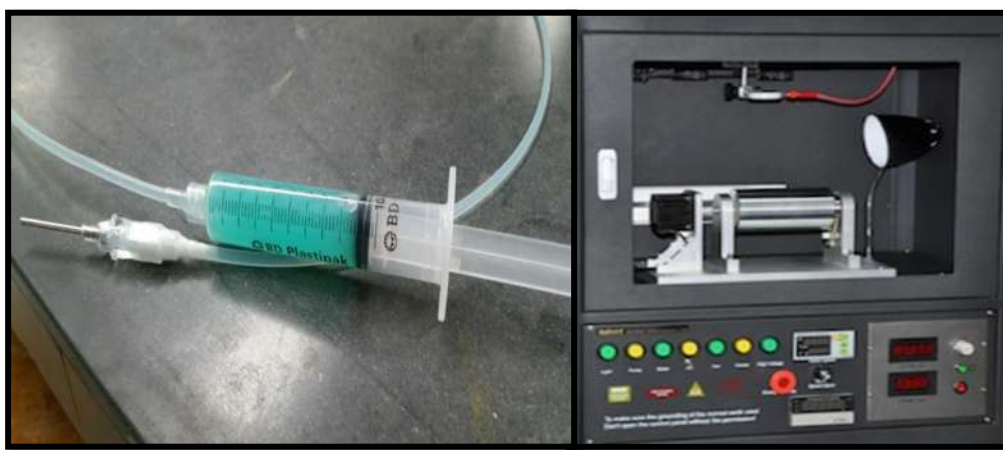


Figura 7 Sistema de electrohilado convencional.

2.12. Obtención de las bases de Schiff

Se pusieron a reaccionar 50 mg de la amina con los mg correspondientes del aldehído en 5 ml de metanol y adicionando 15 mg del catalizador. Esta mezcla se mantuvo en agitación magnética por 24 horas.

2.13. Cromatografía en Capa Fina

El seguimiento de las reacciones se llevó a cabo por medio de cromatografía en capa fina (CCF), utilizando cromatoplas (4 cm x 3 cm) de sílica gel de 0.2 mm de espesor soportadas en una placa de aluminio y utilizando como eluyente un sistema de solvente hexano:acetato de etilo (7:3). El revelado de las cromatoplas se realizó con una lámpara de luz ultravioleta a 254 nm.

2.14. Espectroscopia por Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de (^1H) se determinaron en un espectrofotómetro Varian Mercury Plus 400 MHz. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) se describen en Hertz (Hz), utilizando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna para ^1H . Las muestras fueron disueltas en CDCl_3 .

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. Obtención de las hojuelas de quitosano con las sales metálicas y análisis mediante FT-IR.

Una vez realizada la metodología para la obtención de hojuelas de quitosano con Cu y Zn descrita en los apartados 2.6 y 2.7 respectivamente, se obtuvieron las hojuelas de quitosano como un polvo fino de color amarillento para el caso de las que contienen Zn, y azul para las que contienen Cu, tal y como se muestra en la Figura 8.



Figura 8 Sales de Zn y Cu soportadas en hojuelas de quitosano.

Los espectros FTIR de estas muestras se presentan en la Figura 9. El espectro del CTS puro presenta en 3360 cm^{-1} la banda ancha característica del traslape de las vibraciones de estiramiento asimétrico de los grupos -OH y -NH_2 , así como una banda en 1544 cm^{-1} que corresponde a una vibración de flexión de tijera del grupo amino, otra señal en 1392 cm^{-1} que corresponde a vibraciones por acoplamiento fuera del plano entre C-N y N-H perteneciente a la amina secundaria, dos banda en 2934 y 2879 cm^{-1} las cuales corresponden a vibraciones de los metilos y metilenos, una señal en 1020 cm^{-1} originada por el grupo de la amina secundaria, y finalmente una señal en 1070 cm^{-1} que corresponde a la vibración del enlace C-O-C del enlace glucosídico. [42]

Al comparar el espectro del quitosano puro con los de las hojuelas que contienen Zn y Cu, se observa que todas las señales descritas anteriormente para el quitosano puro sufren modificaciones. Particularmente, en las vibraciones correspondientes a los grupos -NH_2 se observan cambios en la intensidad así como un desplazamiento de las mismas, dichas modificaciones se atribuyen a las interacciones formadas entre el polímero y los

cationes metálicos, dado la naturaleza quelante del quitosano otorgada precisamente por este grupo funcional. Asimismo, el ancho de la banda del traslape de las vibraciones de los grupos -OH y -NH_2 se ve disminuido; el ancho de esta banda se origina por la presencia de enlaces por puente de hidrógeno intra e intermoleculares entre las cadenas poliméricas, dicha disminución indica ser originada por presencia de los metales. Se observa además que estos cambios son más evidentes cuando el CTS contiene la sal de cobre.

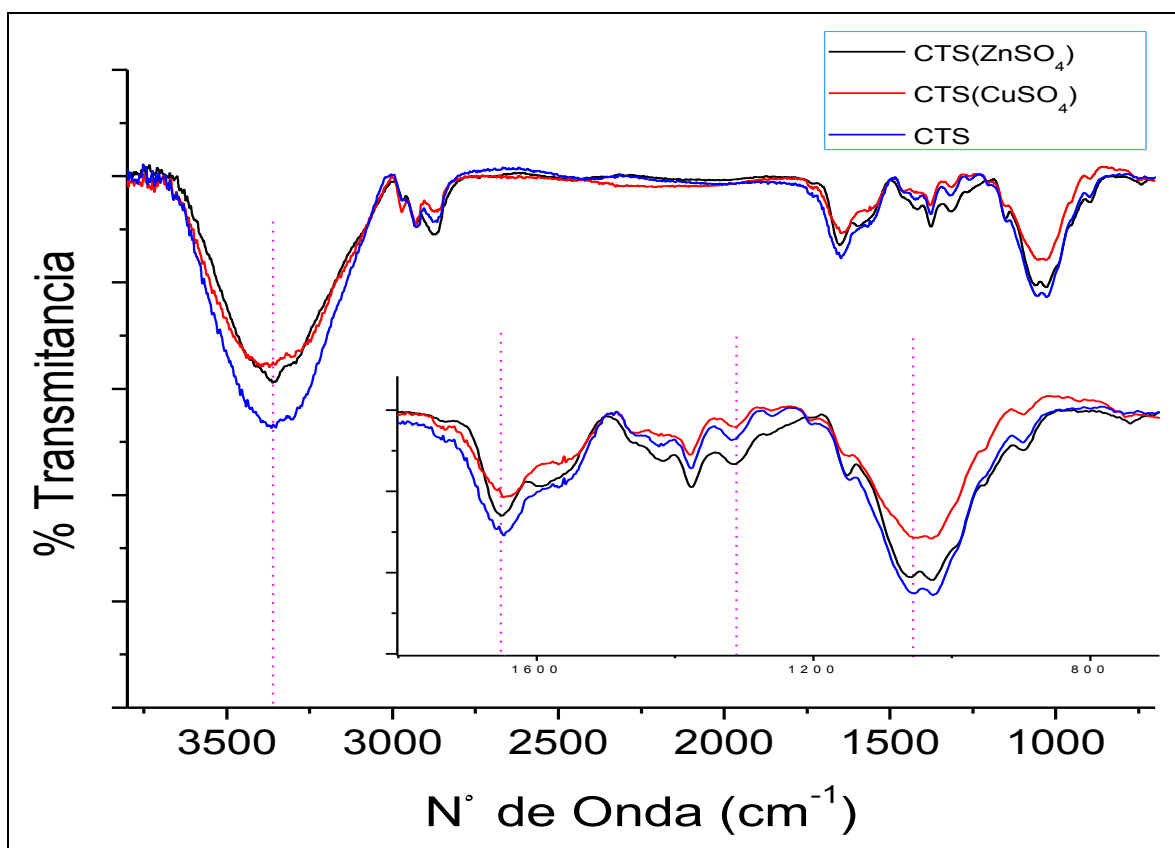


Figura 9 Espectro FT-IR del CTS puro y las hojuelas de quitosano conteniendo las sales metálicas.

Estos datos llevan a especular la posible interacción entre el CTS y las sales metálicas, con la formación de las estructuras presentadas en las Figuras 10 y 11 para el CuSO_4 y el ZnSO_4 , respectivamente. La interacción con el metal se lleva a cabo a través de los grupos -OH y -NH_2 de las cadenas de quitosano, esto genera una disminución en el ancho pico en 3360 cm^{-1} (característico del traslape de las vibraciones de estos grupos), dada la disminución de los enlaces por puente de hidrógeno por la interacción con el metal, así mismo, origina desplazamientos y cambios en la intensidad de las vibraciones también correspondientes a estos dos grupos funcionales presentes a menor número de onda, descritas anteriormente.

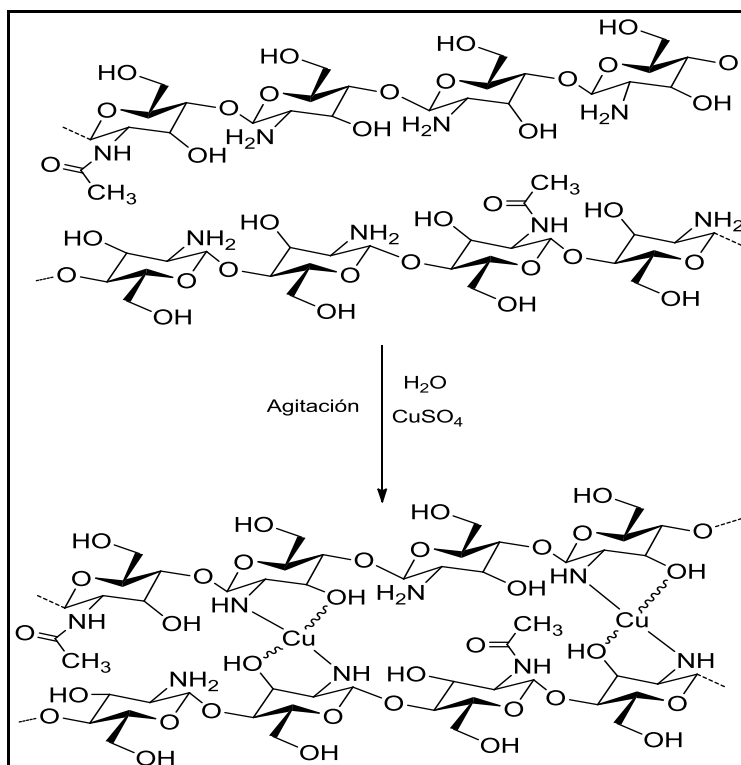


Figura 10 Formación del quelato de CTS con CuSO_4 .

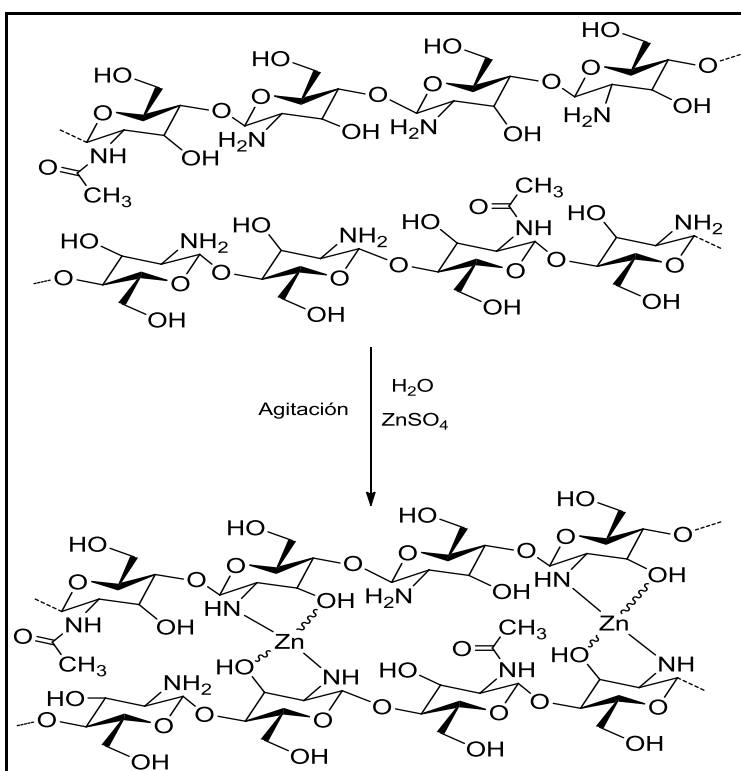


Figura 11 Formación del quelato de CTS con ZnSO_4 .

Una vez explorada la obtención del material en forma de hojuelas, estos materiales fueron probados como catalizadores en la obtención de diferentes bases de Schiff.

3.2. Obtención de bases de Schiff catalizadas con CTS-Cu y CTS-Zn en forma de hojuelas.

Parte de este proyecto consistió en evaluar la actividad catalítica del CTS-Cu y CTS-Zn en la preparación de bases de Schiff. Para esto se realizó un blanco en el que se hizo reaccionar la *p*-Bromoanilina (A) con 4-(dimetilamino)benzaldehído (B), a temperatura ambiente durante 24 horas, observando la formación de la 4-(((4-Bromofenil)imino)metil)-*N,N*-dimetilanilina (1) en 76% de rendimiento (Figura 12).

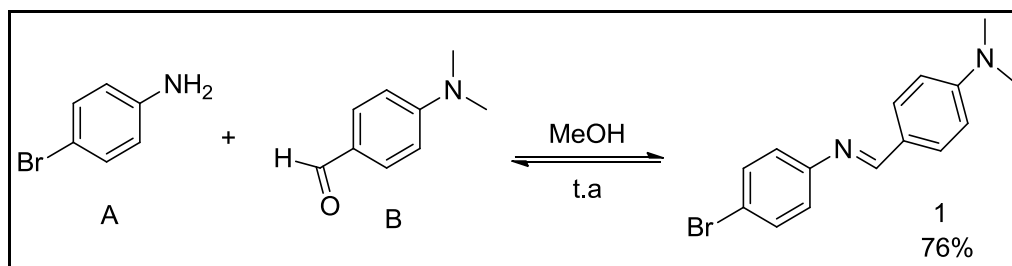


Figura 12 Esquema para la obtención del Compuesto 1.

El compuesto 1 se obtuvo en forma de precipitado durante la reacción, el cual se filtró, se lavó con hexano y metanol para su purificación, una vez evaporada la mezcla de disolventes se obtuvo un sólido de color amarillo (Figura 13).

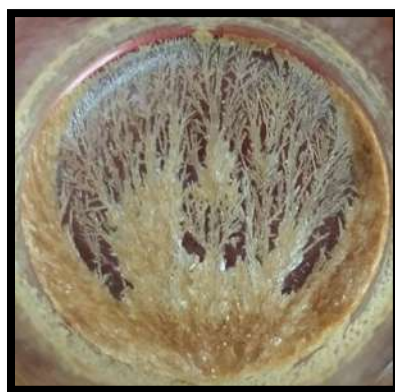


Figura 13 Sólido obtenido de la reacción.

En la Figura 14 se muestra el espectro de RMN de ^1H a 400 MHz, en CDCl_3 para el compuesto 1, donde se observa en 8.28 ppm una señal simple asignada para el protón imínico, en 7.75 ppm se observa una señal doble con integral para dos protones y $J = 8.9$ Hz asignada a los H-3 y H-5, mientras que la señal doble que integra para dos hidrógenos en 7.46 ppm y $J = 8.7$ Hz se asignó a los H-9 y H-13, en 7.06 ppm se observa una señal doble con $J = 8.7$ Hz que integra para dos hidrógenos y corresponde a H-10 y H-12, en 6.73 ppm se observa otra señal doble que integra para dos hidrógenos con $J = 8.9$ Hz, que se asignó a H-2 y H-6; la señal simple en 3.06 que integra para 6 hidrógenos corresponde a los hidrógenos de los metilos 14 y 15.

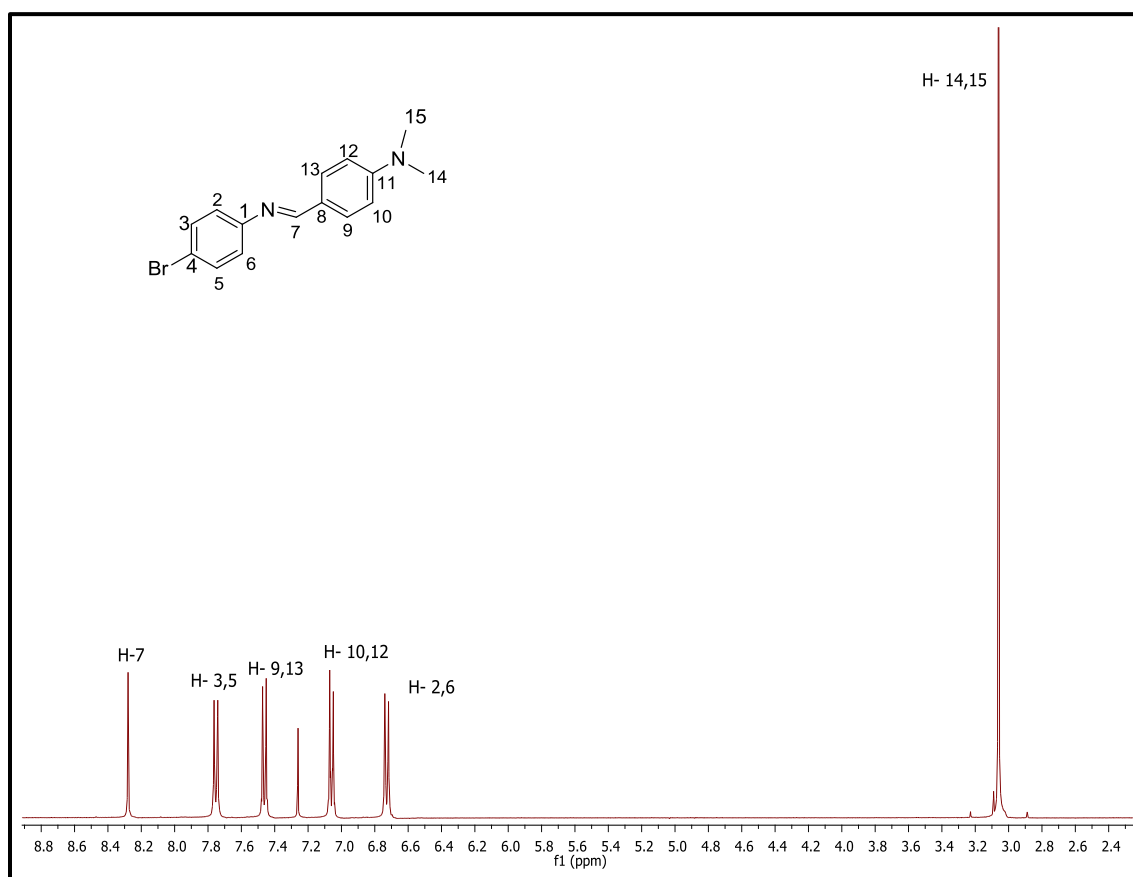


Figura 14 Espectro de RMN de ^1H para el Compuesto 1.

En nuestro interés por determinar si había variación en los rendimientos para la obtención del compuesto 1 y evaluar la actividad catalítica de las hojuelas de CTS-Cu y CTS-Zn. Se comenzó adicionando 5 y 10 mg de hojuelas sin observar un incremento en el rendimiento. Al aumentar la cantidad de catalizador a 15 mg, el rendimiento aumento hasta un 96%, por otra parte, aumentando la cantidad de catalizador a 20 mg no se

observa mejora en el rendimiento, esto podría deberse al hecho de que al agregar una cantidad en exceso del catalizador el soporte, en este caso quitosano, podría producir un impedimento en la difusión de reactivos con los sitios expuestos que este contiene, disuadiendo los choques que promueven la formación del producto. Todas las reacciones tuvieron una duración de 24 horas. Éstos resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1 Rendimientos de la reacción empleando diferentes cantidades de catalizador.

Reacción	Reactivos	mg Catalizador	Tiempo (horas)	Base de Schiff % Rendimiento
1	<i>p</i> -bromoanilina 4-(dimetilamino)benzaldehído	Blanco	24	76
2	<i>p</i> -bromoanilina 4-(dimetilamino)benzaldehído	5 CTS-Cu	24	64
3	<i>p</i> -bromoanilina 4-(dimetilamino)benzaldehído	5 CTS-Zn	24	78
4	<i>p</i> -bromoanilina 4-(dimetilamino)benzaldehído	10 CTS-Cu	24	74
5	<i>p</i> -bromoanilina 4-(dimetilamino)benzaldehído	10 CTS-Zn	24	84
6	<i>p</i> -bromoanilina 4-(dimetilamino)benzaldehído	Blanco	24	78
7	<i>p</i> -bromoanilina 4-(dimetilamino)benzaldehído	15 CTS-Cu	24	96
8	<i>p</i> -bromoanilina 4-(dimetilamino)benzaldehído	15 CTS-Zn	24	89
9	<i>p</i> -bromoanilina 4-(dimetilamino)benzaldehído	20 CTS-Cu	24	77
10	<i>p</i> -bromoanilina 4-(dimetilamino)benzaldehído	20 CTS-Zn	24	76

Del análisis de la tabla anterior, se observa que las mejores condiciones para llevar a cabo la reacción es utilizando 15 mg del catalizador compuesto por CTS-Cu a temperatura ambiente, manteniéndose en agitación por 24 horas y utilizando metanol como disolvente (Figura 15). Sin embargo, en el experimento 8 se observa que el uso de las hojuelas CTS-Zn en 15 mg también promueve el incremento de la reacción de un 76 a 89%.

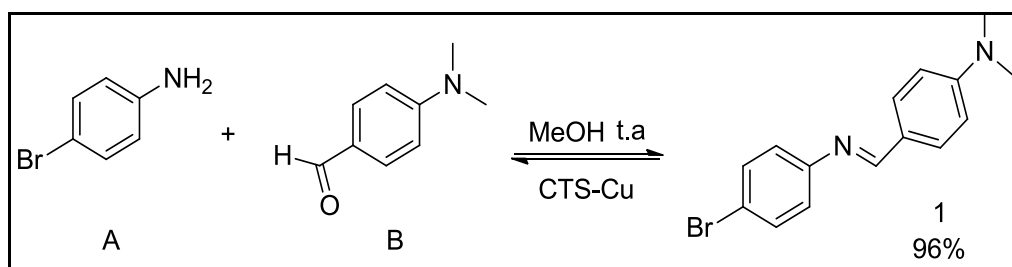
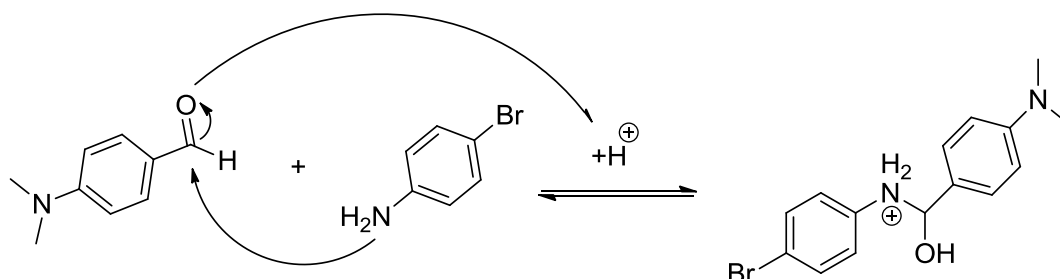


Figura 15 Esquema para la obtención del compuesto 1 utilizando 15 mg de catalizador.

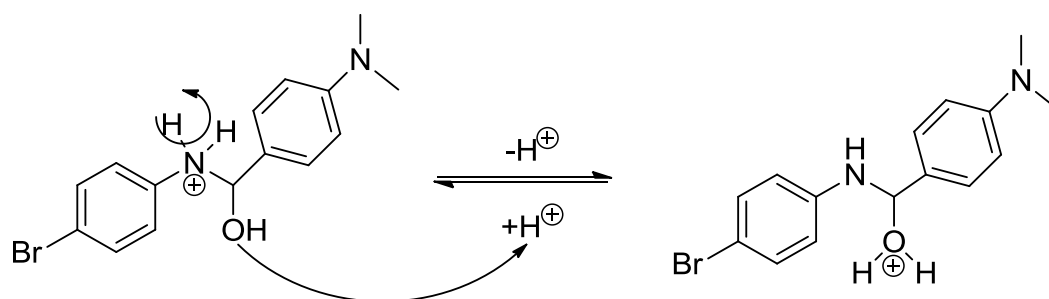
Además de las pruebas mostradas en la Tabla 1, se efectuaron las reacciones utilizando la misma cantidad de CTS puro y CuSO_4 adicionados por separado. En el caso de la reacción catalizada con hojuelas de CTS se obtuvo un rendimiento del 77%, mientras que para la reacción catalizada con CuSO_4 , el rendimiento fue del 86%. Cabe mencionar que tal y como se esperaba, el CTS se recuperó fácilmente del medio de reacción, mientras que la recuperación del CuSO_4 no fue posible. De esta manera se verifica que el efecto catalítico del compuesto de CTS-Cu en forma de hojuelas se debe a la sal metálica, y que el CTS funciona como un buen soporte para la sal.

El mecanismo de reacción para la obtención de bases de Schiff es a través de la condensación entre carbonilos y aminas primarias con la eliminación de una molécula de agua, siendo un proceso reversible. Este mecanismo se describe en la Figura 16.

Etapas 1.- Protonación del carbonilo con el ataque simultáneo de la amina.



Etapa 2.- Eliminación del protón y protonación del grupo hidroxilo.



Etapa 3.- Pérdida de agua y desprotonación.

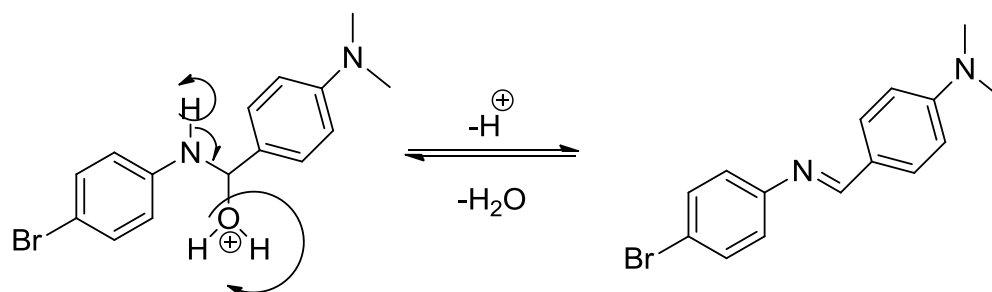


Figura 16 Propuesta mecanística para la formación del Compuesto 1.

La propuesta mecanística de la figura 16 corresponde a la formación de la imina 1 en ausencia de metal, por lo cual no hay que descartar que durante la formación de la imina con el uso de CTS-Cu posiblemente el metal influye en la Etapa 1 comportándose como un ácido de Lewis que activa al carbonilo, el cual ya es electrófilo y de esta manera aumenta su electrofilia haciéndolo más reactivo, facilitando el ataque nucleofílico por parte de la amina favoreciendo de ésta manera la formación del producto. [43]

Continuando con las pruebas para determinar la capacidad catalítica de los materiales, se intentó la obtención de otras bases de Schiff, con diferentes aminas: *p*-nitroanilina y *p*-metoxianilina, así como los aldehídos: benzaldehído, 2,6-dimetoxibenzaldehído y furfural, teniendo como resultados los mostrados en la Tabla 2. Como se puede observar, con el uso de estas materias primas la reacción no procede a temperatura ambiente ni en presencia del catalizador. Esto se determinó por medio de

cromatografía de capa fina (CCF), observando únicamente los RF de las materias primas sin la formación del producto.

Tabla 2 Resultados para diferentes reacciones utilizando CTS-Cu como catalizador.

Reacción	Reactivos	mg Catalizador	Tiempo (horas)	Base de Schiff % Rendimiento
1	Anilina Benzaldehído	Blanco	24	-----
2	Anilina Benzaldehído	15 CTS-Cu	24	-----
3	<i>p</i> -nitroanilina benzalaldehído	Blanco	24	-----
4	<i>p</i> -nitroanilina benzalaldehído	15 CTS-Cu	24	-----
5	<i>p</i> -metoxianilina benzalaldehído	Blanco	24	-----
6	<i>p</i> -metoxianilina benzalaldehído	15 CTS-Cu	24	-----
7	<i>p</i> -bromoanilina furfural	Blanco	24	-----
8	<i>p</i> -bromoanilina furfural	15 CTS-Cu	24	-----
9	<i>p</i> -bromoanilina 2,6-Dimetoxibenzaldehído	Blanco	24	-----
10	<i>p</i> -bromoanilina 2,6-Dimetoxibenzaldehído	15 CTS-Cu	24	-----

Con los resultados anteriores, se decidió realizar otros ensayos con diferentes materias primas y variando el tiempo de reacción para ver si se favorecía la obtención de las iminas (Tabla 3 y 4). En este contexto, se hicieron diferentes combinaciones entre las aminas y los aldehídos. Los resultados obtenidos para estas reacciones se muestran en la Tabla 3. Como se puede observar en los ensayos 1 y 2 de la reacción entre la *p*-cloroanilina

y el 4-(dimetilamino)benzaldehído, el rendimiento es parecido en ausencia o presencia del catalizador, mientras que en las reacciones de los ensayos 4 y 6, los rendimientos del producto correspondiente se incrementan en presencia del catalizador. Los mejores resultados de la tabla 3 se obtienen a partir de la reacción de la *p*-bromoanilina con el piperonal, la cual se incrementa de un 36 a 84% de rendimiento con el uso del CTS-Cu.

Tabla 3 Resultados para diferentes reacciones utilizando CTS-Cu como catalizador.

Reacción	Reactivos	mg Catalizador	Tiempo (horas)	Base de Schiff % Rendimiento
1	<i>p</i> -cloroanilina 4-(dimetilamino)benzaldehído	Blanco	24	91
2	<i>p</i> -cloroanilina 4-(dimetilamino)benzaldehído	15 CTS-Cu	24	89
3	Anilina 4-(dimetilamino)benzaldehído	Blanco	24	59
4	Anilina 4-(dimetilamino)benzaldehído	15 CTS-Cu	24	63
5	<i>p</i> -bromoanilina Piperonal	Blanco	24	36
6	<i>p</i> -bromoanilina Piperonal	15 CTS-Cu	24	84

Con estos resultados se puede concluir que la eficiencia del catalizador se incrementa en reacciones en las que la amina contiene un grupo desactivador débil y el aldehído contiene un grupo activador fuerte, de igual forma se observa que en los casos en los que la amina contiene grupos desactivadores fuertes, el rendimiento de la reacción no se ve incrementado en presencia del catalizador.

Como ya se había mencionado, se decidió modificar el tiempo en la preparación de las Bases de Schiff (en presencia y ausencia del catalizador); en estos nuevos ensayos se hicieron las reacciones acortando el tiempo de 24 a 2 horas, sin variación en el resto de las condiciones de reacción. Los resultados de este cambio se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4 Resultados para formación de la imina acortando el tiempo de reacción.

Reacción	Reactivos	mg Catalizador	Tiempo (horas)	Base de Schiff % Rendimiento
1	<i>p</i> -bromoanilina 4-(dimetilamino)benzaldehído	Blanco	2	77
2	<i>p</i> -bromoanilina 4-(dimetilamino)benzaldehído	15 CTS-Cu	2	78
3	<i>p</i> -cloroanilina 4-(dimetilamino)benzaldehído	Blanco	5	54
4	<i>p</i> -cloroanilina 4-(dimetilamino)benzaldehído	15 CTS-Cu	5	71
5	Anilina 4-(dimetilamino)benzaldehído	Blanco	3	18
6	Anilina 4-(dimetilamino)benzaldehído	15 CTS-Cu	3	36
7	<i>p</i> -bromoanilina Piperonal	Blanco	3	15
8	<i>p</i> -bromoanilina Piperonal	15 CTS-Cu	3	49

El análisis de los resultados de la Tabla 4 muestra que el rendimiento para las reacciones 4, 6 y 8 se incrementa en presencia del catalizador, poniendo de manifiesto que incluso disminuyendo el tiempo de reacción, los rendimientos se incrementan con el uso del CTS-Cu.

3.3. Reutilización del catalizador

La Figura 17 muestra la mezcla antes y después de la reacción. Al finalizar el tiempo de reacción se observa un polvo amarillo, el cual corresponde al producto obtenido, y otro sólido de apariencia más oscura, el cual corresponde al catalizador. El producto fue disuelto en cloruro de metileno mientras que el catalizador fue recuperado de manera simultánea mediante filtración.

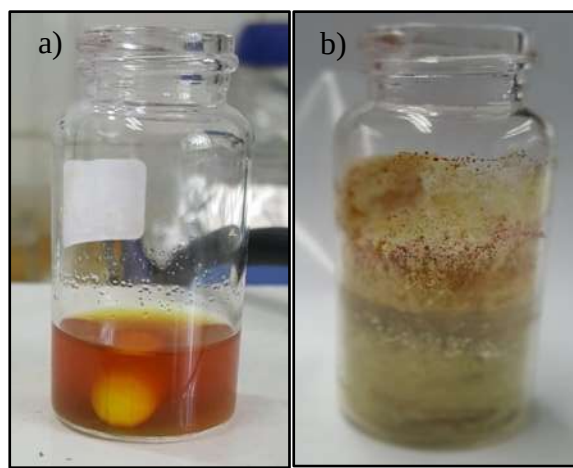


Figura 17 Mezcla de reacción a) antes y b) después de la reacción.

Para aplicaciones prácticas de tales sistemas heterogéneos, es importante conocer el tiempo de vida del catalizador y su nivel de reutilización, explorando su alcance como catalizador, para ello, se realizaron nuevamente las reacciones empleando las mismas condiciones y utilizando el catalizador recuperado, repitiendo varias veces este ciclo catálisis-recuperación. Se observó que es posible utilizar el catalizador hasta 4 veces, dado que a partir de la cuarta recuperación el rendimiento disminuye tal y como se observa en la Tabla 5, sin embargo debido a que la variación en rendimiento del producto en los ensayos 5 y 6 continúan siendo superiores al 80%, se puede contemplar la posibilidad de que la disminución del rendimiento pueda deberse a la pérdida del catalizador durante las reacciones anteriores.

Tabla 5 Resultados de la reutilización del catalizador.

Reacción	Reactivos	mg Catalizador	Tiempo (horas)	Base de Schiff % Rendimiento
1	<i>p</i> -bromoanilina 4-(dimetilamino)benzaldehído	Blanco	24	76
2	<i>p</i> -bromoanilina 4-(dimetilamino)benzaldehído	15 CTS-Cu	24	89
3	<i>p</i> -bromoanilina 4-(dimetilamino)benzaldehído	Recup. 2da	24	91
4	<i>p</i> -bromoanilina 4-(dimetilamino)benzaldehído	Recup. 3er	24	89
5	<i>p</i> -bromoanilina 4-(dimetilamino)benzaldehído	Recup. 4ta	24	84
6	<i>p</i> -bromoanilina 4-(dimetilamino)benzaldehído	Reup. 5ta	24	82

3.4. Obtención del catalizador electrohilado.

Una vez analizada la actividad del catalizador en forma de hojuelas, se procedió a la elaboración del catalizador nanoestructurado a base de quitosano, lo cual representó un reto importante. Para este fin, se decidió probar con la sal que arrojó mejores resultados como catalizador en forma de hojuelas, es decir, las hojuelas de quitosano con la sal de Cu, las soluciones de CTS conteniendo la sal metálica para su procesamiento por electrohilado se obtuvieron como se indica en el apartado 2.6 presentado anteriormente.

Una vez que se logró obtener una solución con las características físicas deseables para su electrohilado, es decir, una dispersión adecuada de ambos componentes en los disolventes y una viscosidad adecuada para hacer factible su procesamiento, la solución resultante (Figura 18a) se llevó a procesamiento en el equipo de electrohilado; cargando 10 mL en una jeringa de inyección, esta solución se procesó con un flujo de inyección de 0.007 ml/min, a 10.5 kV, con una distancia de 20 cm entre la punta de la aguja y el colector a temperatura ambiente, con un tiempo de procesamiento de 48 horas

empleando un colector fijo. Finalizado el proceso, el material electrohilado depositado en el colector tiene la apariencia mostrada en la Figura 18b, y una vez desprendido del colector se obtuvieron 38 mg de un polvo color azul (Figura 18c).

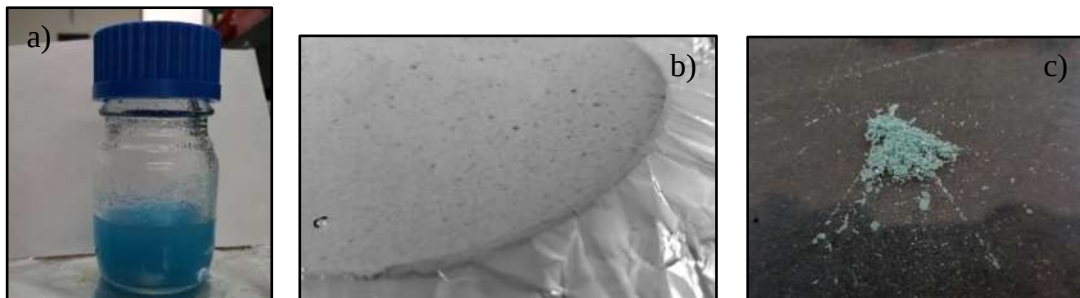


Figura 18 a) Solución para electrohilar de CTS-Cu, b) Material electrohilado soportado en el colector y c) Material desprendido del colector.

3.5. Análisis morfológico mediante microscopía electrónica de barrido por emisión de campo (FESEM)

La morfología tanto del material en forma de hojuelas como del soporte electrohilado se analizó mediante microscopía electrónica de barrido por emisión de campo (FESEM por sus siglas en inglés) y se muestra en la Figura 19. El procesamiento mediante la técnica de electrohilado se llevó a cabo con la intención de aumentar el área superficial expuesta del catalizador a través de la formación de nanofibras, sin embargo, como se observa en la Figura 19b el material electrohilado no se obtuvo en forma de nanofibras dada la baja electrohilabilidad del quitosano, pero aun así claramente existe un cambio morfológico con respecto al material en forma de hojuelas (Figura 19a) y es posible observar partículas con tamaños menores a $1\ \mu\text{m}$, de tal forma que el material electrohilado posee una mayor área superficial expuesta, con lo que se esperaría un aumento en la actividad catalítica.

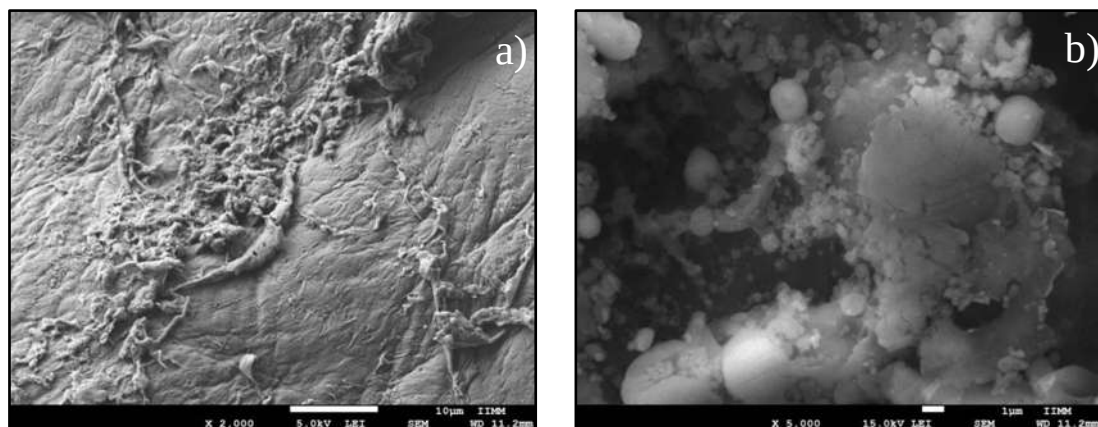


Figura 19 Imagen de FESEM de a) hojuelas de CTS-Cu b) CTS-CuN electrohilado.

El análisis elemental a través del espectro EDS generado mediante FESEM se muestra en la Figura 20. Se observan las señales desplegadas para los elementos C, O y N pertenecientes al CTS, además de la presencia de una señal que indica la presencia de Flúor, el cual se atribuye al disolvente (HFIP) empleando en la elaboración de la solución para su electrohilado. Así mismo se observa una señal indicando la presencia de azufre, el cual se debe a que en principio el Cu se obtiene del CuSO_4 .

Es importante mencionar que para la observación de estas muestras mediante FESEM se realizó un metalizado previo con la finalidad de hacerla conductora y poder observar su imagen, que de otra manera no sería posible hacerlo. Es debido a esto que en el espectro EDS se observa la presencia de Cu, sin embargo es difícil diferenciar la proporción de Cu originada por la muestra de aquella originada por el metalizado.

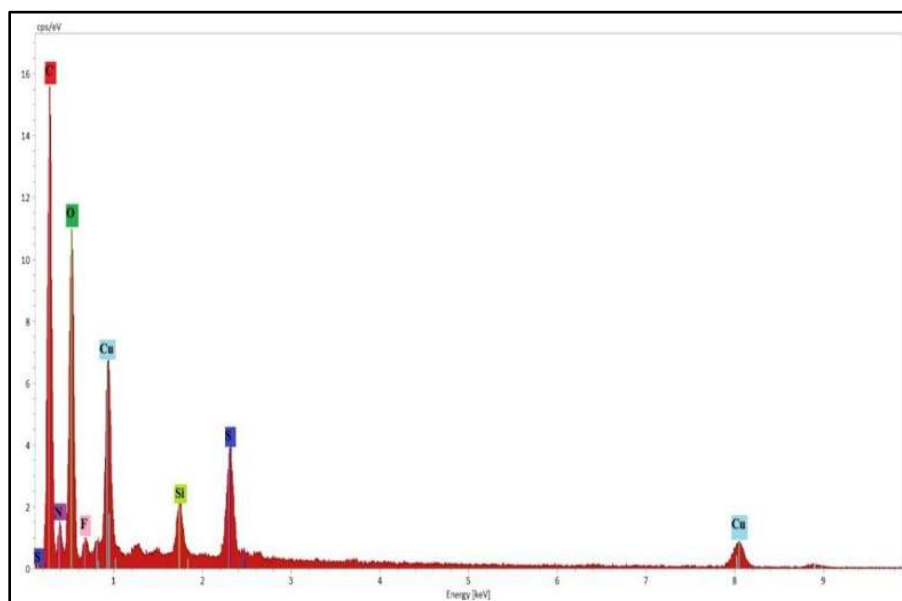


Figura 20 Espectro de EDS de la muestra de CTS-Cu.

3.6. Análisis de la actividad catalítica del material nano estructurado en la obtención de bases de Schiff.

Aun cuando no fue posible la obtención del material en forma de nanofibras a través de su procesamiento mediante la técnica de electrohilado, si fue posible aumentar su área superficial y obtener una estructura nanométrica, por lo que se decidió probar su actividad catalítica en la síntesis de bases de Schiff y verificar el efecto del cambio en su morfología. Para este fin, se utilizaron las mismas condiciones de reacción establecidas en las reacciones efectuadas anteriormente con el material en forma de hojuelas, por lo que se utilizó *p*-bromoanilina y 4-(dimetilamino)benzaldehído como materias primas y se inició utilizando 5 mg del material nanoestructurado como catalizador. Bajo estas condiciones se obtuvo un rendimiento del 79%, lo cual no es un aumento significativo con respecto al rendimiento del blanco el cual es del 76%.

Posteriormente, se aumentó la cantidad de catalizador a 10 mg con lo que el rendimiento aumentó hasta 93%; un rendimiento similar se obtuvo empleando 15 mg del catalizador en forma de hojuelas. De esta forma, se evidencia el efecto del aumento del área superficial expuesta que presentan los materiales nanoestructurados, y es por esta razón que es posible utilizar una cantidad menor del catalizador para la obtención de un buen rendimiento de reacción.

La recuperación del catalizador nanoestructurado del medio de reacción también se realizó mediante filtración, una vez recuperado se analizó su morfología mediante FESEM para verificar si sufre cambios estructurales durante la reacción. Como muestra la Figura 21, no se observan cambios morfológicos importantes, ya que se siguen observando partículas nanométricas. Esto indica la potencial reutilización del material como catalizador.

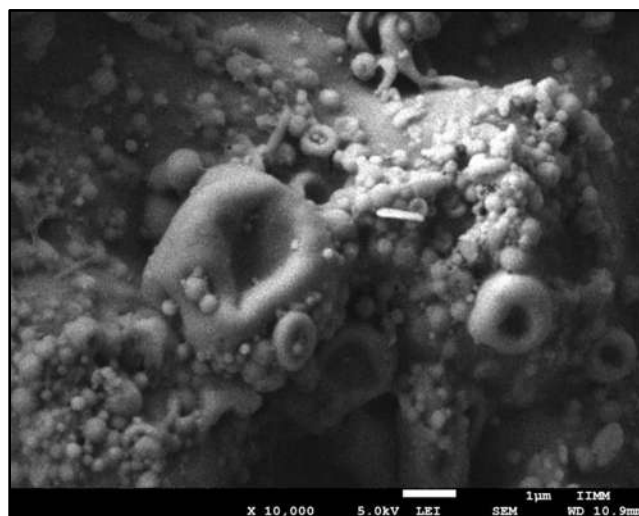


Figura 21 Imagen de FESEM del CTS-CuN recuperado del medio de reacción.

El catalizador recuperado fue reutilizado bajo las mismas condiciones de reacción descritas anteriormente, obteniendo un rendimiento del 83% por lo que el material sigue manteniendo su potencial catalítico aun después de su recuperación. La disminución del rendimiento se atribuye a la pérdida del catalizador debido al manejo durante las pruebas, ya que después de su recuperación el peso del catalizador es menor al empleado inicialmente.

El comparativo del espectro FTIR del material electrohilado resultante evaluado antes y después de la recuperación se muestra en la Figura 22. Comparando ambos espectros no se observan cambios evidentes después de evaluar el catalizador recuperado en una segunda reacción para la obtención de bases de Schiff, lo que indica la potencial reutilización del material.

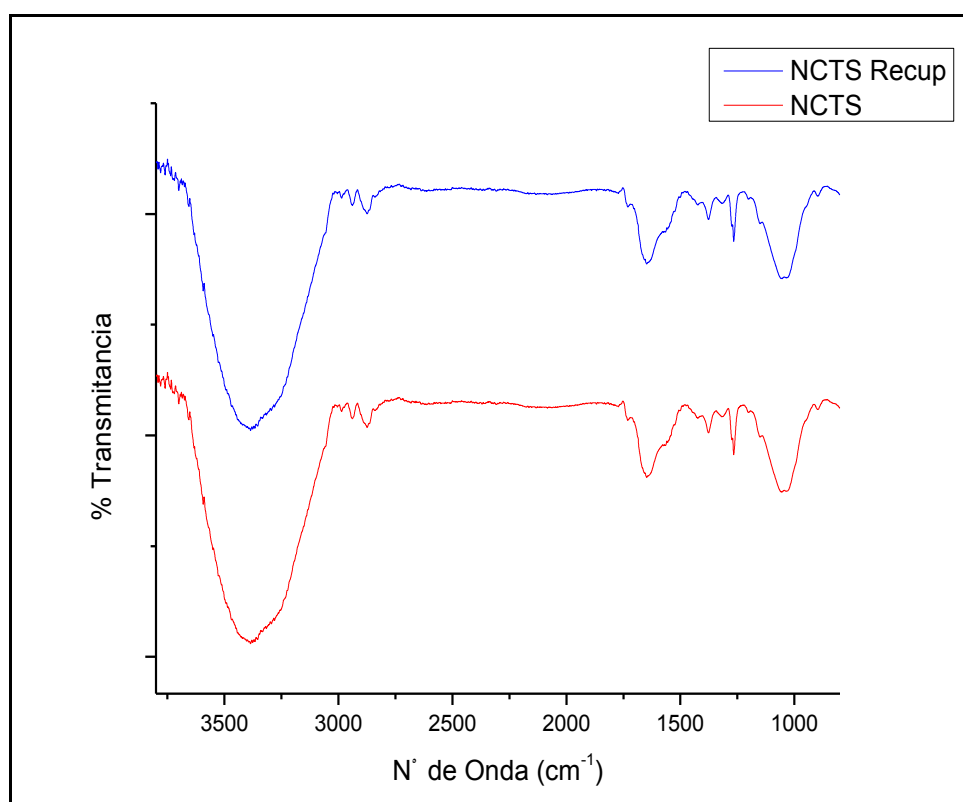


Figura 22 Espectro FT-IR comparativo del material electrohilado de CTS-Cu antes y después de ser evaluado como catalizador

4. CONCLUSIONES

Se funcionalizaron soportes de quitosano en forma de hojuelas con CuSO_4 y ZnSO_4 . A través del análisis FTIR se determinó que los metales interaccionan con los grupos $-\text{OH}$ y $-\text{NH}_2$ del quitosano.

La capacidad catalítica de los materiales en forma de hojuelas se evaluó exitosamente en diferentes reacciones de obtención de bases de Schiff, en las cuales se estableció la cantidad mínima requerida del catalizador, así como las condiciones óptimas para la mejor eficiencia de las reacciones, en las cuales el cobre registró una mayor actividad catalítica sobre el zinc. Asimismo, se mostró la eficiencia de dicho catalizador en la síntesis de bases de Schiff a partir de materias primas con sustituyentes desactivadores débiles en la amina y sustituyentes activadores fuertes en el aldehído.

Se demostró que el soporte de las sales metálicas en una base sólida compuesta de quitosano es una estrategia que facilita su recuperación, a diferencia de su uso en forma de sal en la que no es posible este proceso; esto se demostró al lograr la recuperación completa del catalizador del medio de reacción, asimismo, se comprobó que estos materiales se pueden reutilizar hasta 5 veces sin perder su efectividad catalítica.

A través del procesamiento mediante la técnica de electrohilado, es posible aumentar el área superficial expuesta de estos materiales, lo que resulta en una estrategia adecuada para aumentar su potencial catalítico empleando una menor cantidad de catalizador y manteniendo un alto rendimiento de la reacción, además de que es posible su recuperación y reutilización.

Finalmente, el uso del quitosano como soporte aporta gran versatilidad para la diversificación de las estructuras de los materiales finales, tales como hojuelas, películas, hidrogeles, nanofibras o nanoesferas, por mencionar algunas.

5. PERSPECTIVAS

Probar la eficiencia del catalizador en otro tipo de reacciones catalizadas por metales.

Obtener nanoestructuras empleando como soporte otro polímero que presente mejores características para el electrohilado, tal es el caso del alcohol polivinílico (PVA). Esto permitirá demostrar la influencia de una morfología más uniforme de materiales con dimensiones nanométricas en la eficiencia como catalizador.

Caracterizar el material nanométrico por medio de un mapeo elemental mediante FESEM para observar la distribución y cuantificar la presencia de cobre esta vez evitando el metalizado con cobre de la muestra.

6. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Anastas, P., & Eghbali, N. (2010). Green chemistry: principles and practice. *Chemical Society Reviews*, 39(1), 301-312.
- [2] Clark, J. H. (1999). Green chemistry: challenges and opportunities. *Green Chemistry*, 1(1), 1-8.
- [3] Ford, W. T., & Tomoi, M. (1984). Polymer-supported phase transfer catalysts: Reaction mechanisms. In *Solar Energy-Phase Transfer Catalysis-Transport Processes* (pp. 49-104). Springer Berlin Heidelberg.
- [4] Bhadra, S., Sreedhar, B., & Ranu, B. C. (2009). Recyclable Heterogeneous Supported Copper-Catalyzed Coupling of Thiols with Aryl Halides: Base-Controlled Differential Arylthiolation of Bromiodobenzenes. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 351(14-15), 2369-2378.
- [5] Dey, R., Sreedhar, B., & Ranu, B. C. (2010). Molecular sieves-supported palladium (II) catalyst: Suzuki coupling of chloroarenes and an easy access to useful intermediates for the synthesis of irbesartan, losartan and boscalid. *Tetrahedron*, 66(13), 2301-2305.
- [6] Burguete, M. I., Fraile, J. M., García, J. I., García-Verdugo, E., Luis, S. V., & Mayoral, J. A. (2000). Polymer-supported bis (oxazoline)- copper complexes as catalysts in cyclopropanation reactions. *Organic letters*, 2(24), 3905-3908.
- [7] Baig, R. N., & Varma, R. S. (2012). A highly active and magnetically retrievable nanoferrite-DOPA-copper catalyst for the coupling of thiophenols with aryl halides. *Chemical Communications*, 48(20), 2582-2584.
- [8] Benaglia, M., Puglisi, A., & Cozzi, F. (2003). Polymer-supported organic catalysts. *Chemical reviews*, 103(9), 3401-3430.
- [9] Tavassoli, M., Landarani-Isfahani, A., Moghadam, M., Tangestaninejad, S., Mirkhani, V., & Mohammadpoor-Baltork, I. (2015). Polystyrene-supported ionic liquid copper complex: A reusable catalyst for one-pot three-component click reaction. *Applied Catalysis A: General*, 503, 186-195.
- [10] Chtchigrovsky, M., Primo, A., Gonzalez, P., Molvinger, K., Robitzer, M., Quignard, F., & Taran, F. (2009). Functionalized Chitosan as a Green, Recyclable, Biopolymer-Supported Catalyst for the [3+2] Huisgen Cycloaddition. *Angewandte Chemie*, 121(32), 6030-6034.
- [11] Maruca, R., Suder, B. J., & Wightman, J. P. (1982). Interaction of heavy metals with chitin and chitosan. III. Chromium. *Journal of Applied Polymer Science*, 27(12), 4827-4837.

- [12] Boamah, P. O., Huang, Y., Hua, M., Onumah, J., Sam-Amoah, L. K., Boamah, P. O., & Zhang, Q. **(2016)**. Sorption of copper onto low molecular weight chitosan derivative from aqueous solution. *Ecotoxicology and environmental safety*, 129, 154-163.
- [13] Baig, R. N., & Varma, R. S. **(2013)**. Copper on chitosan: a recyclable heterogeneous catalyst for azide–alkyne cycloaddition reactions in water. *Green Chemistry*, 15(7), 1839-1843.
- [14] Cordes, E. H., & Jencks, W. P. **(1962)**. On the mechanism of Schiff base formation and hydrolysis. *Journal of the American Chemical Society*, 84(5), 832-837.
- [15] Wang, Y., Wang, M., Wang, Y., Wang, X., Wang, L., & Sun, L. **(2010)**. Highly enantioselective sulfoxidation with vanadium catalysts of Schiff bases derived from bromo- and iodo-functionalized hydroxynaphthaldehydes. *Journal of Catalysis*, 273(2), 177-181.
- [16] Sheldon, R. A. **(2008)**. E factors, green chemistry and catalysis: an odyssey. *Chemical Communications*, (29), 3352-3365.
- [17] Trost, B. M. **(1995)**. Atom economy—a challenge for organic synthesis: homogeneous catalysis leads the way. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 34(3), 259-281.
- [18] Wilson, K. **(2007)**. R. A. Sheldon, I. Arends and U. Hanefeld. Green chemistry and catalysis. Wiley-VCH, 2007, 448 pp; ISBN 978-3-527-30715-9 (Hardcover). *Applied Organometallic Chemistry*, 21(11), 1002-1002.
- [19] Sheldon, R. A., Arends, I. W., & Hanefeld, U. **(2007)**. Introduction: Green chemistry and catalysis. *Green Chemistry and Catalysis*, 1-47.
- [20] Polshettiwar, V., & Varma, R. S. **(2010)**. Green chemistry by nano-catalysis. *Green Chemistry*, 12(5), 743-754.
- [21] Sánchez, L. M. D., Rodríguez, L., & López, M. **(2013)**. Electrospinning: la era de las nanofibras. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 14(1), 10-27.
- [22] Suárez, L. M. C. **(2002)**. Introducción a la catálisis heterogénea. *Univ. Nacional de Colombia*.
- [23] Zhao, S. N., Song, X. Z., Song, S. Y., & Zhang, H. J. **(2017)**. Highly efficient heterogeneous catalytic materials derived from metal-organic framework supports/precursors. *Coordination Chemistry Reviews*.
- [24] Hamzaoui, B., Bendjeriou-Sedjerari, A., Pump, E., Abou-Hamad, E., Sougrat, R., Gurinov, A., ... & Basset, J. M. **(2016)**. Atomic-level organization of vicinal acid–base pairs through the chemisorption of aniline and derivatives onto mesoporous SBA15. *Chemical Science*, 7(9), 6099-6105.
- [25] Parrish, C. A., & Buchwald, S. L. **(2001)**. Use of polymer-supported dialkylphosphinobiphenyl ligands for palladium-catalyzed amination and Suzuki reactions. *The Journal of organic chemistry*, 66(11), 3820-3827.

- [26] Corain, B., & Kralik, M. (2001). Generating palladium nanoclusters inside functional cross-linked polymer frameworks. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 173(1), 99-115.
- [27] Mohammadi, E., & Movassagh, B. (2016). Polystyrene-resin supported N-heterocyclic carbene-Pd (II) complex based on plant-derived theophylline: A reusable and effective catalyst for the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction of arenediazonium tetrafluoroborate salts with arylboronic acids. *Journal of Organometallic Chemistry*, 822, 62-66.
- [28] Wei, W. L., Zhu, H. Y., Zhao, C. L., Huang, M. Y., & Jiang, Y. Y. (2004). Asymmetric hydrogenation of furfuryl alcohol catalyzed by a biopolymer-metal complex, silica-supported alginic acid-amino acid-Pt complex. *Reactive and Functional Polymers*, 59(1), 33-39.
- [29] Zhang, X., Geng, Y., Han, B., Ying, M. Y., Huang, M. Y., & Jiang, Y. Y. (2001). Asymmetric hydrogenation of ketones catalyzed by zeolite-supported gelatin-Fe complex. *Polymers for Advanced Technologies*, 12(11-12), 642-646.
- [30] Huang, K., Xue, L., Hu, Y. C., Huang, M. Y., & Jiang, Y. Y. (2002). Catalytic behaviors of silica-supported starch-polysulfosiloxane-Pt complexes in asymmetric hydrogenation of 4-methyl-2-pentanone. *Reactive and Functional Polymers*, 50(3), 199-203.
- [31] Quignard, F., Choplin, A., & Domard, A. (2000). Chitosan: A natural polymeric support of catalysts for the synthesis of fine chemicals. *Langmuir*, 16(24), 9106-9108.
- [32] Cirtiu, C. M., Dunlop-Briere, A. F., & Moores, A. (2011). Cellulose nanocrystallites as an efficient support for nanoparticles of palladium: application for catalytic hydrogenation and Heck coupling under mild conditions. *Green Chemistry*, 13(2), 288-291.
- [33] Evano, G., Theunissen, C., & Pradal, A. (2013). Impact of copper-catalyzed cross-coupling reactions in natural product synthesis: the emergence of new retrosynthetic paradigms. *Natural product reports*, 30(12), 1467-1489.
- [34] Domard, A. (1987). pH and cd measurements on a fully deacetylated chitosan: application to CuI-polymer interactions. *International journal of biological macromolecules*, 9(2), 98-104.
- [35] Tupare, S. D., Bhagat, D. V., Dake, S. A., & Pawar, R. P. (2012). Facile and Efficient Method for Preparation of Schiff Bases Catalyzed by $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ Under Room Temperature. *International Journal of Chemical Sciences*, 10(4).
- [36] Schiff, H. (1864). Mittheilungen aus dem Universitätslaboratorium in Pisa: eine neue Reihe organischer Basen. *European Journal of Organic Chemistry*, 131(1), 118-119.

- [37] Kajal, A., Bala, S., Kamboj, S., Sharma, N., & Saini, V. **(2013)**. Schiff bases: a versatile pharmacophore. *Journal of Catalysts*, 2013.
- [38] Ershad, S., Sagathforoush, L. A., Karim-Nezhad, G., & Kangari, S. **(2009)**. Electrochemical behavior of N₂SO Schiff-base Co(II) complexes in non-aqueous media at the surface of solid electrodes. *Int. J. Electrochem. Sci*, 4, 846-854.
- [39] Bhattacharya, A., Purohit, V. C., & Rinaldi, F. **(2003)**. Environmentally friendly solvent-free processes: novel dual catalyst system in Henry reaction. *Organic process research & development*, 7(3), 254-258.
- [40] El Kadib, A. **(2015)**. Chitosan as a sustainable organocatalyst: a concise overview. *ChemSusChem*, 8(2), 217-244.
- [41] Srivastava, A., Patel, S. S., Chandna, N., & Jain, N. **(2016)**. Copper-catalyzed anti-Markovnikov hydroindolation of terminal alkynes: Regioselective synthesis of bis (indolyl) alkanes. *The Journal of organic chemistry*, 81(23), 11664-11670.
- [42] Monteiro, O. A., & Airoidi, C. **(1999)**. Some thermodynamic data on copper–chitin and copper–chitosan biopolymer interactions. *Journal of colloid and interface science*, 212(2), 212-219.
- [43] Primo Yúfera, E. **(1995)**. Tipos y mecanismos de las reacciones organicas. *En Química orgánica básica y aplicada: de la molécula a la industria* (103-104). Barcelona: Reverte.

7. ANEXOS

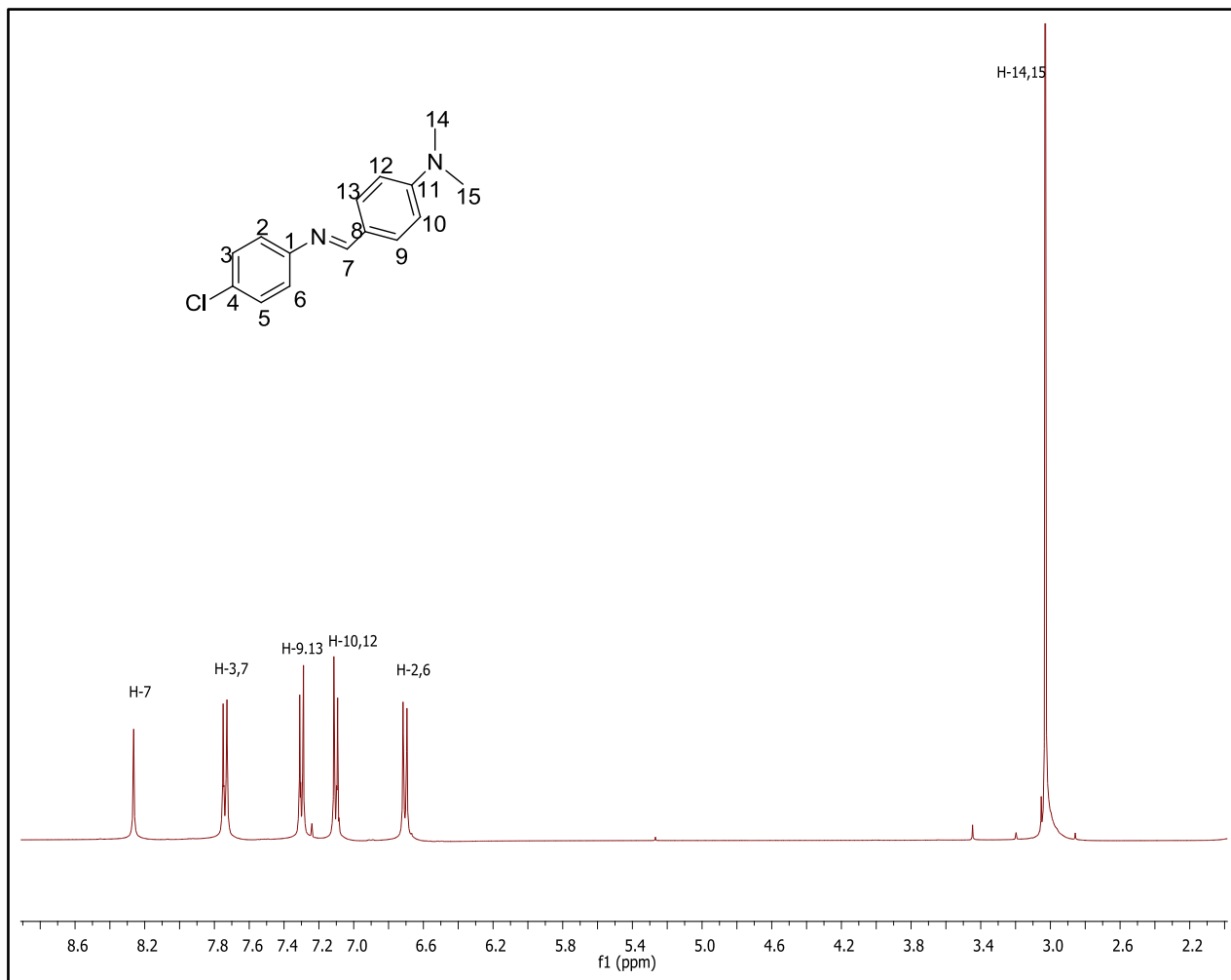


Figura 1 Espectro de RMN de ^1H para el compuesto *N,N*-Dimetil-4-(4-clorofenil)-imino-metil-anilina.¹

¹ Urue, A. (2013). Análisis por RMN y difracción de rayos X de bases de Schiff. Facultad de Químico Farmacobiología, 73.

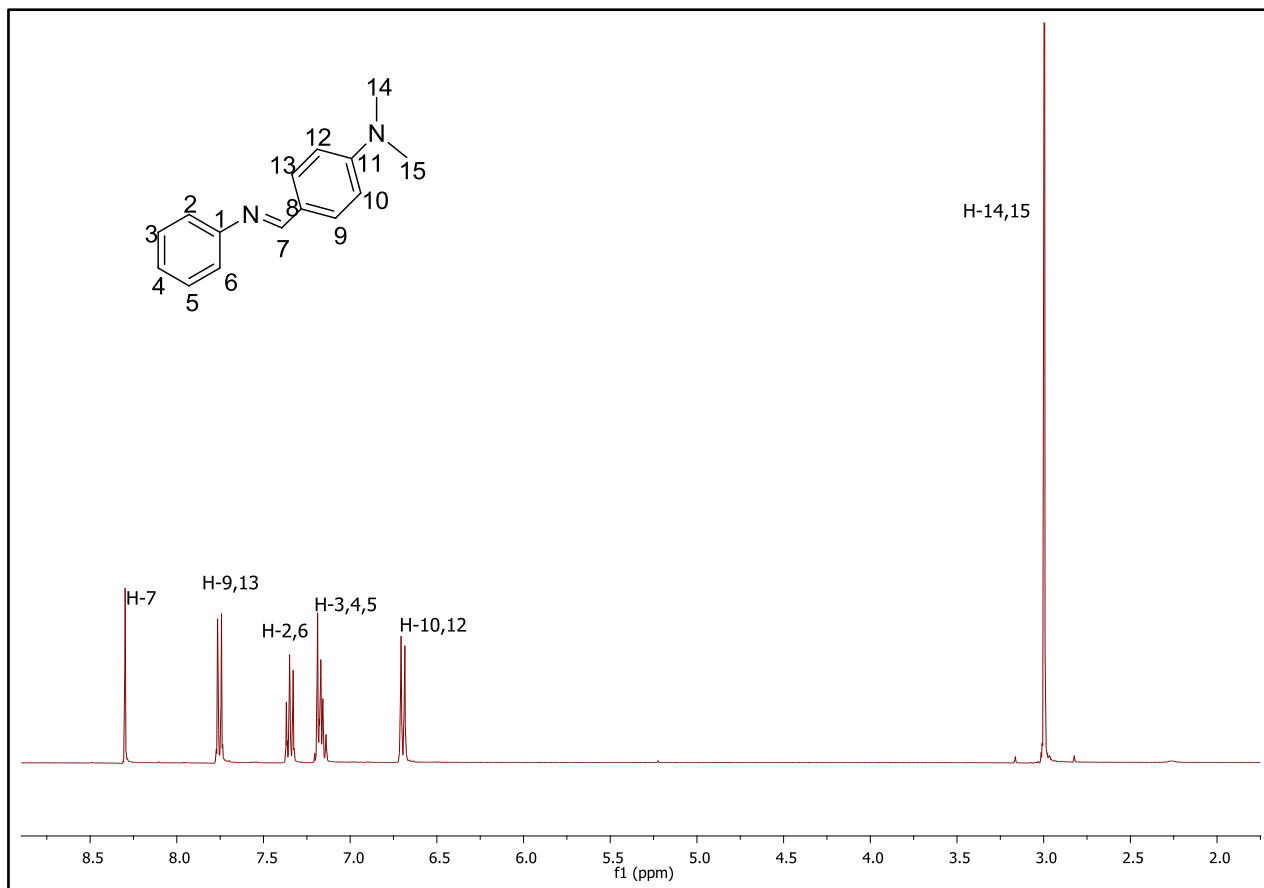


Figura 2 Espectro de RMN de ¹H para el compuesto *N,N*-Dimetil-4-fenilimino-metil-anilina.²

² Urue, A. (2013). Análisis por RMN y difracción de rayos X de bases de Schiff. Facultad de Químico Farmacobiología, 73.

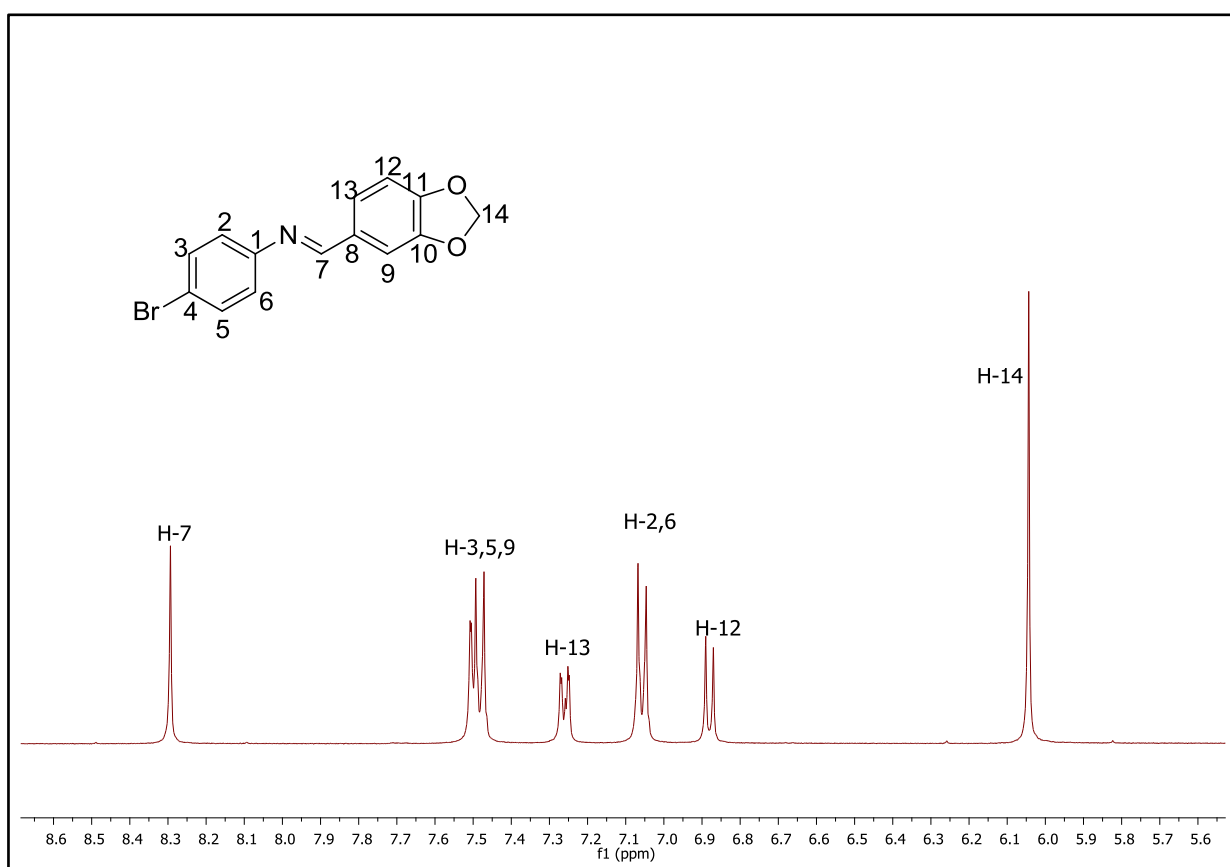


Figura 3 Espectro de RMN de ¹H para el compuesto de 4-Bromo benzo-1,3-dioxol-5-metilen-anilina.³

³ Urue, A. (2013). Análisis por RMN y difracción de rayos X de bases de Schiff. Facultad de Químico Farmacobiología, 73.