



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICO BIOLÓGICAS

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE:
DOCTORA EN CIENCIAS QUÍMICAS

*Desarrollo de un catalizador heterogéneo
quitosano/cobre (I) y su evaluación en reacciones de
acoplamiento C–C y síntesis de BIMs.*

PRESENTA:

M.C. Estefanía Reyes Mercado

DIRECTORA

D.C. Janett Betzabe González Campos

CODIRECTORA

D.C. Yliana López Castro

Morelia, Michoacán

Marzo 2025



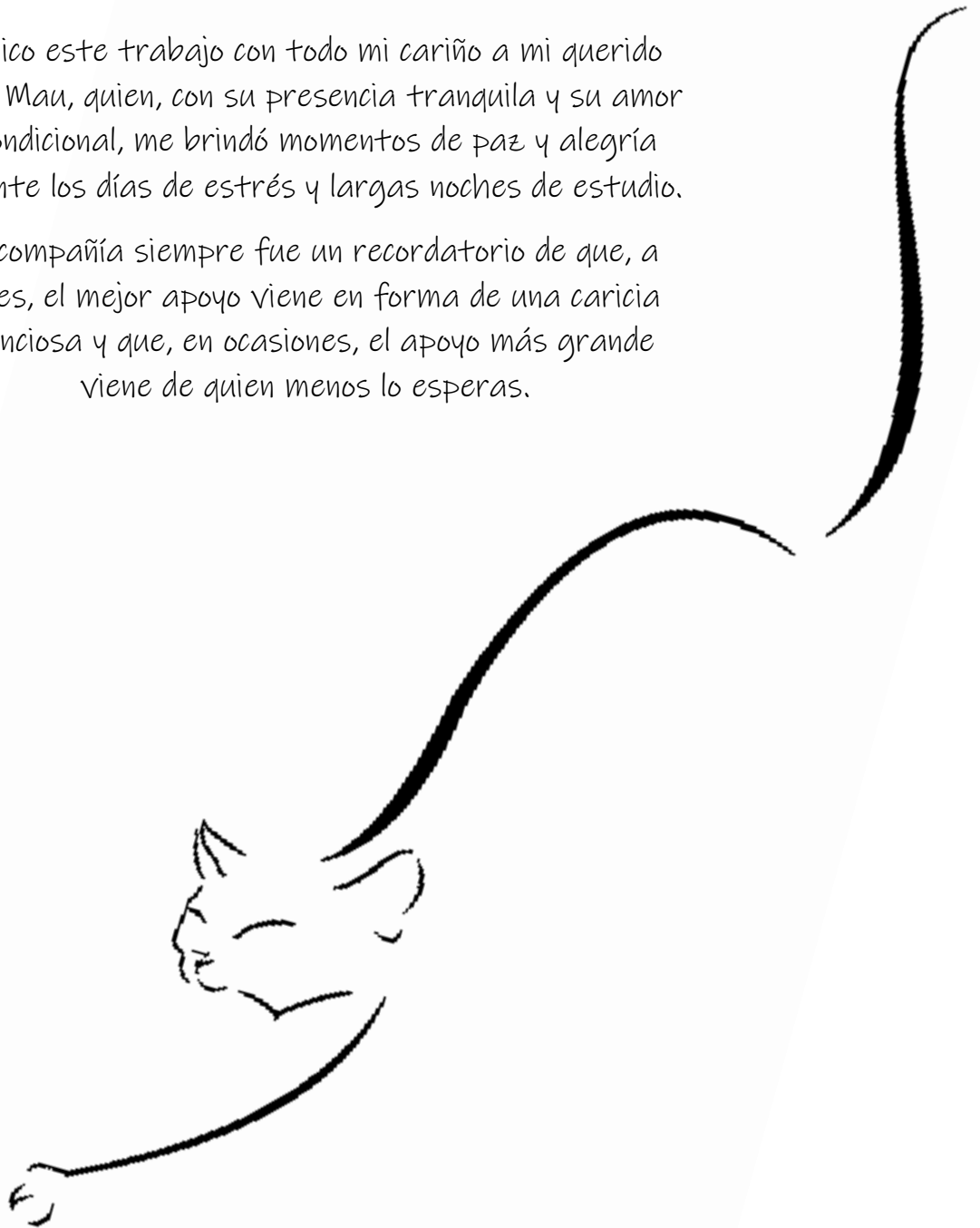
“No porque ciertas acciones no hayan
sido reconocidas, significa que valgan
menos.”

J. R. R Tolkien

DEDICATORIA

Dedico este trabajo con todo mi cariño a mi querido gato Mau, quien, con su presencia tranquila y su amor incondicional, me brindó momentos de paz y alegría durante los días de estrés y largas noches de estudio.

Su compañía siempre fue un recordatorio de que, a veces, el mejor apoyo viene en forma de una caricia silenciosa y que, en ocasiones, el apoyo más grande viene de quien menos lo esperas.



AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que, de alguna manera, contribuyeron al desarrollo y culminación de este trabajo de tesis.

En primer lugar, agradezco profundamente a mi directora de tesis, la Dra Betzabe, por su invaluable orientación, paciencia y apoyo durante todo el proceso. Su conocimiento, entusiasmo y dedicación fueron clave para que este proyecto se hiciera realidad. Gracias por guiarme en cada etapa del trabajo y por darme las herramientas necesarias para superar los desafíos.

Agradezco también a mi codirectora, la Dra Yliana, por su constante apoyo y su dedicación, que enriquecieron enormemente este trabajo. Su orientación y el espacio para la reflexión me permitieron ver el proyecto desde diferentes perspectivas, lo cual fue esencial para su evolución.

Agradezco también a los miembros de mi comité, Dr. Pedro, Dra Gaby y Dr Mario, por sus críticas constructivas y sugerencias que enriquecieron esta investigación y me impulsaron a mejorar constantemente.

Mi más sincero agradecimiento al Qco. Manuel, Dra. Cony, Mtro. José Luis, por proporcionarme los recursos y materiales que me fueron de gran utilidad para llevar a cabo esta investigación, así como por su apoyo en la parte técnica de cada una de las herramientas de caracterización en las cuales se especializan con las que cuenta nuestro instituto.

A la Dra Claudia, quiero agradecerle especialmente por su apoyo y guía durante mi posgrado. Su experiencia, generosidad y paciencia me permitieron crecer tanto académica como personalmente. Gracias por abrirme puertas, brindarme nuevas perspectivas y por compartir su sabiduría dentro de este proceso. Su apoyo fue muy bueno para este proyecto y para seguir adelante a pesar de muchas dificultades.

Al Dr Juan Pablo, agradezco por estar siempre al pendiente de mi trabajo en el laboratorio. Su apoyo técnico, orientación en los experimentos y su disponibilidad para resolver mis dudas fueron esenciales para el avance de mi investigación. Gracias por compartir sus conocimientos conmigo.

A todos mis compañeros de laboratorio y colegas del instituto, Pepe, Rocio, Juan, Abel, Mario, Jesús, Mayra, Manuel, Néstor, gracias por crear un ambiente de trabajo tan colaborativo y por su constante apoyo. Aprecio mucho las discusiones y el intercambio de ideas que, sin duda, enriquecieron este trabajo en muchos aspectos. Humberto, Ale y Mario, quienes me vieron nacer y crecer dentro del laboratorio y que hasta la fecha puedo seguir contando con su apoyo.

A mis amigos Fer, Luis, Alex, Vianey, Verito, su amistad ha sido una fuente constante de apoyo, risas y motivación. Agradezco profundamente cada palabra de aliento, cada gesto de comprensión y cada momento compartido, porque me han recordado lo importante que es rodearse de personas que realmente se preocupan.

A José Luis, mi agradecimiento eterno por su apoyo incondicional y su comprensión. Gracias por estar siempre allí, por ser mi refugio en los momentos de incertidumbre y por darme fuerzas cuando más las necesitaba. Tu paciencia, cariño y confianza me han dado lo necesario para seguir adelante, y tu presencia ha sido fundamental para llegar hasta aquí.

A mis papás Javier y Elisa, les agradezco de todo corazón por su paciencia, comprensión y por estar siempre ahí cuando más los necesité. Su apoyo emocional y moral fue fundamental para mantenerme motivada durante este proceso. Gracias por su amor incondicional, por su confianza en mí y por ser un pilar fundamental en mi vida.

A mis hermanas, Sandra, Karina, Fabiola por ser mi soporte inquebrantable en cada paso de este camino. Gracias por el cariño, por estar presentes, y por ser las mejores compañeras en todas las etapas de mi vida. A Valentina, quiero agradecer de manera especial, porque fuiste mi fuerza cuando más lo necesité. Tu apoyo incondicional, tu capacidad para escucharme, y tu energía positiva fueron un faro de luz en los momentos de dudas. Gracias por ser mi confidente, mi amiga y mi compañera de siempre. No hay palabras suficientes para expresar cuánto te agradezco.

Finalmente, a Mau, mi gato, por ser mi compañero silencioso en los días más difíciles, brindándome consuelo con su presencia tranquila cuando me sentía ahogándome en un vaso con agua.

Este proyecto de investigación se desarrolló en el laboratorio de Biopolímeros y Materiales del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo con la dirección de la Dra. Janett Betzabe González Campos, con la colaboración de la Dra. Yliana López Castro quien desempeño el papel de codirectora del proyecto.

Algunos de los resultados obtenidos en esta investigación fueron presentados en:

- El 14° Congreso Estatal de Ciencia, Tecnología e Innovación y el 8° Encuentro de Jóvenes Investigadores del Estado de Michoacán celebrado en Morelia, Mich., el 30 de octubre 2019.
- El XLI Encuentro Nacional de la AMIDIQ “La Ingeniería Química, el Desarrollo Nacional y la Responsabilidad Social” evento virtual del 22 al 24 de octubre 2020.
- El 15° Congreso Estatal de Ciencia, Tecnología e Innovación y el 9° Encuentro de Jóvenes Investigadores del Estado de Michoacán celebrado en Morelia, Mich., el 30 de octubre 2020.
- En el IV Foro de Posgrado en Ciencias Químicas celebrado en Morelia, Mich., del 18 al 22 de enero 2021.
- En la 16° Reunión de Internacional de Investigación en Productos Naturales que se llevó a cabo mediante la modalidad en línea (aula virtual) celebrado en Zacatecas, Zac., del 19 al 21 de mayo 2021.
- En el V Foro de Posgrado en Ciencias Químicas celebrado en Morelia, Mich., del 26 al 30 de julio 2021.
- El XLII Encuentro Nacional de la AMIDIQ “Desafíos actuales en la investigación y docencia en Ingeniería Química” evento virtual del 08 al 11 de septiembre 2021.

- El 16° Congreso Estatal de Ciencia, Tecnología e Innovación y el 10° Encuentro de Jóvenes Investigadores del Estado de Michoacán celebrado en Morelia Mich., el 22 de octubre 2021.
- En la 17° Reunión de Internacional de Investigación en Productos Naturales que se llevó a cabo en modalidad híbrida (presencial y virtual) celebrado en Monterrey, Nuevo León del 18 al 20 de mayo 2022.
- En el VI Foro de Posgrado en Ciencias Químicas celebrado en Morelia, Mich., del 8 al 12 de agosto 2022.
- El XLII Encuentro Nacional de la AMIDIQ “La Ingeniería Química, la Sostenibilidad y la Economía Circular” celebrado en Puerto Vallarta, Jal., del 23 al 26 de agosto 2022.
- El 17° Congreso Estatal de Ciencia, Tecnología e Innovación y el 11° Encuentro de Jóvenes Investigadores del Estado de Michoacán celebrado en Morelia Mich., el 28 de octubre 2022.
- En la 18° Reunión de Internacional de Investigación en Productos Naturales celebrado en Morelia, Mich., del 24 al 27 de mayo 2023.
- El XLII Encuentro Nacional de la AMIDIQ “Investigación e Industria: Inclusión, retos y oportunidades para la Ingeniería Química en México” celebrado en Huatulco, Oax., del 30 de mayo al 2 de junio 2023.

Parte de los resultados obtenidos en esta investigación han dado lugar a la siguiente publicación:

- E. Reyes-Mercado, J. A. Rivas-Loaiza, J. P. García-Merinos, Y. López, y J. B. González-Campos, «Chitosan-supported copper salt and copper metal nanoparticles/copper (I) oxide microcrystals: Efficient and recyclable heterogeneous catalysts for the synthesis of bis(indolyl)methanes», *Chem. Eng. Process. - Process Intensif.*, vol. 159, p. 108201, feb. 2021, doi: 10.1016/j.cep.2020.108201.

ABSTRACT

Green chemistry aims to design processes and products that minimize the use and generation of pollutants, with the goal of avoiding waste from traditional synthetic methods. A key strategy is the use of catalysts, which accelerate chemical reactions without being consumed. However, their effective recovery remains a significant challenge. Copper is a versatile metal used as a catalyst due to its low cost, excellent electrical conductivity, and ability to facilitate various reactions. However, its recovery can generate toxic waste.

Copper nanoparticles have gained attention due to their unique properties, such as a larger surface area and increased catalytic activity, but their recovery is more complex. One solution is to immobilize copper species on solid catalytic supports, such as chitosan. This biopolymer is low-cost, inert, and contains functional groups that facilitate the interaction and immobilization of metals.

This thesis work presents heterogeneous catalysts made from CuSO_4 , Cu_2O microcrystals, and copper nanoparticles immobilized in chitosan. Their catalytic activity was evaluated in organic synthesis reactions, such as the Sonogashira reaction and the production of bis(indolyl)methanes. The results show that the catalysts are versatile, improving efficiency and yields in some reactions, although in others, they may be less effective. The structure facilitates the recovery and reuse of the catalyst, contributing to more sustainable methodologies by optimizing the use of components and improving yields in the pharmaceutical industry.

RESUMEN

La química verde busca diseñar procesos y productos que minimicen el uso y generación de contaminantes, con el objetivo de evitar desechos de los métodos sintéticos tradicionales. Una estrategia clave es el uso de catalizadores, que aceleran las reacciones químicas sin consumirse. Sin embargo, su recuperación efectiva sigue siendo un reto. El cobre es un metal versátil utilizado como catalizador debido a su bajo costo, excelente conductividad eléctrica y capacidad para facilitar diversas reacciones. No obstante, su dificultad para ser recuperado puede generar residuos tóxicos.

Las nanopartículas de cobre han ganado atención debido a sus propiedades únicas, como una mayor área superficial y actividad catalítica, pero su recuperación es más compleja. Una solución es inmovilizar las especies de cobre en soportes catalíticos sólidos, como el quitosano. Este biopolímero es de bajo costo, inerte, y tiene grupos funcionales que facilitan la interacción y inmovilización del metal.

Este trabajo de tesis presenta catalizadores heterogéneos a partir de CuSO_4 , microcristales de Cu_2O y nanopartículas de cobre inmovilizados en quitosano. Se evaluó su actividad catalítica en reacciones de síntesis orgánica, como la reacción de Sonogashira y la obtención de bis(indolil)metanos. Los resultados muestran que los catalizadores son versátiles, mejorando la eficiencia y los rendimientos en algunas reacciones, aunque en otras pueden ser menos efectivos. La estructura facilita la recuperación y reutilización del catalizador, lo que contribuye a metodologías más sostenibles, optimizando el uso de componentes y mejorando los rendimientos en la industria farmacéutica.

Palabras clave: Química verde, catálisis, quitosano, cobre, Sonogashira.

ÍNDICE GENERAL

1	INTRODUCCIÓN	1
2	ANTECEDENTES	5
2.1	QUÍMICA VERDE	5
2.2	CATÁLISIS	6
2.2.1	CATALIZADORES METÁLICOS	8
2.2.2	CATALIZADORES DE COBRE	10
2.3	SOPORTES	10
2.3.1	SOPORTES POLIMÉRICOS	11
2.4	QUITOSANO	12
2.5	INMOVILIZACIÓN DE CATALIZADORES METÁLICOS	14
2.6	REACCIÓN DE SONOGASHIRA	17
2.7	SÍNTESIS DE BIS(INDOLIL)METANOS	18
3	JUSTIFICACIÓN	20
4	HIPÓTESIS	22
5	OBJETIVO GENERAL	23
5.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
6	MATERIALES Y METODOLOGÍA	24
6.1	DISOLVENTES	24
6.2	REACTIVOS	24
6.3	SUSPENSIÓN DE CTS	25
6.4	SOLUCIÓN DE $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	25
6.5	PREPARACIÓN DE LAS HOJUELAS CTS Y $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (CTS- CuSO_4)	25
6.6	PREPARACIÓN DE LOS MICROCRISTALES DE Cu_2O EN SOLUCIÓN ACUOSA	26
6.6.1	SOLUCIÓN DE ÁCIDO ASCÓRBICO	26
6.6.2	REDUCCIÓN DE CuSO_4 PARA LA OBTENCIÓN DE MICROCRISTALES DE Cu_2O	26
6.7	PREPARACIÓN DE LAS HOJUELAS DE CTS SOPORTANDO A LOS MICROCRISTALES DE Cu_2O (CTS-MC)	26
6.8	REACCIONES DE FORMACIÓN DE ENLACES C—C	27
6.9	IDENTIFICACIÓN Y NOMBRES DE LOS CATALIZADORES	28
6.10	SÍNTESIS DE BIMs	29
6.11	MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO POR EMISIÓN DE CAMPO (FESEM)	29
6.12	ESPECTROSCOPIA DE ABSORCIÓN UV-VIS	29
6.13	DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE POLVOS (XRD)	30

6.14	CROMATOGRAFÍA	30
6.15	ESPECTROSCOPIA POR RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)	30

7 RESULTADOS Y DISCUSIÓN **31**

7.1	PARTE 1: EVALUACIÓN DE CATALIZADORES HETEROGÉNEOS PARA LA FORMACIÓN DE ENLACES C—C	31
7.1.1	ANÁLISIS DEL EFECTO DE LA CONCENTRACIÓN DEL AGENTE REDUCTOR EN LA OBTENCIÓN DE MICROCRISTALES DE ÓXIDO DE COBRE (I).	31
7.1.2	ANÁLISIS DEL EFECTO DE LA VARIACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE ÁCIDO ASCÓRBICO EN LA OBTENCIÓN DE MICROCRISTALES DE ÓXIDO DE COBRE (I) BAJO RADIACIÓN ULTRASÓNICA	36
7.1.3	ANÁLISIS DEL EFECTO DE LA VARIACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE LA SAL PRECURSORA Y EL ÁCIDO ASCÓRBICO EN LA OBTENCIÓN DE MICROCRISTALES DE ÓXIDO DE COBRE (I) BAJO RADIACIÓN ULTRASÓNICA	41
7.1.4	ESTANDARIZACIÓN DE LAS CONDICIONES DE REDUCCIÓN PARA AUMENTAR LA PRODUCCIÓN DE CRISTALES CON MORFOLOGÍA PSEUDOHXAGONAL COLUMNAR PIRAMIDAL.	46
7.1.5	INFLUENCIA DE LAVADOS EN BAÑO ULTRASÓNICO EN LA MORFOLOGÍA DE LOS MICROCRISTALES DE Cu_2O .	50
7.1.6	ANÁLISIS DE LA ESTRUCTURA CRISTALINA MEDIANTE XRD	53
7.1.7	INMOVILIZACIÓN DE MICROCRISTALES DE Cu_2O EN UN SOPORTE SÓLIDO DE QUITOSANO	56
7.1.8	ENSAYOS PARA LA DETERMINACIÓN DE LA MÁXIMA CONCENTRACIÓN DE MICROCRISTALES SOPORTADOS EN POLVOS DE CTS.	57
7.1.9	CARACTERIZACIÓN DE LOS MCs SOPORTADOS EN POLVOS DE CTS (CTS/MCs) MEDIANTE FESEM	58
7.1.10	ENSAYOS DEL POTENCIAL CATALÍTICO DE LOS MATERIALES OBTENIDOS EN LA REACCIÓN DE SONOGASHIRA.	60
7.1.11	ENSAYOS DE LA ACTIVIDAD CATALÍTICA DE CTS-MCs/PCP EN REACCIONES DE ACOPLAMIENTO C—C ASISTIDA POR MICROONDAS.	67
7.1.12	ENSAYOS DE LA ACTIVIDAD CATALÍTICA DE CTS-MCs/PCP EN REACCIONES DE ACOPLAMIENTO C—C EN CALENTAMIENTO CONVENCIONAL.	73
7.1.13	ANÁLISIS DE CTS-MCs/PCP POSTERIOR A LA CATÁLISIS.	76
7.1.14	INMOVILIZACIÓN DE PALADIO EN CTS.	79
7.1.15	EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD CATALÍTICA DE LOS MICROCRISTALES DE ÓXIDO DE COBRE (I) EN ACOPLAMIENTO DE GLASER.	81
7.1.16	EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD CATALÍTICA DE LOS MICROCRISTALES DE ÓXIDO DE COBRE (I) EN REACCIONES TIPO ULLMANN	83
7.1.17	EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD CATALÍTICA DE LOS MICROCRISTALES DE ÓXIDO DE COBRE (I) EN LA REACCIÓN DE SONOGASHIRA.	85
7.1.18	EVALUACIÓN DEL POTENCIAL CATALÍTICO DE LOS MICROCRISTALES DE ÓXIDO DE COBRE (I) EN LA REACCIÓN DE SONOGASHIRA DEL ETINILESTRADIOL.	88
7.2	CONCLUSIONES DE LA EVALUACIÓN DE CATALIZADORES HETEROGÉNEOS PARA LA FORMACIÓN DE ENLACES C—C	90
7.3	PARTE 2: EVALUACIÓN DE CATALIZADORES HETEROGÉNEOS PARA LA SÍNTESIS DE BIMs	92
7.3.1	FABRICACIÓN DE HOJUELAS DE CTS-CuSO_4 Y SU CARACTERIZACIÓN A TRAVÉS DE FTIR	92
7.3.2	DETERMINACIÓN DE LOS LÍMITES DE DETECCIÓN Y CUANTIFICACIÓN	94
7.3.3	ANÁLISIS DE LA ACTIVIDAD CATALÍTICA DEL CATALIZADOR HETEROGÉNEO OBTENIDO	96
7.3.4	COMPARACIONES DEL USO DE DIFERENTES MATERIALES COMO CATALIZADOR EN LA SÍNTESIS DE BIMs	100
7.3.4.1	Empleo de SBA-15 funcionalizado con ácido sulfónico.	101

7.3.4.2	Empleo de $\text{Mn}/\text{Al}_2\text{O}_3$ y Mn/ZrO_2	102
7.3.4.3	Empleo de reactivos de Grignard	103
7.3.5	CAPACIDAD DE RECUPERACIÓN Y REUTILIZACIÓN DEL CATALIZADOR HETEROGÉNEO CTS- CuSO_4	104
7.3.6	ENSAYO PARA DETERMINAR EL DESPRENDIMIENTO DE CuSO_4 DEL CTS DURANTE LA CATÁLISIS	107
7.3.7	EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE CTS COMO SOPORTE PARA LA SAL METÁLICA	108
7.3.8	RAZONES POR LAS CUALES AUMENTA EL RENDIMIENTO CUANDO SE UTILIZA CuSO_4 SOPORTADO	110
7.3.9	SÍNTESIS DE MICROCRISTALES DE Cu_2O Y NANOPARTÍCULAS METÁLICAS DE Cu MEDIANTE REDUCCIÓN QUÍMICA DE CuSO_4	111
7.3.10	INMOVILIZACIÓN DE $\text{CuNPs}/\text{Cu}_2\text{OMCs}$ SOBRE POLVOS DE CTS	114
7.3.11	ANÁLISIS DEL POTENCIAL CATALÍTICO DEL MATERIAL CTS- $\text{CuNPs}/\text{Cu}_2\text{OMCs}$	115
7.3.12	CAPACIDAD DE RECUPERACIÓN Y REUTILIZACIÓN DEL CATALIZADOR HETEROGÉNEO CTS- $\text{CuNPs}/\text{Cu}_2\text{OMCs}$	117
7.3.13	LAVADOS DE LOS CATALIZADORES (CTS- CuSO_4 Y CTS- $\text{CuNPs}/\text{Cu}_2\text{OMCs}$) POSTERIOR A LA CATÁLISIS	119
7.3.14	ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD CATALÍTICA DEL CuSO_4 EN UN SOPORTE POROSO	121
7.4	CONCLUSIONES DE LA EVALUACIÓN DE CATALIZADORES HETEROGÉNEOS PARA LA SÍNTESIS DE BIMs	127
7.5	PERSPECTIVAS	129
8	BIBLIOGRAFÍA	130
9	APÉNDICE	139

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Los doce principios de la química verde.....	5
Figura 2. Composición química estructural del quitosano.	13
Figura 3. Estructura del complejo quelado de cobre con quitosano.....	13
Figura 4. Estrategias de inmovilización de metales en superficies sólidas. Basado en la referencia [47].	16
Figura 5. Espectros UV-Vis para los ensayos variando la concentración de ácido ascórbico.....	32
Figura 6. a) – c) Imágenes por FESEM de los microcristales obtenidos empleando 0.75 mL de ácido ascórbico. d) Histograma de distribución del tamaño de partícula.	33
Figura 7. a) – c) Morfología observada mediante FESEM de los microcristales obtenidos empleando 1 mL de ácido ascórbico. d) Histograma de distribución del tamaño de partícula.	34
Figura 8. a) – c) Morfología observada mediante FESEM de los microcristales obtenidos empleando 1.5 mL de ácido ascórbico. d) Histograma de distribución del tamaño de partícula.	35
Figura 9. Espectros UV-Vis para los ensayos empleando radiación ultrasónica.....	37
Figura 10. Morfología observada mediante FESEM de los microcristales obtenidos empleando 0.5 mL de ácido ascórbico bajo radiación ultrasónica.	38
Figura 11. Morfología observada mediante SEM de los microcristales obtenidos empleando 0.75 mL de ácido ascórbico bajo radiación ultrasónica.	39
Figura 12. Morfología observada mediante FESEM de los microcristales obtenidos empleando 1 mL de ácido ascórbico bajo radiación ultrasónica.	40
Figura 13. Morfología observada mediante SEM de los microcristales obtenidos empleando 1.5 mL de ácido ascórbico bajo radiación ultrasónica.	41
Figura 14. Espectro UV-Vis para los ensayos empleando radiación ultrasónica y con una concentración de la sal precursora de 0.5 M.....	42
Figura 15. Morfología observada mediante FESEM de los microcristales obtenidos empleando una solución 0.05 M de CuSO_4 y 0.5 mL de ácido ascórbico bajo radiación ultrasónica.....	43
Figura 16. Morfología observada mediante FESEM de los microcristales obtenidos empleando una solución 0.05 M de CuSO_4 y 0.75 mL de ácido ascórbico bajo radiación ultrasónica.....	44
Figura 17. Imágenes FESEM de los microcristales obtenidos empleando una solución 0.05 M de CuSO_4 y 1 mL de ácido ascórbico bajo radiación ultrasónica.	45
Figura 18. Imágenes FESEM de los microcristales de Cu_2O obtenidos empleando una solución 0.05 M de CuSO_4 y 1.5 mL de ácido ascórbico bajo radiación ultrasónica.	47
Figura 19. Imágenes FESEM de los microcristales obtenidos empleando una solución 0.05 M de CuSO_4 y 2 mL de ácido ascórbico bajo radiación ultrasónica.	48

Figura 20. Imágenes FESEM del producto de reacción empleando una solución 0.2 M de CuSO_4 y 1 mL de AA a 80° C.	49
Figura 21. Imágenes FESEM del producto de reacción empleando una solución 0.2 M de CuSO_4 y 1.5 mL de ácido ascórbico a 80° C.	50
Figura 22. Micrografías obtenidas mediante FESEM de los MCs a) y b) MCs antes de ser lavados en ultrasonido, c) y d) MCs después de los lavados con ultrasonido.	51
Figura 23. Espectro EDS de los microcristales antes de los lavados por ultrasonido.	52
Figura 24. Espectro EDS de los microcristales después de los lavados por ultrasonido.	52
Figura 25. Espectro de absorción UV-Vis correspondiente a los MCs obtenidos en suspensión.	53
Figura 26. Patrón de difracción de los materiales obtenidos a 80° C.	54
Figura 27. Difractograma perteneciente al material obtenido a 50° C en ultrasonido a partir de una concentración de 0.2 M de CuSO_4	55
Figura 28. Difractograma perteneciente al material obtenido a 50° C en ultrasonido a partir de una concentración de 0.05 M de CuSO_4	56
Figura 29. Polvo de CTS a) antes de la inmovilización de los microcristales de Cu_2O , b) después de la inmovilización de los microcristales de Cu_2O	57
Figura 30. Materiales obtenidos mediante la inmovilización de diferentes concentraciones de MCs/PCP en polvos de CTS.	58
Figura 31. Micrografías correspondientes al material CTS/MCs.	59
Figura 32. Mapeo elemental de cobre mediante FESEM.	59
Figura 33. Espectro de RMN de ^1H del producto 3 a 400 MHz en CDCl_3	61
Figura 34. Espectro de RMN de ^{13}C del producto 3 a 100 MHz en CDCl_3	61
Figura 35. Espectro de RMN de ^1H del producto del ensayo 6 a 400 MHz en CDCl_3	63
Figura 36. Espectro de RMN de ^{13}C del producto del ensayo 6 a 100 MHz en CDCl_3	63
Figura 37. Fotografía de la placa cromatográfica del crudo de reacción.	65
Figura 38. Espectro de RMN de ^1H perteneciente a la reacción del Esquema 3 a 400 MHz en CDCl_3	66
Figura 39. Espectro de RMN de ^{13}C del crudo de la reacción del Esquema 3 a 100 MHz en CDCl_3	66
Figura 40. Espectro de RMN de ^1H del producto 3 a 400 MHz en CDCl_3	68
Figura 41. Espectro de RMN de ^{13}C del producto 3 a 100 MHz en CDCl_3	68
Figura 42. Espectro de RMN de ^{13}C del crudo de reacción del Esquema 8 a 100 MHz en CDCl_3	75
Figura 43. Espectro de RMN de ^{13}C de la reacción cuando se emplean 10 mg de CTS-MCs 10 % a 100 MHz en CDCl_3	76
Figura 44. Microfotografías de CTS-MCs/PCP recuperado.	77
Figura 45. Mapeo elemental de cobre del catalizador recuperado.	77
Figura 46. Espectro EDS del material antes de ser empleado como catalizador.	78
Figura 47. Espectro EDS del catalizador recuperado.	78

Figura 48. Espectro FTIR comparativo de hojuelas de CTS puro y hojuelas cargadas con distintas concentraciones de CuSO_4 .	93
Figura 49. Curva de calibración.	94
Figura 50. a) Catalizador CTS- CuSO_4 con un 78.2 % en peso antes de ser empleado como catalizador. b) Mapeo elemental del catalizador CTS- CuSO_4 con un 78.2 % en peso después de ser utilizado en el primer ciclo de reacción. c) Morfología del catalizador CTS- CuSO_4 con un 78.2 % en peso después de ser utilizado como catalizador (ciclo 1). d) Mapeo elemental de la morfología del catalizador CTS- CuSO_4 con un 78.2 % en peso después del primer ciclo de reacción. e) Catalizador CTS- CuSO_4 con un 78.2 % en peso después de ser empleado como catalizador (Ciclo 5) f) Mapeo elemental de la morfología del catalizador CTS- CuSO_4 con un 78.2 % en peso después de cinco ciclos de catálisis/recuperación.	106
Figura 51. Gráfica obtenida de la evaluación de la liberación de CuSO_4 en diferentes disolventes.	107
Figura 52. Espectro UV-Vis obtenido de la evaluación de la efectividad del CTS como soporte para especies metálicas.	109
Figura 53. Seguimiento UV-Vis de la reducción química a diferentes concentraciones de CuSO_4 (después de 12 h de reacción).	111
Figura 54. Analisis FESEM de MCs de Cu_2O obtenidos de la reducción química a 80°C a partir de soluciones acuosas de CuSO_4 0.05 M, 0.1 M y 0.2 M a) 0.05, b) 0.1, c) 0.2 M CuSO_4 , y d) de la reducción química de la solución acuosa de CuSO_4 0.2 M a 100°C .	113
Figura 55. Patrones de difracción XRD de Cu_2OMCs obtenidos a partir de la solución acuosa de CuSO_4 0.2 M a a) 80°C y b) 100°C .	114
Figura 56. Imágenes FESEM de a) polvo de CTS, b) catalizador CTS- $\text{CuNPs}/\text{Cu}_2\text{OMCs}$, c) mapeo elemental de cobre de CTS- $\text{CuNPs}/\text{Cu}_2\text{OMCs}$, y d) patrón XRD de CTS- $\text{CuNPs}/\text{Cu}_2\text{OMCs}$.	115
Figura 57. a) Topología del catalizador y b) mapeo elemental del catalizador heterogéneo CTS- $\text{CuNPs}/\text{Cu}_2\text{OMCs}$ después de cinco ciclos de catálisis/recuperación.	118
Figura 58. Lavados del catalizador CTS- CuSO_4 tras el proceso de catálisis.	120
Figura 59. Lavados del catalizador CTS- Cu_2OMC tras el proceso de catálisis.	120
Figura 60. Imágenes de los materiales porosos inmovilizando CuSO_4 a) Estructura superficial del material, b) Análisis elemental de cobre. (Imágenes capturadas de la tesis doctoral Delgado-Rangel [135]).	122
Figura 61. Material poroso inmovilizando CuSO_4 usado como catalizador en la obtención de BIM, a) Previo a ser empleado como catalizador, b) Una vez recuperado del medio de reacción.	124
Figura 62. Microfotografías del material poroso a) antes y b) posterior a la recuperación del medio de reacción.	125
Figura 63. Análisis EDS y distribución elemental de cobre para el material poroso cargado con CuSO_4 .	125

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Datos obtenidos del acoplamiento Sonogashira con MCs/PCP variando parámetros experimentales.	62
Tabla 2. Resultados del acoplamiento con CTS-MCs/PCP a distintas condiciones experimentales.	64
Tabla 3. Ensayos de la reacción de acoplamiento C—C en microondas y empleando CTS-MCs/PCP 10 % como catalizador.	70
Tabla 4. Ensayos de la reacción de acoplamiento C—C en microondas y empleando CTS-MCs 20 % como catalizador.	70
Tabla 5. Condiciones de reacción con el empleo de diferentes bases en microondas.	71
Tabla 6. Parámetros experimentales evaluados con el empleo de DABCO como base.	72
Tabla 7. Condiciones de reacción asistidas por microondas modificadas para la reacción presentada en el Esquema 9.	82
Tabla 8. Ensayos realizados del acoplamiento Ullmann haciendo uso de ultrasonido.	84
Tabla 9. Ensayos realizados del acoplamiento Ullmann haciendo uso de microondas.	85
Tabla 10. Modificaciones en las condiciones de reacción para Sonogashira.	87
Tabla 11. Condiciones de reacción de Sonogashira empleando Etinilestradiol.	89
Tabla 12. Límites de detección y cuantificación.	96
Tabla 13. Optimización de los parámetros de reacción en la síntesis de BIMs.	97
Tabla 14. Sustrato carbonilo evaluado bajo condiciones experimentales estandarizadas para la obtención de BIMs utilizando el catalizador CTS-CuSO ₄ con un 78.2 % en peso.	98
Tabla 15. Análisis de recuperación y reutilización del catalizador CTS-CuSO ₄ con un 78.2 % en peso.	105
Tabla 16. Síntesis de los BIMs catalizada por CTS-CuNPs/Cu ₂ OMCs utilizando diferentes aldehídos.	116
Tabla 17. Potencial de recuperación/reutilización del catalizador CTS-CuNPs/Cu ₂ OMCs.	117

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Reacción de Sonogashira.	17
Esquema 2. Condiciones estándar para la reacción de Sonogashira.	60
Esquema 3. Reacción Sonogashira empleando MCs/PCP como catalizador.	62
Esquema 4. Reacción de formación de enlace C—C con el uso de MCs/PCP como catalizador.	64
Esquema 5. Condiciones ensayadas para la reacción de Sonogashira empleando microondas.	67
Esquema 6. Esquema de reacción para los ensayos realizados en microondas.	69
Esquema 7. Esquema de reacción con el empleo de calentamiento convencional.	73
Esquema 8. Esquema de reacción para el ensayo con CTS-MCs/PCP 10 % a menor tiempo de reacción.	74
Esquema 9. Reacción del homoacoplamiento Glaser.	82
Esquema 10. Acoplamiento Ullmann.	84
Esquema 11. Primer esquema de reacción Sonogashira evaluada.	86
Esquema 12. Reacción Sonogashira con la modificación de la materia prima y los posibles productos de reacción.	86
Esquema 13. Reacción de Sonogashira con el empleo del etinilestradiol.	88
Esquema 14. Esquema de reacción para la obtención del BIM 13.	96

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

%	Porcentaje
°	Grados
° C	Grados Celsius
μm	Micrómetros
1,2-DCE	1-2-Dicloroetano
AA	Ácido ascórbico
Abs	Absorbancia
Abs max	Absorbancia máxima
BIMs	Bis(indolil)metanos
cat	Catalizador
CCF	Cromatografía en Capa Fina
cm ⁻¹	Número de Onda
CTS	Quitosano
CTSA	Quitosano funcionalizado con ácido sulfónico
CTS- CuNPs/Cu ₂ OMCs	Quitosano funcionalizado con Nanopartículas cobre y Microcristales de óxido de cobre
CTS-CuSO ₄	Quitosano funcionalizado con sulfato de cobre
CuNPs	Nanopartículas de cobre
DABCO	Trietilendiamina
DCM	Diclorometano
DES	Disolventes Eutecticos Profundos
DMSO	Dimetilsulfóxido
EDS	Energía Dispersiva de Rayos X
FESEM	Microscopia Electrónica de Barrido por Emisión de Campo
FTIR	Espectroscopia de Infrarrojo por Transformada de Fourier
g/mol	gramos/mol
h	horas
Hz	Hertz
IUPAC	Unión Internacional de Química Pura y Aplicada
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
LaB6	hexaboruro de lantano
LD	Límite de Detección
LQ	Límite de Cuantificación
M	Molar
max	Máxima
MCs	Microcristales
MCs/PCP	Microcristales con una Morfología Pseudohexagonal Columnar Piramidal
MeOH	Metanol

mg	miligramos
MHz	Megahertz
min	minutos
mL	Mililitros
mm	Milímetros
MO	Microondas
nm	Nanometros
CuNPs	Nanopartículas de cobre
NR	No Reaciona
p/p	Relación Peso/Peso
p/v	Relación Peso/Volumen
PCP	Pseudohexanonal Columnar Piramidal
pH	Potencial de Hidrógeno
ppm	Partes por millón
R _f	Factor de retención
R _f -CCF	Factor de retención en Cromatografía en Capa Fina
RMN	Resonancia Magnetica Nuclear
SPR	Resonancia Plasmónica Superficial
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
UMSNH	Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo
UV-Vis	Ultravioleta visible
XRD	Difracción de Rayos X de Polvos
δ	Desplazamiento químico

FÓRMULAS QUÍMICAS Y ELEMENTOS

AcOEt	Acetato de Etilo
C ₄ H ₈ O	Tetrahidrofurano
Al ₂ O ₃	Óxido de aluminio
C	Carbono
C=O	Enlace doble Carbono Óxígeno
C—C	Enlace Carbono—Carbono
CDCl ₃	Cloroformo Deuterado
C—H	Enlace Carbono—Hidrógeno
CH ₂	Metileno
CH ₂ Cl ₂	Dicloro Metano
CH ₃ CN	Acetonitrilo
CH ₃ OH	Metanol
C—N	Enlace Carbono—Nitrógeno
C—O	Enlace Carbono—Oxígeno
C—O—C	Enlace Carbono—Oxígeno-Carbono
C—S	Enlace Carbono—Azufre
Cu	Cobre
Cu(3,4-tmtppa) ₄	Interacción de una ftalocianina y dos tetrapiridinoporfirazinas
Cu ₂ O	Óxido de cobre (I)
CuO	Óxido de cobre (II)
CuSO ₄	Sulfato de cobre (II)
CuSO ₄ •5H ₂ O	Sulfato de cobre (II) pentahidratado
Et ₃ N	Trietilamina
Ga ₂ O ₃	Óxido de galio
H	Hidrógeno
H ₂ O	Agua
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrógeno
iPr ₂ NH	Isopropilamina
K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
KOH	Hidróxido de potasio
N	Notrógeno
NaCl	Cloruro de sodio
N—H	Enlace Nitrógeno-Hidrógeno
NH ₂	Amino
OH	Hidroxilo

Pd	Paladio
Pd/Cu	Paladio y Cobre
PdCl ₂	Cloruro de paladio (II)
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	Dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II)
SiO ₂	Óxido de silicio (IV)

1 INTRODUCCIÓN

La creciente necesidad de adoptar procedimientos químicos más sostenibles ha impulsado el desarrollo y la implementación de la "Química Verde", un enfoque que promueve la mejora de los procesos químicos para proteger al medio ambiente. Este enfoque se rige por 12 principios fundamentales, entre los cuales destacan la creación de los procesos más eficientes, la optimización del uso de átomos y la minimización o eliminación de residuos peligrosos y sustancias contaminantes [1]. Las metodologías actuales deben centrarse en encontrar soluciones para reducir la producción de residuos contaminantes y fomentar la obtención de productos más sostenibles y respetuosos con el medio ambiente.

Dentro de los principios de la química verde, la catálisis, se presenta como una de las soluciones más prometedoras para mejorar la eficiencia de los procesos químicos [2]. El uso de catalizadores permite el desarrollo de sistemas más eficientes y la obtención de productos complejos, como medicamentos, polímeros y pinturas, de manera eficiente y respetuosa con el medio ambiente. Por tanto, diseñar catalizadores que no sólo sean eficientes, sino también económicos, reutilizables y con un menor impacto ambiental es crucial.

Los catalizadores metálicos, destacan por su versatilidad, siendo empleados en una amplia variedad de reacciones químicas en diferentes áreas. Entre estos, el cobre es de particular interés debido a su bajo costo, su excelente capacidad de conducción eléctrica y su bien conocida actividad catalítica en diversas reacciones de síntesis [3]. Actualmente, el uso de micro y nanoestructuras de cobre ha mejorado significativamente su actividad catalítica, aprovechando características fisicoquímicas únicas de estas estructuras, especialmente su área superficial aumentada. Entre estas estructuras se incluyen los micro y nanocristales con configuraciones definidas, las cuales se han sintetizado mediante diversas metodologías [4].

En particular, el uso de materiales a escala nanométrica como catalizadores ha suscitado un gran interés en la comunidad científica, ya que presentan una alta relación área superficial/volumen; característica altamente deseable en catalizadores. La actividad catalítica del cobre en su forma nanométrica ha sido investigada en una variedad de reacciones, como la formación de enlaces C—C y C—N [5], y reacciones de oxidación selectiva [6]. Aunado a esto, debido a su versatilidad química relacionada a los distintos estados de oxidación, el cobre como catalizador puede promover específicamente la catálisis de ciertos procesos; tal es el ejemplo, del cobre (I), eficaz en la hidroboración de cetonas y aldehídos [7], en fotocicloaddiciones [8] y en reacciones de Sonogashira [9], mientras que, el cobre (II) ha demostrado ser un catalizador

de alta eficiencia en la síntesis de bis(indolil) metanos (BIMs) [10], [11] y en la oxidación del agua [12].

Dentro de estas reacciones, la reacción de Sonogashira es considerada un pilar esencial dentro del campo de la síntesis de compuestos orgánicos, ya que se ha convertido en el método principal para la preparación de eninos conjugados y arilalquinos. Estos compuestos son precursores clave para una amplia variedad de productos naturales, farmacéuticos y materiales orgánicos. Esta reacción permite la obtención de compuestos biológicamente activos, por ejemplo, los eninos utilizados como sonda fluorescente análoga al forboxazol [13], [14]. Además, facilita la producción de alquinilcetonas conjugadas, que son intermediarios valiosos en la síntesis de heterociclos y moléculas utilizadas en la construcción de bencenos polisustituidos [15]. Sin embargo, las metodologías generalmente descritas, aunque eficaces, suelen requerir temperaturas altas. Además, la incorporación de sales metálicas en la mezcla de reacción no solo es poco deseable desde el punto de vista ambiental, sino que también dificulta la recuperación del reactivo.

Como alternativa, se ha propuesto el desarrollo de acoplamientos en ausencia de metales, utilizando fosfanos voluminosos como posibles especies catalíticas [15]. Sin embargo, estos fosfanos no son tan eficientes debido a su tendencia a formar complejos con el paladio, los cuales presentan baja o nula reactividad. Esto puede resultar en tiempos de reacción prolongados o consumo parcial de la materia prima. Debido a esto, el estudio de este tipo de reacciones empleando nuevos catalizadores, sigue siendo de gran interés, dada la amplia variedad de compuestos que se pueden obtener y sus diversas aplicaciones.

Por su parte, la síntesis de BIMs destaca por facilitar la obtención de compuestos de gran interés por sus bioactividades, incluyendo propiedades anticancerígenas, antimicrobianas y antibacterianas, y su aplicación como sensores colorimétricos [16]. Los BIMs se obtienen comúnmente mediante reacciones de indol con diversos aldehídos, utilizando una amplia gama de catalizadores. Estos pueden incluir ácidos convencionales, ácidos de Lewis, líquidos iónicos, sales, nanopartículas o complejos metálicos. Cada uno de estos catalizadores ofrece características particulares que favorecen diferentes condiciones de reacción. Por ejemplo, los ácidos de Lewis suelen promover reacciones más rápidas y selectivas, mientras que los líquidos iónicos pueden actuar como solventes y catalizadores en una sola fase, lo que facilita la separación del producto final [17].

Si bien estos métodos presentan diversas ventajas, como la obtención de BIMs con altos rendimientos y su compatibilidad con una amplia gama de grupos funcionales, lo que permite la incorporación de diferentes sustituyentes y extiende el rango de sustituciones posibles, también presentan algunos inconvenientes. Entre estos se incluyen la necesidad de utilizar mezclas complejas de disolventes, lo que puede complicar la purificación de los productos obtenidos. Además, algunos métodos pueden generar productos insolubles que dificultan la

separación y aislamiento del compuesto deseado. Otro de los desafíos es la obtención de los catalizadores, que a menudo requiere procesos largos y complicados, lo que aumenta los costos y el tiempo de síntesis [17].

Por otro lado, a pesar de que el uso de catalizadores de cobre mejora la efectividad de los sistemas, su recuperación de los medios de reacción resulta extremadamente complicada, lo que puede llevar a la generación de desechos altamente contaminantes y tóxicos. Para abordar estos problemas, se ha planteado como alternativa la inmovilización de los catalizadores en soportes sólidos. Este enfoque reduce la generación de residuos, facilita la recuperación de los catalizadores y permite su reutilización en múltiples ciclos de reacción [11].

Un soporte catalítico es una sustancia con una gran superficie específica que, en general, tiene baja actividad en los medios de reacción. Su principal objetivo es incrementar el área superficial expuesta de los catalizadores y hacer más sencilla su recuperación. Recientemente, se han investigado diversos materiales que funcionan como soportes para catalizadores a base de cobre. Entre los más comunes se encuentran los óxidos de otros metales, como Ga_2O_3 y Al_2O_3 . Así mismo el SiO_2 , metaloide que combina propiedades de metales y no metales, valorado especialmente por su estabilidad y capacidad de ser empleado con esta finalidad.[18].

En vista de que la química verde fomenta el uso de materias primas renovables, los materiales poliméricos como soportes catalíticos destacan como materiales inertes, de bajo costo y con una gran diversidad química. Además, sus grupos funcionales están distribuidos de manera homogénea a lo largo de sus cadenas, lo que facilita el anclaje de otras especies en su estructura. También, debido a su versatilidad, los materiales poliméricos pueden procesarse para obtener diversas formas estructurales y escalas.

El quitosano (CTS) es un biopolímero con características altamente atractivas para su uso como soporte de especies metálicas con potencial catalítico. Diversos estudios han investigado las interacciones del CTS con metales, atribuyéndolas a la interacción de los grupos funcionales amino ($-\text{NH}_2$) e hidroxilo ($-\text{OH}$) del quitosano con los iones metálicos a través un mecanismo de quelación [19].

Aunado a esto, el CTS es uno de los biopolímeros más comunes en la naturaleza. Ha sido ampliamente estudiado debido a sus propiedades no tóxicas, biocompatibles, biodegradables y bioadhesivas. Además, puede procesarse en diversas formas estructurales, como hojuelas, esponjas, fibras, microesferas e hidrogeles [20]. De manera adicional, se ha descrito que, al reducir las dimensiones de los materiales, se incrementa su relación área superficial/volumen, se puede aumentar su porosidad y, en consecuencia, es posible potenciar su actividad catalítica [11].

Por lo anteriormente expuesto, la presente investigación presenta el desarrollo de catalizadores heterogéneos mediante la inmovilización de materiales a base de cobre

procesado a diferentes escalas y/o morfologías en un soporte sólido de CTS. El soporte basado en CTS se produce en diversas formas y dimensiones para optimizar el potencial catalítico del cobre. Se evalúa cómo las características de los materiales afectan la actividad catalítica en reacciones de formación de enlaces C—C, tales como la reacción de Sonogashira, un proceso esencial en la síntesis de compuestos biológicamente activos. Esta reacción generalmente requiere el uso de dos catalizadores metálicos, por lo que resulta ventajoso explorar la posibilidad de emplear catalizadores compuestos, lo que permitiría reducir la necesidad de utilizar más de un metal.

Además de las reacciones de formación de enlaces C—C, se explora la capacidad del cobre para actuar como catalizador en la síntesis BIMs. Dada la relevancia de los BIMs en la industria farmacéutica y natural, la investigación de nuevos catalizadores heterogéneos para su síntesis, como los basados en cobre y CTS, es fundamental. En este contexto, el estudio de la efectividad de estos catalizadores en la síntesis de estos productos y su capacidad para retener y recuperar los metales será clave para avanzar hacia métodos más sostenibles y menos contaminantes en la química orgánica.

2 ANTECEDENTES

2.1 Química verde

Se entiende por química verde “el diseño de productos y procesos químicos para reducir o eliminar el uso y generación de sustancias peligrosas”, dicha definición fue formulada a comienzos de los años noventa. En 1998, Paul Anastas y John Warner introdujeron 12 principios (Figura 1) que guían este enfoque, con el fin de alcanzar objetivos de sustentabilidad aplicables a diversos sectores, incluidos los campos químico, cosmético, electrónico, farmacéutico, entre otros. Basados en estos principios, es posible reducir el riesgo y minimizar el impacto ambiental al diseñar productos y procesos más seguros y sostenibles, lo cual sigue representando un reto en la actualidad [2].

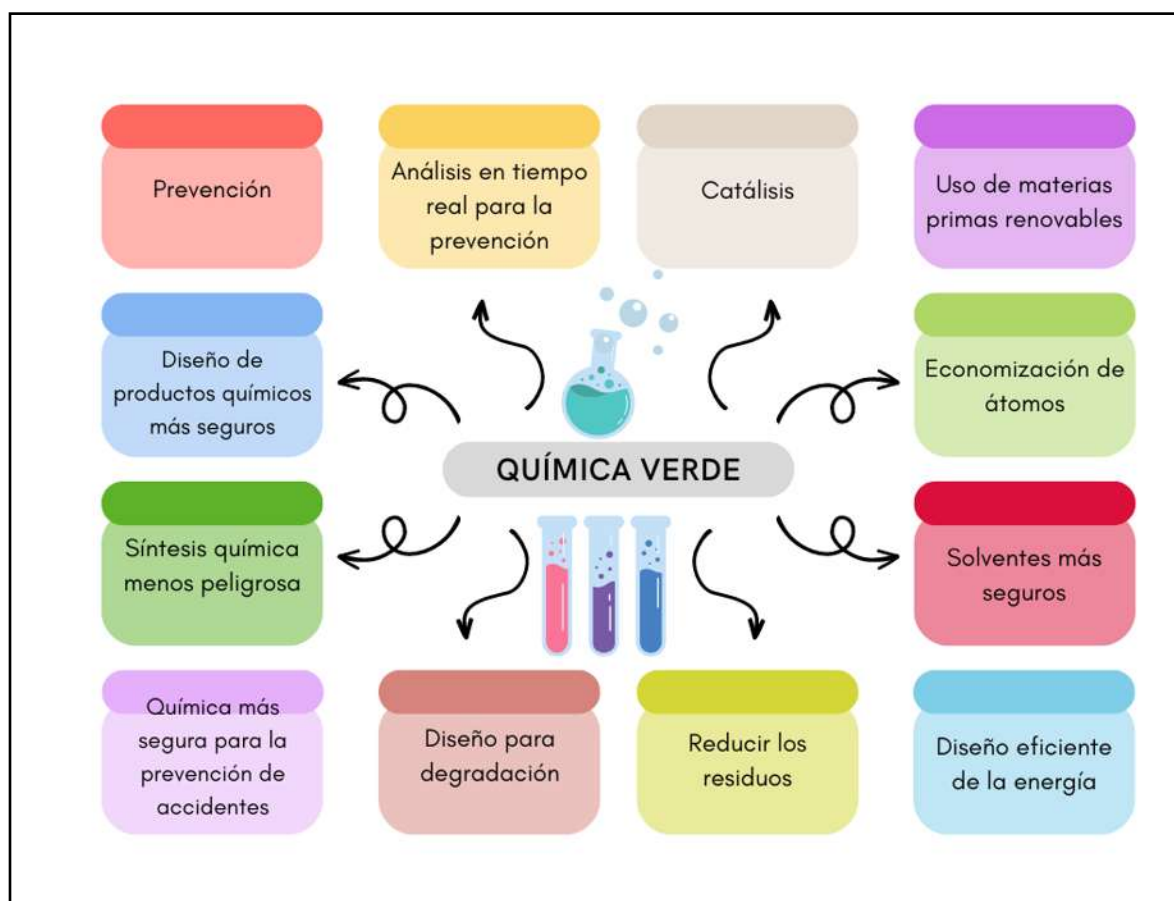


Figura 1. Los doce principios de la química verde.

El desarrollo sostenible busca alcanzar objetivos sociales, económicos y ambientales, y la química desempeña un rol fundamental en la preservación y mejora de la calidad del medio ambiente. Uno de los principales desafíos a los cuales se enfrenta es desarrollar nuevos productos y procesos que cumplan con los beneficios económicos y ambientales necesarios en la actualidad. Esto incluye reducir el consumo de insumos y energía en su producción, minimizar o eliminar la generación de sustancias químicas nocivas, y maximizar el uso de recursos renovables. Además, es fundamental diseñar materiales que favorezcan el reciclaje y reutilización de los productos, contribuyendo así a un enfoque más sostenible en la química.

Dado que la Química Verde promueve el empleo de catalizadores como uno de sus doce principios, así como el desarrollo de sustancias químicas y procesos con un enfoque menos peligroso y más sostenible, lo cual puede lograrse teniendo como herramienta la catálisis; es así que esta se convierte en uno de los principios clave de la química verde, ya que permite prevenir la contaminación química desde la formación de productos. Este enfoque abre nuevas posibilidades para la producción sostenible tanto de sustancias existentes como de nuevas estructuras químicas.

2.2 Catálisis

El desafío actual de la química en los procesos de síntesis consiste en conseguir de manera integral la completa formación de una molécula o producto deseado, así como desarrollar procesos basados en el uso de energías renovables. Por ello, la química y la catálisis desempeñan un rol fundamental para cumplir con estos objetivos.

En muchos casos, la producción de residuos está asociada con el uso tradicional de una gran cantidad de reactivos estequiométricos. La catálisis favorece la eficiencia de una reacción al reducir la energía necesaria por los reactivos estequiométricos, lo que conlleva un menor consumo de materia prima y, por ende, la producción de menos residuos.

Según la IUPAC, la *catálisis*, es el proceso en el cual un material que no forma parte de la estequiometría denominado catalizador, altera la velocidad de una reacción química sin ser alterado o consumido en el proceso. Esta definición, conlleva que el catalizador permanece sin cambio y permitiría su reutilización en futuras reacciones. No obstante, lograr esto en la práctica resulta muy complicado.

La catálisis se encuentra en numerosos protocolos, que abarcan desde la investigación científica en laboratorios hasta procesos industriales. La producción de una amplia gama de productos, como medicamentos, sustancias químicas puras, polímeros, fibras, combustibles, pinturas entre muchos elementos esenciales, no sería factible sin la utilización de catalizadores.

En el pasado, la investigación en catálisis se centraba en mejorar la actividad catalítica y la selectividad, sin prestar demasiada atención a la recuperación y reutilización del catalizador. Sin embargo, con el desarrollo de la química verde, estos aspectos se han vuelto fundamentales, impulsados por las estrictas demandas ecológicas y económicas para desarrollar procesos sostenibles [21]. La creciente necesidad de procesos químicos más eficientes para la conversión de la materia ha dado lugar a que la catálisis sea vista como una tecnología clave para cumplir los objetivos establecidos por la química verde.

Dentro de la catálisis, existe una división clásica, que clasifica a los catalizadores en homogéneos y heterogéneos según la fase en que se presentan. Un catalizador homogéneo es aquel que está en la misma fase que los reactivos, y su principal ventaja es que todos sus sitios catalíticos son accesibles para los reactantes, lo que resulta en altas selectividades, mejores rendimientos y una mayor facilidad para optimizar los sistemas catalíticos [22]. En contraste, muchos sistemas catalíticos homogéneos no se han comercializado debido a la dificultad para separar el catalizador del producto de reacción final.

Por su parte, los catalizadores heterogéneos pueden ofrecer algunas características presentes en catalizadores homogéneos. Estos catalizadores se encuentran en una fase diferente a la de los reactivos y, generalmente, presentan actividades, selectividades y velocidades de reacción significativamente más bajas que sus homólogos homogéneos; debido a su estructura más compleja, que dificulta la manipulación sintética por factores estéricos y de difusión relacionados con su porosidad. A pesar de estas limitaciones, su mayor estabilidad, la facilidad de separación del medio de reacción y la posibilidad de ser reutilizados son las principales ventajas que hacen a los catalizadores heterogéneos una primera elección en los procesos químicos [21].

Por lo tanto, existe una clara necesidad de desarrollar nuevos enfoques que integren la catálisis homogénea y heterogénea. Para abordar este desafío, se han diseñado técnicas que implican la inmovilización de un material con potencial catalítico sobre un soporte insoluble de elevada área superficial. Este proceso de heterogenización permite transformar un catalizador homogéneo en uno heterogéneo, facilitando su recuperación y reutilización, así como su separación cuantitativa del medio de reacción. La heterogenización no solo mejora la eficiencia del proceso, sino que también contribuye a un manejo más sostenible de los catalizadores en diversas aplicaciones [23].

2.2.1 Catalizadores metálicos

Los metales son comuntemnete empleados como catalizadores en química orgánica, específicamente aprovechando diversas formas químicas de las especies metálicas, como el metal elemental, sales, nanopartículas o compuestos organometálicos. Para diseñar un sistema catalítico efectivo, es fundamental considerar los siguientes aspectos:

1. Costos de los metales y el ligando.
2. Condiciones y duración de la reacción.
3. Reutilización del catalizador y prevención de la acumulación de impurezas del producto debido a metales o ligandos [24].

Los complejos de metales de transición son catalizadores homogéneos altamente eficientes para diversas reacciones en fase líquida. Sin embargo, su baja estabilidad, alto costo y la dificultad para recuperarlos del medio de reacción limitan su implementación en procesos químicos e industriales.

Los complejos de metales de transición se utilizan comúnmente como catalizadores en una amplia variedad de reacciones de síntesis. Por ejemplo, la formación de enlaces C—N [25], [26], C—O [26] y C—S [26] catalizadas con cobre ha demostrado ser eficiente y de gran precisión. Así mismo, transformaciones clave en química orgánica, como la reacción de Reformatsky [27], la ciclopropanación de Simmons-Smith [28] o el acoplamiento de Negishi [29], dependen del uso de cantidades estequiométricas de compuestos organometálicos de zinc. En los últimos años, el zinc ha ganado relevancia como catalizador en síntesis orgánica [30].

El uso de metales preciosos, frecuentemenete combinados con ligandos de difícil síntesis resulta en sistemas más eficaces que los que emplean metales de uso más común, e incluso permite obtener productos que de otro modo serían imposibles de sintetizar. Sin embargo, la mayoría de estos metales y ligandos resultan, altamente contaminantes y peligrosos para la salud. Además, el elevado costo de estos catalizadores, junto con la necesidad de desarrollar procesos más respetuosos con el medio ambiente, hace imprescindible buscar sistemas en los que el catalizador permita su recuperación de la mezcla de reacción. El procedimiento más simple para tal fin, implica colocar la especie activa (metal y/o ligando) sobre un soporte sólido que pueda separarse del crudo de reacción a través de filtración u otro procedimiento simple [31].

La inmovilización de especies activas en soportes sólidos ha emergido como una estrategia prometedora para abordar estos problemas, resultando en la creación de catalizadores híbridos reutilizables que cumplen con importantes objetivos de la química verde. Se ha avanzado de manera significativa en el diseño y el análisis de la actividad catalítica de

catalizadores híbridos reciclables, que están basados en complejos orgánicos que soportan un metal [32].

Los iones metálicos se fijan de forma eficiente a diversos materiales mediante interacciones no covalentes. Este enfoque, conocido como heterogeneización de catalizadores homogéneos [23], presenta varios beneficios, entre los que se destacan:

1. No es necesario modificar químicamente ni del soporte ni del catalizador, lo que a menudo es requerido mediante en técnica de enlace químico covalente.
2. Se pueden emplear catalizadores cuya actividad y selectividad ya estén bien definidas.
3. Los procesos para anclar los iones metálicos son sencillos.
4. Se minimizan los problemas asociados con la carga de metales.
5. La caracterización de los sitios activos del catalizador es simple.
6. El diseño de nuevos catalizadores se vuelve más sencillo.

Los rendimientos de la heterogeneización pueden variar significativamente según el método de inmovilización y el tipo de soporte utilizado. Por tanto, es crucial entender factores favorables y desfavorables relacionados con los materiales de soporte.

La aplicación de los materiales de este tipo puede verse afectada o restringida debido a su inestabilidad, a causa de:

1. La degradación térmica de los centros activos, ya que diversos materiales, como ciertas arcillas, son susceptibles a descomponerse a temperaturas medias.
2. La interacción de los sitios catalíticos con la atmósfera, lo que podría traducirse a una rápida adsorción de oxígeno y a la formación de especies que carecen de actividad catalítica.
3. La pérdida de regiones activas durante el proceso, lo que puede contaminar la mezcla de compuestos orgánicos y dificultar la reutilización de la especie catalítica [33].

Por lo tanto, el diseño de catalizadores soportados que preserven la actividad de los catalizadores y permita, al mismo tiempo, su recuperación y la reutilización, ha representado un gran desafío para la comunidad científica y es una tarea de gran relevancia económica y ambiental; especialmente cuando se emplean complejos de metales pesados homogéneos que son costosos y/o tóxicos. Este reto científico implica tanto el desarrollo de nuevos materiales con gran área superficial, como el diseño de estrategias para la funcionalización de soportes y complejos metálicos que faciliten su uso en diversas metodologías de síntesis química.

2.2.2 Catalizadores de Cobre

Como se ha mencionado, el cobre es un catalizador de gran relevancia, conocido por su capacidad catalítica en diversas reacciones de síntesis. En estos procesos, el estado de oxidación del cobre juega un papel crucial.

Se han descrito metodologías en las que se utilizan especies de cobre (II) para la obtención de bis(indolil)metanos (BIMs), logrando buenos rendimientos [11], [34]. Entre los materiales a base de cobre con actividad catalítica, se destacan aquellos materiales en forma de micro y nanocristales [4], [35] basados principalmente en especies de cobre (I). Además, se han reportado morfologías específicas de estos compuestos, las cuales han sido empleados como fotocatalizadores [36].

De igual manera, se han descrito diversas metodologías para la fabricación de nanopartículas de CuO las cuales exhiben actividad catalítica en reacciones que forman enlaces C—C y C—N [5] así como en reacciones de oxidación selectiva [12].

Pese a la eficacia de los materiales mencionados como catalizadores, su manejo y recuperación pueden resultar complicados debido a sus dimensiones. Para abordar esta cuestión, se propone su inmovilización en soportes sólidos. La elección de un soporte adecuado es crucial, ya que debe de interferir en el proceso catalítico. Por tanto, conocer y analizar los materiales apropiados para esta finalidad es fundamental.

2.3 Soportes

Existen numerosos materiales que pueden emplearse como soportes catalíticos. Entre ellos, los sólidos inorgánicos son ampliamente empleados para la producción catalizadores híbridos para una amplia variedad de reacciones. De particular interés son los sólidos porosos, como sílices mesoporosas, el carbón activado, las arcillas y las zeolitas, ya que su estructura porosa puede mejorar la estabilidad del complejo inmovilizado al aislar los sitios activos.

Las propiedades estructurales de los materiales utilizados como soportes es permitir la unión o fijación del agente catalítico al sólido; lo que otorga características químicas y físicas exclusivas al material híbrido final. El proceso de anclaje puede lograrse mediante la interacción covalente de las moléculas o a través de adsorción sencilla; no obstante, el anclaje covalente es robusto para resistir las condiciones exigentes de reacción, lo que permite la reutilización del catalizador en múltiples ocasiones.

Para que un material sea adecuado como soporte de especies catalíticas, preferentemente debe de cumplir con las siguientes características [37]:

1. Ser inerte y económico.
2. Tener la capacidad de soportar un gran número de especies catalíticas con dispersión eficiente que resulta en un área superficial elevada.
3. Posibilitar el acceso de los reactivos deseados hacia el sitio catalítico.
4. Permitir la recuperación de manera cuantitativa del crudo de reacción.
5. Ser sostenible desde el punto de vista medio ambiental.

La idea principal de soportar reactivos con potencial catalítico sobre materiales es mantener la actividad catalítica y hacerlos insolubles en los medios de reacción para su recuperación. Sin embargo, una desventaja es que, en el caso más favorable, solo el material utilizado como soporte podría recuperarse y reutilizarse.

La inmovilización de materiales a base de cobre principalmente sobre: Ga_2O_3 , SiO_2 , y Al_2O_3 , puede provocar la oxidación de otros compuestos, contaminando los productos finales, disminuir la eficiencia o selectividad catalítica en diferentes condiciones reactivas, y producir sustancias tóxicas bajo condiciones de reacción extremas [38].

En este sentido, los polímeros aportan beneficios excepcionales en comparación con materiales inorgánicos empleados como soportes, gracias a su versatilidad para ser procesados y su posible aplicación en diversas áreas. Permiten el uso de materiales inactivos para la incorporación de grupos funcionales que pueden desempeñarse como puntos de inmovilización para distintas moléculas orgánicas, en aplicaciones de interés biológico y en otras disciplinas.

Los polímeros pueden actuar en calidad de adhesivos y soportes para catalizadores, participando en diversos procesos químicos sin degradarse, lo que permite su reutilización, y los convierte en una alternativa sostenible. Son materiales más accesibles, muchos de ellos biodegradables y biocompatibles, y tienen la capacidad de formar diversos sistemas macromoleculares de complejos con una rica funcionalidad química.

2.3.1 Soportes poliméricos

Los polímeros ofrecen ventajas significativas sobre otros materiales, ya que muchos tienen una distribución extensa en el ámbito natural, presentan facilidad de síntesis y biodegradabilidad, gran versatilidad y pueden ser funcionalizados. Además, cuentan con buenas

propiedades mecánicas, lo que los convierte en una elección interesante para su uso como soportes. La gran variedad de polímeros disponibles ofrece múltiples posibilidades para este uso, y cada uno presenta características únicas. Por tanto, seleccionar el polímero más adecuado como soporte es crucial.

Factores como la estabilidad, el área superficial, la porosidad y la dispersión de los sitios activos pueden afectar críticamente la actividad catalítica del reactivo soportado. El objetivo general consiste en alcanzar una dispersión máxima para optimizar la actividad por cada unidad relacionada de área de soporte. También es fundamental asegurar que el reactivo se fije al soporte de manera efectiva, evitando su pérdida durante las reacciones o procesos de separación, así como garantizar la estabilidad del catalizador a largo plazo [32].

Estos materiales son inertes, económicos y presentan una gran homogeneidad química. Su ventaja radica en la presencia de grupos funcionales distribuidos a lo largo de la cadena polimérica, lo que facilita el anclaje de diversas especies. Además, su insolubilidad en la mayoría de los disolventes orgánicos permite su recuperación mediante procesos físicos simples, como la filtración o centrifugación. Estas propiedades los hacen opciones idóneas para fijar diferentes especies con actividad catalítica.

Se han descrito diversas metodologías para la inmovilización de especies en soportes, que incluyen la adsorción, encapsulación, anclaje mediante enlaces covalentes e interacciones electrostática [38]. En particular, la obtención de poliestireno en forma de perlas soportando Pd(II) ha resultado un efectivo catalizador en reacciones de acoplamiento cruzado, logrando buenos rendimientos y siendo reutilizable [39]. No obstante, su síntesis requiere la ejecución de múltiples pasos, que incluyen el uso de diferentes disolventes, como DMSO, MeOH, CH₂Cl₂, CH₃CN y THF a temperaturas que oscilan entre 40° C y 100° C, con un tiempo de producción aproximado de una semana [40].

2.4 Quitosano

El quitosano (CTS), un polisacárido catiónico no tóxico, biocompatible y biodegradable, es un polímero muy atractivo para actuar como soporte (Figura 2). Su fácil procesabilidad permite la obtención de diversas estructuras, que van desde esponjas y fibras hasta microesferas e hidrogeles, adecuados para diversas aplicaciones [41].

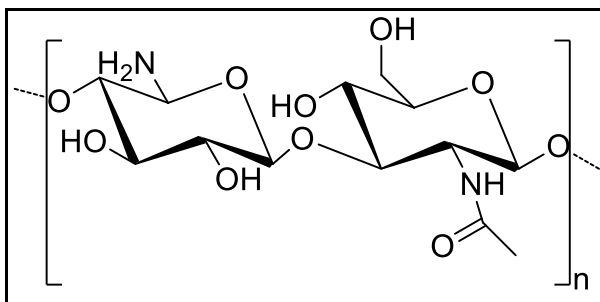


Figura 2. Composición química estructural del quitosano.

El grupo amino presente en el CTS es altamente reactivo frente a iones metálicos, debido a que los átomos de nitrógeno poseen pares de electrones libres que tienen la capacidad de capturar iones metálicos cargados positivamente, especialmente iones de metales pesados y multivalentes, como hierro, plomo, mercurio, zinc, cobre y uranio. De este modo, los grupos amino desempeñan un papel clave en la captura de cationes metálicos a través de un proceso de quelación (Figura 3) [42]. En condiciones de pH menores a 6.1, el CTS forma un complejo con cobre (Figura 3), donde el cobre se enlaza con dos átomos de oxígeno y dos de nitrógeno, adoptando una geometría tetraédrica [43].

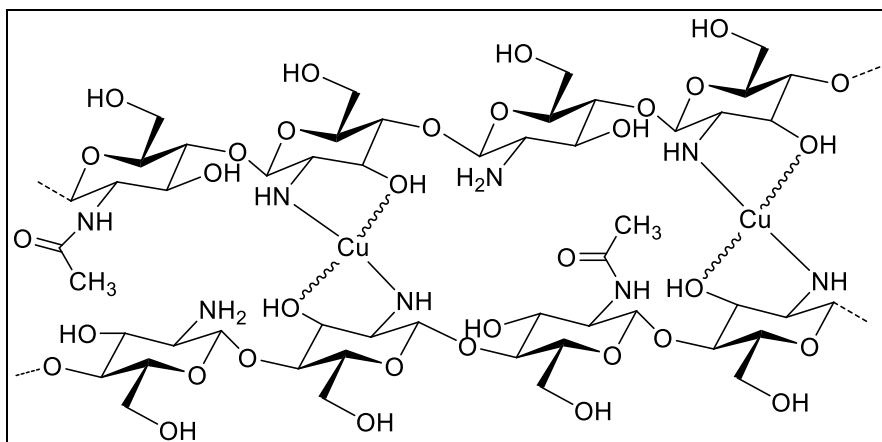


Figura 3. Estructura del complejo quelado de cobre con quitosano.

Las interacciones de iones metálicos con el CTS pueden aprovecharse para descontaminación de efluentes o para la recuperación de metales valiosos [44]. Además, permiten la innovación en materiales y procesos que involucran la carga de CTS con el metal, como los materiales absorbentes y catalizadores soportados en CTS [11]. Esto es especialmente

relevante dada la versatilidad de este polímero y su facilidad de procesamiento para la obtención de diferentes estructuras a escala macro y nanométrica.

Las características de los polímeros utilizados como soportes de especies catalíticas pueden mejorarse significativamente mediante la generación de estructuras nanométricas. Estas estructuras poseen una alta relación área superficial/volumen, lo que es altamente deseable en el desarrollo de soportes para catálisis. Por tanto, el procesamiento del CTS para la obtener un soporte con estructura nanométrica, junto con el posterior anclaje de sales metálicas, puede dar lugar a la generación de un catalizador heterogéneo con un gran potencial.

En investigaciones actuales, se ha analizado el empleo de CTS como estabilizador de especies metálicas, centrándose especialmente en nanopartículas de cobre. Estas nanopartículas son altamente relevantes en diversas aplicaciones debido a sus propiedades catalíticas y antimicrobianas. De hecho, también se han realizado estudios que evalúan su capacidad antimicrobiana, lo que las hace aún más atractivas para aplicaciones en distintos campos [45].

Las interacciones de los grupos hidroxilo y amino pertenecientes al CTS desempeñan un papel crucial al prevenir la agregación de las nanopartículas, lo que garantiza su estabilidad y eficacia en diversas condiciones [46].

Sin embargo, a pesar de estos avances en la estabilización, aún se ha explorado poco la inclusión de estos complejos en aplicaciones prácticas, como su uso como catalizadores en la síntesis química. Investigar y desarrollar métodos que integren especies de cobre estabilizadas por quitosano en procesos catalíticos podría abrir nuevas oportunidades en la optimización de reacciones químicas, mejorando la eficiencia y sostenibilidad de los procesos sintéticos.

2.5 Inmovilización de catalizadores metálicos

La inmovilización de catalizadores metálicos en soportes sólidos es una estrategia clave en la química catalítica moderna que busca optimizar la sostenibilidad y eficiencia de procesos químicos. Esta técnica permite la estabilización de los catalizadores, facilitando su separación y reutilización, lo que resulta en una disminución de costos y en la reducción de residuos tóxicos generados durante las reacciones.

Los catalizadores metálicos son conocidos por su alta actividad y selectividad en un rango amplio de reacciones, incluyendo acoplamientos, oxidaciones y reducciones. Sin embargo, su uso en estado libre puede llevar a problemas como la aglomeración, la pérdida de actividad y la

dificultad en la recuperación. La inmovilización en soportes sólidos proporciona una solución a estos desafíos, permitiendo que los catalizadores mantengan su actividad mientras se minimizan las pérdidas.

Los soportes utilizados pueden ser de naturaleza inorgánica, como sílices, zeolitas y carbón activado, o de origen orgánico, como polímeros y biopolímeros. La elección del soporte es crucial, ya que debe proporcionar una alta área superficial, estabilidad química y la capacidad de interactuar favorablemente con el catalizador.

Los métodos de inmovilización son variados y se pueden dividir según la forma establecida de interacción entre el soporte y la especie catalítica en las siguientes categorías: (Figura 4) [47].

1. **Enlace covalente:** Implica la creación de enlaces químicos fuertes entre el catalizador y el soporte, proporcionando una elevada resistencia del sistema y minimizando la pérdida del catalizador durante el proceso. Sin embargo, requiere condiciones de reacción específicas para evitar la degradación del catalizador.
2. **Adsorción física:** Las fuerzas de Van der Waals o las interacciones hidrofóbicas permiten que las especies catalíticas se adhieran a la superficie del soporte. Aunque es un proceso relativamente sencillo, la estabilidad del catalizador puede ser menor en comparación con el anclaje covalente.
3. **Interacción electrostática o no covalente:** Se basa en las fuerzas electrostáticas entre el soporte y el catalizador. Es útil para la inmovilización de especies cargadas, pero puede ser menos robusta ante condiciones adversas.
4. **Atrapamiento:** Consiste en envolver el catalizador dentro de una matriz polimérica o sólida. El atrapamiento puede ofrecer una protección adicional al catalizador, pero puede limitar el acceso de los reactivos al sitio activo.

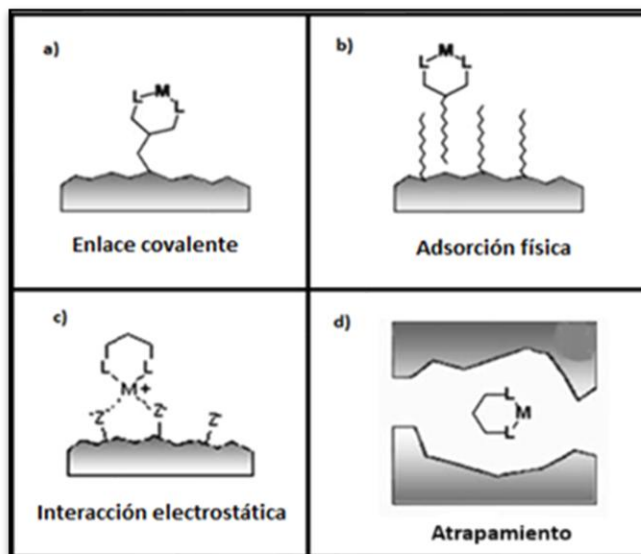


Figura 4. Estrategias de inmovilización de metales en superficies sólidas. Basado en la referencia [47].

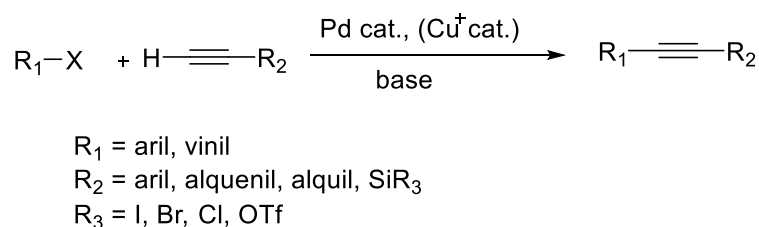
Recientemente, ha surgido una técnica novedosa de anclaje que se basa en la inmovilización de complejos metálicos a polímeros, típicamente porosos [48]. Este enfoque combina la alta área superficial y la porosidad de los polímeros con la actividad catalítica de los metales, lo que permite una mayor difusión de los reactivos y una mejora en la eficiencia catalítica. La porosidad del polímero no solo facilita la disponibilidad de los sitios activos del catalizador a los reactivos, sino que también contribuye a la estabilidad del sistema, minimizando la pérdida de la actividad catalítica durante el proceso de reacción.

Además, estos sistemas pueden ser diseñados para ser biodegradables y más sostenibles, alineándose con las tendencias actuales hacia la química verde. A pesar de la inclusión del cobre como catalizador, la utilización de polímeros naturales o sintéticos que puedan degradarse en condiciones ambientales adecuadas sigue siendo posible, lo que permite reducir la huella ecológica de los procesos catalíticos sin comprometer la efectividad del material [11].

La flexibilidad en la funcionalización de los polímeros también permite el ajuste de sus propiedades para aplicaciones específicas, como la selección de grupos funcionales que optimizan la interacción con diferentes metales, mejorando aún más la actividad catalítica [11]. En este contexto, el desarrollo de catalizadores soportados en polímeros porosos se proyecta como una alternativa con gran potencial de estudio, con el potencial de revolucionar diversas aplicaciones en la síntesis orgánica, la transformación de productos químicos y la mitigación de contaminantes ambientales.

2.6 Reacción de Sonogashira

Existe una amplia variedad de reacciones en las que se puede examinar la eficiencia de catalizadores metálicos; sin embargo, la reacción de Sonogashira que consiste en un acoplamiento cruzado que involucra la reacción de un haluro de arilo o vinilo con un acetileno, catalizada por un metal de transición, comúnmente cobre (I) en combinación con una base, es un método especialmente valorado en la síntesis orgánica, ya que permite la formación de arilalquinos y eninos conjugados, que son precursores importantes en la elaboración de productos derivados de la naturaleza, materiales farmacéuticos y compuestos con aplicaciones en ciencia de los materiales [15].



Esquema 1. Reacción de Sonogashira.

Esta reacción, típicamente se lleva a cabo bajo condiciones suaves, lo que la hace atractiva para la síntesis de compuestos sensibles. Además, la versatilidad de los haluros utilizados y la posibilidad de emplear diversos acetilenos amplían las aplicaciones de esta reacción en la química orgánica. Adicionalmente, se ha observado que el cobre (I) acelera significativamente el proceso, permitiendo obtener buenos rendimientos bajo estas condiciones. Este efecto se relaciona con el acoplamiento entre el cobre y los haluros de fenilo o vinilo [15].

El mecanismo de la reacción implica la formación de un intermediario de acetiluro de cobre, que se genera a partir de la reacción de cobre (I) con el acetileno [49]. Este intermediario luego reacciona con el haluro de arilo o vinilo para formar el producto acilo.

A pesar de sus ventajas, la reacción de Sonogashira presenta varios desafíos, como la generación de subproductos indeseables y la necesidad de eliminar reactivos contaminantes. La adición de sales de cobre como catalizadores en estas reacciones puede incluir un reactivo contaminante de difícil recuperación en la mezcla de reacción. Además, la formación de acetiluros de cobre in situ bajo las condiciones experimentales a menudo conduce a la formación de productos generados por el acoplamiento del alquino terminal con sí mismo, conocido como acoplamiento de Glaser, en conjunto con el producto principal generado tras la

exposición a agentes oxidantes o al aire [49]. Sin embargo, el diseño de catalizadores más selectivos y eficientes, como los soportados en quitosano, podría abordar estos problemas y mejorar la sostenibilidad de la reacción.

Recientemente, ha aumentado el interés en la búsqueda de mejores catalizadores y condiciones de reacción más convenientes para ser aplicados en esta reacción, ya que esta reacción permite la obtención de compuestos interesantes y prometedores.

En literatura reciente, se ha reportado el uso de catalizadores alternativos, que incluyen diversas formas de metales [50] y la exploración de diferentes metales en las reacciones [51]. Además, se destaca la aplicación de catalizadores de cobre en soportes sólidos [52], los cuales permiten obtener sistemas igualmente eficientes, pero que ofrecen ventajas adicionales, como la fácil recuperación de los catalizadores y la disminución de la formación de residuos.

2.7 Síntesis de bis(indolil)metanos

Además de la evaluación de los catalizadores heterogéneos basados en diferentes especies de cobre y CTS en la reacción de Sonogashira, su análisis en la preparación de derivados del indol es especialmente relevante, ya que el anillo indólico ha sido identificado como una estructura "privilegiada", presente en más de 300 compuestos naturales aislados y en 40 agentes medicinales con diversas acciones terapéuticas [53].

Existen diversos compuestos que incluyen el indol en su estructura. Entre ellos se encuentran los distintos tipos de dímeros de indol, como los bisindoles unidos por el anillo pirrólico, los conectados por el anillo bencénico, los indolocarbazoles, las indolilindolinas y, finalmente, BIMs [54].

La obtención y preparación de éstos, ha generado una alta relevancia por a sus propiedades biológicas y su utilidad en el diseño de fármacos. Se ha reportado que algunas de sus formas oxidadas pueden ser empleadas como sensores colorimétricos [55]. Muchos de estos compuestos se han sido extraídos de esponjas tanto terrestres como marinas. Los bis(indolil) metanos poseen diversas aplicaciones en diversos campos como en ciencias de materiales, agroquímica y farmacéutica, y se ha reportado que algunos BIMs pueden promover el metabolismo de los estrógenos, lo que sugiere su potencial aplicación para prevenir cáncer de mama [56].

Por su versatilidad en actividad y su presencia en la naturaleza, la síntesis de bis(indolil)metanos es de considerable importancia. Sin embargo, realizar su preparación en condiciones de reacción ambientalmente responsables y con alta eficiencia sigue siendo un desafío crucial. Para alcanzar esta finalidad, se han reportado diversas metodologías en las que se emplea como catalizador al cobre. Entre ellas, se destaca la síntesis de BIMs mediante la

reacción de hidroindolación de aril alquinos terminales, que produce rendimientos moderados [57].

También el cobre se ha utilizado como catalizador en forma de $\text{Cu}(\text{3,4-tmtppa})_4$ en agua para la síntesis de BIMs, un sistema efectivo y reutilizable, aunque costoso debido a la complejidad en su síntesis [58]. Además, se ha mencionado el uso de un complejo constituido por una base de Schiff y $\text{Cu}(\text{II})$, que actúa como un catalizador efectivo utilizando etanol como disolvente para la síntesis de BIMs en rendimientos moderados [59].

El desarrollo de catalizadores que faciliten la obtención de BIMs con elevados rendimientos, utilizando una estrategia verde y que permita la recuperación y reutilización del catalizador en varios ciclos de catálisis, es una tarea compleja. En este contexto, en el presente capítulo se explora la fabricación de un catalizador heterogéneo formado por distintas especies de cobre inmovilizadas en CTS en forma de hojuelas y monolito poroso. Este catalizador es estudiado en la obtención de BIMs, promoviendo una síntesis más eficiente, con elevados rendimientos de reacción y el empleo de disolventes verdes cuando son necesarios. Además, se comprueba que el catalizador es recuperable y reutilizable en varios ciclos de reacción.

En este sentido, dado que en nuestro equipo de trabajo es de gran interés la investigación en torno al desarrollo de catalizadores poliméricos novedosos, durante la realización de esta tesis se fabricaron, caracterizaron y analizaron diferentes catalizadores heterogéneos de cobre inmovilizados en CTS. Específicamente los catalizadores conteniendo sulfato de cobre (CTS-CuSO_4) y nanopartículas de cobre con microcristales óxido de cobre I ($\text{CuNPs/Cu}_2\text{OMCs}$), demostraron ser eficientes y reutilizables para la obtención de BIMs [11], por consiguiente este proyecto también contempla su potencial aplicación y análisis como catalizadores en reacciones de acoplamiento de Sonogashira, Glaser y Ullman, así como el estudio del potencial catalítico de los diferentes catalizadores heterogéneos generados durante el desarrollo de esta investigación basados en la combinación cobre/CTS en este tipo de acoplamientos; lo anterior considerando la posibilidad de obtener la heterogeneización de un catalizador, por medio de la reducción de una sal de cobre para generar especies de cobre (I), así como en la creación de un soporte de CTS con gran área superficial, una propiedad altamente deseable en los soportes catalíticos. Incentivados también por la búsqueda de reducir la cantidad mínima requerida de catalizador, favoreciendo una mayor interacción entre los reactivos y el centro catalítico, lo que a su vez puede potenciar la capacidad catalítica del material. Además, estos catalizadores pueden ser fácilmente recuperables del medio de reacción, lo que facilita su reutilización, abordando uno de los puntos claves de la química verde al disminuir la generación de residuos tóxicos y contaminantes.

3 JUSTIFICACIÓN

El uso de catalizadores metálicos en reacciones de síntesis orgánica ha revolucionado el campo de la química, permitiendo la formación eficiente de enlaces C—C y la obtención de compuestos complejos con aplicaciones en farmacología, materiales avanzados y química fina. Sin embargo, uno de los mayores desafíos asociados con el empleo de estos catalizadores es su recuperación del medio de reacción, lo que frecuentemente genera residuos contaminantes que afectan la sostenibilidad del proceso. La incorporación de catalizadores metálicos en superficies sólidas ha surgido como una alternativa eficaz para mitigar este problema, ya que permite una recuperación más eficiente, facilitando su reutilización y reduciendo la generación de residuos.

A pesar de los avances en este campo, las alternativas como el uso de acoplamiento en ausencia de metales o la utilización de especies catalíticas no metálicas, suelen ser menos eficientes. Estas metodologías pueden dar lugar a la formación de especies no deseadas, lo que resulta en rendimientos bajos, tiempos de reacción más largos y una conversión parcial de los reactivos. Por ello, la búsqueda de nuevos enfoques que permitan mejorar la eficiencia de los procesos catalíticos es esencial.

En este contexto, se plantea la obtención de varios catalizadores heterogéneos basados en cobre, inmovilizado diferentes especies de cobre en estructuras de quitosano (CTS), con potencial catalítico en reacciones de formación de enlaces C—C, tales como las reacciones de Sonogashira, Glaser y Ullmann, así como para la obtención de BIMs. Los polímeros insolubles en medio acuoso, como el CTS, presentan una ventaja significativa al permitir la realización de reacciones en fase sólida, manteniendo al mismo tiempo las propiedades catalíticas de los materiales. Esta característica permite no solo una recuperación eficiente del catalizador, sino también la reducción de la cantidad de reactivos y la generación de residuos, lo que contribuye a una química más limpia y sostenible.

El CTS, un biopolímero natural, destaca por su biodegradabilidad, bajo costo, alta capacidad de quelación de metales y naturaleza no tóxica. Estas propiedades hacen que el CTS sea un soporte ideal para especies catalíticas metálicas, como el cobre [60]. Además, su capacidad para ser procesado en diferentes formas, incluyendo nanoestructuras, permite optimizar la relación área superficial/volumen, lo que mejora el contacto entre el catalizador y los reactivos, favoreciendo una mayor eficiencia en las reacciones. Esto es especialmente relevante en procesos catalíticos donde se requieren altas tasas de conversión y rendimientos elevados.

Dentro de las aplicaciones específicas de estos catalizadores heterogéneos, las reacciones de formación de enlaces C—C es una de las más relevantes, ya que permite la obtención de estructuras orgánicas complejas, que son de gran interés en la química sintética y la industria farmacéutica. Esta reacción suele requerir el uso de co-catalizadores de cobre (I), y se ha

demostrado que los micro y nanocristales de Cu_2O son efectivos como catalizadores. Por tanto, el uso de estos materiales inmovilizados en CTS tiene el potencial de mejorar la eficiencia de la reacción, reduciendo la cantidad de cobre necesaria sin comprometer el rendimiento a lo largo de múltiples ciclos de catálisis.

Además, la síntesis de BIMs, compuestos importantes en la preparación de fármacos heterocíclicos, tradicionalmente se ha realizado con metales como bismuto o molibdeno y ácidos de Lewis, empleando reactivos tóxicos y costosos. El uso de cobre como catalizador, inmovilizado en CTS, ofrece una alternativa más económica, eficiente y sostenible. A través de este enfoque, no solo se mejora la eficiencia de la reacción, sino que también se facilita la recuperación del catalizador, promoviendo una síntesis más limpia y alineada con los principios de la química verde.

Por lo tanto, el desarrollo de estos catalizadores heterogéneos para la realización de reacciones de acoplamiento C—C y la síntesis de BIMs representa una estrategia innovadora en la química orgánica. Este enfoque no solo tiene el potencial de optimizar la eficiencia de las reacciones, sino que también contribuye a la sostenibilidad del proceso, minimizando los residuos y mejorando la recuperación del catalizador. En consecuencia, este estudio se alinea con los principios de sostenibilidad y química verde, impulsando la creación de procesos más eficientes y menos contaminantes en la síntesis orgánica.

4 HIPÓTESIS

El CTS, debido a su destacada capacidad quelante para interactuar con iones metálicos, puede ser utilizado eficazmente como soporte para la inmovilización de especies de cobre, tales como CuSO_4 y microcristales de Cu_2O , facilitando la fabricación de catalizadores heterogéneos. Esta interacción permitirá una distribución uniforme de los compuestos catalíticos sobre el soporte, lo que mejorará tanto la estabilidad como la actividad catalítica en condiciones suaves de reacción.

La estructura del CTS y su capacidad para ser procesado en diversas formas nanoestructuradas incrementará aún más el área superficial del soporte, promoviendo un contacto más efectivo entre las especies reactivas y el catalizador, lo que favorecerá una mayor eficiencia en las reacciones y reducirá el tiempo de reacción.

La implementación de estos catalizadores heterogéneos permitirá una mejora significativa en la eficiencia de la reacción Sonogashira y la síntesis BIMs, compuestos de gran relevancia farmacológica, proporcionando un procedimiento más eficiente, económico y respetuoso con el medio ambiente. La optimización del rendimiento de la reacción y la reducción de las cantidades de reactivos y solventes utilizados también contribuirán a un proceso más ecológico, minimizando la huella ambiental asociada con las reacciones de síntesis orgánica.

Este enfoque innovador no solo facilitará la obtención de estructuras orgánicas complejas de manera más rápida y eficiente, sino que también ampliará las posibilidades de aplicar esta metodología en otras reacciones de acoplamiento C—C, consolidando su utilidad en la química sintética moderna.

5 OBJETIVO GENERAL

- Fabricar catalizadores heterogéneos a través de la inmovilización de distintas especies de cobre en soportes de CTS con diferentes características, con el fin de evaluar su eficiencia catalítica, y la facilidad de recuperación y reutilización en reacciones de Sonogashira y en la obtención de BIMs.

5.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Obtención de especies de cobre (I) en forma de microcristales.
- Establecer condiciones óptimas para la fabricación de microcristales de Cu_2O , asegurando la homogeneidad de sus morfologías.
- Cargar en el CTS en forma de hojuelas a las diferentes especies de cobre a ser analizadas; microcristales de Cu_2O y CuSO_4 .
- Establecer las condiciones ideales para la producción de estructuras definidas de CTS, enfocándose en maximizar su área superficial, utilizando análisis estructural mediante Microscopia Electrónica de Barrido por Emisión de Campo (FESEM).
- Determinar las mejores condiciones para la inmovilización de microcristales de Cu_2O y CuSO_4 en las estructuras de CTS, garantizando un soporte efectivo del catalizador.
- Analizar la actividad catalítica de todos los materiales obtenidos en reacciones de Sonogashira, analizando su rendimiento y selectividad.
- Analizar la eficacia catalítica de los materiales resultantes en la obtención de BIMs.
- Estandarizar las condiciones de reacción y determinar la cantidad mínima requerida de catalizador necesaria para lograr una síntesis eficiente.
- Comparar las propiedades estructurales y catalíticas de los materiales fabricados.
- Analizar el potencial de recuperación y reutilización de cada uno de los materiales obtenidos en diferentes ciclos de reacción, elevando su estabilidad y eficacia a lo largo del tiempo.

6 MATERIALES Y METODOLOGÍA

6.1 Disolventes

- ♦ 1,2-Dicloroetano Sigma-Aldrich® con un peso molecular de 98.96 g/mol de grado reactivo.
- ♦ Acetato de Etilo Sigma-Aldrich® con un peso molecular de 88.11 g/mol de grado reactivo.
- ♦ Acetona Sigma-Aldrich® con un peso molecular de 58.08 g/mol de grado reactivo.
- ♦ Acetonitrilo Sigma-Aldrich® con un peso molecular de 41.05 g/mol de grado reactivo.
- ♦ Agua destilada J.T. Baker con un peso molecular de 18 g/mol de grado reactivo.
- ♦ Diclorometano Sigma-Aldrich® con un peso molecular de 84.93 g/mol de grado reactivo.
- ♦ Hexano Sigma-Aldrich® con un peso molecular de 86.18 g/mol de grado reactivo.
- ♦ Metanol J.T. Baker de fórmula CH_3OH con un peso molecular de 32.04 g/mol de grado reactivo.
- ♦ Tolueno Sigma-Aldrich® de fórmula $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$ y un peso molecular de 92.14 g/mol de grado reactivo.
- ♦ Tetrahidrofurano Sigma-Aldrich® con fórmula molecular $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$ con un peso molecular de 72.11 g/mol de grado reactivo. Para asegurar su pureza y eficacia en los experimentos, el THF fue secado en el laboratorio [61] para la completa remoción del agua presente en el disolvente, eliminando la humedad y otros posibles contaminantes.

6.2 Reactivos

Todos los reactivos utilizados en las reacciones de formación de enlaces C—C y síntesis de BIMs fueron adquiridos a través de la reconocida casa comercial Sigma-Aldrich, conocida por su alta calidad y pureza en productos químicos. Esta elección asegura la confiabilidad de los resultados experimentales, dado que los reactivos utilizados son fundamentales para la eficiencia y selectividad de la reacción. Entre los reactivos principales se incluyen los haluros de alquilo y acetiluros, que son esenciales para llevar a cabo el acoplamiento cruzado, así como los reactivos, benzaldehído, 2,4,6-trimetoxibenzaldehído, 2,6-dimetoxibenzaldehído, furfural, piperonal, 4-nitrobenzaldehído, anisalaldehído, cinamalaldehído, acetaldehído, pentanal, formaldehído, tereftalaldehído, bromobenzaldehído, isatina y 4-trimetilsilenilbenzalaldehído empleados para la obtención de BIMs. Además, se garantizó el almacenamiento adecuado y la

manipulación segura de estos compuestos, siguiendo las pautas de seguridad establecidas, para minimizar riesgos durante su uso en el laboratorio [62].

6.3 Suspensión de CTS

Se preparó una suspensión a una concentración de 5 % p/v en agua destilada, utilizando quitosano de Sigma-Aldrich® con un grado de desacetilación de 75-85 % y peso molecular medio. Este proceso se realizó con agitación magnética constante durante un periodo de 24 h, asegurando de esta manera una disolución uniforme del CTS.

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

Se preparó una solución acuosa de 20 mL de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ de Sigma-Aldrich® con un peso molecular de 249.69 g/mol, a diferentes concentraciones molares y porcentuales p/v. Durante el proceso, se agitó la mezcla de manera continua hasta lograr la completa disolución del $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, garantizando así la homogeneidad de la solución. La preparación de soluciones con diferentes concentraciones permite evaluar el efecto de la cantidad de cobre en la obtención de los microcristales.

6.5 Preparación de las hojuelas CTS y $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (CTS- CuSO_4)

Después de suspender el CTS en agua destilada, como se detalla en el apartado 1.7.3; se añadieron 5 mL de la solución acuosa de CuSO_4 . La mezcla se mantuvo en agitación magnética durante aproximadamente 24 h, tiempo necesario para permitir la completa interacción entre el CTS y CuSO_4 , lo que se evidenció por la desaparición de la coloración característica del CuSO_4 en fase acuosa de la suspensión. A continuación, se realizó la evaporación del líquido en estufa a 60° C hasta alcanzar la sequedad total. Este proceso resultó en la obtención de un polvo de color azul que indica la presencia de especies de cobre interaccionadas con el quitosano, lo cual es crucial para las aplicaciones catalíticas posteriores. Estas muestras fueron etiquetadas como CTS- CuSO_4 , lo que indica que contienen una solución de sulfato de cobre (CuSO_4) en su composición. Esta etiqueta se utilizó para identificar las muestras dentro de un proceso de análisis o experimentación relacionado con la caracterización de materiales o reacciones químicas específicas en las que el sulfato de cobre desempeña una función importante.

6.6 Preparación de los microcristales de Cu_2O en solución acuosa

6.6.1 Solución de ácido ascórbico

Usando ácido ascórbico de Sigma-Aldrich® con un peso molecular de 176.12 g/mol, se preparó una solución de 2 mL a una concentración del 10 % p/v. Durante la preparación, se agitó hasta lograr la completa disolución del ácido ascórbico. Esta disolución fue empleada como agente reductor para la síntesis de microcristales de Cu_2O .

6.6.2 Reducción de CuSO_4 para la obtención de microcristales de Cu_2O

Para la preparación de los microcristales de Cu_2O , se realizaron tres ensayos utilizando 4 mL de las disoluciones con distintas concentraciones molares de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$. Estas soluciones se sometieron durante 30 min a agitación magnética a 80° C en un baño de arena. Al cabo de 30 min, se añadió lentamente 0.5 mL de la solución de ácido ascórbico descrita en el apartado 1.7.5, el cual actuó como agente reductor. La reacción continuó durante 12 h bajo las condiciones iniciales, con agitación enérgica y constante, para asegurar una reducción completa.

Al finalizar el tiempo de reacción, las soluciones fueron dejadas en reposo a temperatura ambiental para permitir la sedimentación del precipitado. Posteriormente, se separó el precipitado del sobrenadante. El precipitado, que contenía los materiales que se consideraban relevantes fueron lavados con agua destilada varias veces para eliminar los residuos principales. Luego, se sometió a varios lavados mediante baño de ultrasonido, con el fin de eliminar impurezas y remantes del agente reductor de la superficie del material, lo que favoreció la limpieza en alto grado del precipitado. Finalmente, en intervalos de 10 min se colocaron en estufa a 50° C hasta lograr que el polvo obtenido quede completamente seco.

6.7 Preparación de las hojuelas de CTS soportando a los microcristales de Cu_2O (CTS-MC)

Una vez suspendido el CTS en agua destilada tal como se menciona en la sección 1.7.3; 180 mg de los microcristales de Cu_2O fueron adicionados, que se han obtenido a partir de una

concentración de 0.2 M de CuSO_4 . Esta adición permitió alcanzar una concentración de 19.5 % p/p del metal soportado en el CTS, formando un soporte sólido en forma de hojuelas. La mezcla se agitó magnéticamente durante aproximadamente 24 h para asegurar una dispersión uniforme de los microcristales en el polímero.

Una vez completado este tiempo, se procedió a evaporar el líquido a 60° C en estufa hasta lograr la sequedad total. Este proceso resultó en la obtención un polvo de coloración marrón, que indica la incorporación efectiva de los microcristales de Cu_2O en la estructura del CTS. El soporte de CuNPs/ Cu_2OMCs para la obtención de los catalizadores heterogéneos CTS-CuNPs/ Cu_2OMCs se preparó utilizando la metodología previamente descrita para el soporte de CuSO_4 , adaptando las condiciones experimentales necesarias para incorporar nanopartículas de cobre (CuNPs) y los MCs de óxido de cobre (Cu_2O) sobre la estructura de polímero.

6.8 Reacciones de formación de enlaces C—C

Para analizar la actividad catalítica de los materiales fabricados, se realizó el acoplamiento Sonogashira. Este proceso consistió en la reacción del yodobenceno (**1**) con el fenilacetileno (**2**) en presencia de catalizadores metálicos, diferentes bases orgánicas y la variación de disolventes orgánicos, lo que resulta en la formación de difenilacetileno. Esta reacción es particularmente relevante en la química orgánica, ya que permite la formación de enlaces carbono-carbono C—C de manera eficiente.

Además, se analizó la variación de algunas de las materias primas utilizadas en el experimento, con el fin de evaluar el impacto en la acción del catalizador. La elección de las bases y disolventes también es crítica, ya que pueden influir en la velocidad de la reacción y en la selectividad del producto final. Este enfoque integral permite identificar las condiciones óptimas que maximizan la acción catalítica del material empleado como catalizador y proporciona un entendimiento más claro de los mecanismos involucrados en el acoplamiento.

Es importante mencionar que el acoplamiento Sonogashira no es el único método para la formación de enlaces C—C. Existen otras reacciones significativas, como el acoplamiento Glaser, que también fue ensayado en este estudio. En este caso, se hizo reaccionar al fenilacetileno (**1**), en presencia de diferentes bases orgánicas, variando las condiciones de reacción y utilizando los catalizadores metálicos fabricados previamente. Este enfoque permite la formación de dímeros de acetileno, lo que hace más el análisis de la actividad catalítica de los materiales.

El acoplamiento Ullmann, es otro método conocido en la formación de enlaces C—C, que se utiliza para la unión de haluros aromáticos con metales, generando compuestos bi-

aromáticos. En este estudio, se llevaron a cabo experimentos utilizando al yodobenceno (**3**) en presencia de una base orgánica. Así mismo, se realizó la variación del disolvente empleado, así como diversas pruebas bajo diferentes condiciones de reacción, incluyendo la modificación de tiempo de reacción y temperatura.

De igual manera, se exploró el uso de procedimientos alternativos, como la aplicación de ultrasonido, con el objetivo de favorecer la formación de los productos deseados.

La comparación de los resultados obtenidos en los acoplamientos Sonogashira, Glaser y Ullmann proporciona una visión integral sobre la efectividad de los catalizadores y la versatilidad de los métodos de acoplamiento en la síntesis orgánica.

6.9 Identificación y Nombres de los Catalizadores

Con el fin de garantizar una identificación precisa y clara de los materiales utilizados como catalizadores en este estudio, se asignaron etiquetas específicas a cada uno de ellos. Este sistema de etiquetado no solo facilita su referencia a lo largo del trabajo, sino que también asegura la consistencia en la documentación y análisis de los mismos. A continuación, se presentan las etiquetas asignadas, seguidas de una descripción detallada de las características de cada material, incluyendo su composición, propiedades relevantes y cualquier otra información que permita diferenciar y comprender su papel dentro del contexto experimental.

- **MCs/PCP:** Se refiere a los microcristales de Cu_2O obtenidos mediante la reducción de una disolución 0.05 M de CuSO_4 , adicionando 1.5 mL de ácido ascórbico (10 % p/v) en tratamiento por ultrasonido a 50° C durante 30 min. Los cuales presentan una morfología Pseudo hexagonal Columnar Piramidal (PCP).
- **CTS-MCs/PCP 10 %:** Material que consiste en microcristales Cu_2O (con una estructura cristalina pseudo hexagonal columnar piramidal, PCP) al 10 % p/p, inmovilizados en hojuelas de CTS.
- **CTS-MCs/PCP 20 %:** Material que consiste en microcristales Cu_2O (con una estructura cristalina pseudo hexagonal columnar piramidal, PCP) al 20 % p/p, inmovilizados en hojuelas de CTS.
- **CTS- CuSO_4 :** Combinación en la que CuSO_4 al 78.2 % p/p se encuentra inmovilizado en hojuelas de CTS.
- **CTS-CuNPs/ Cu_2OMCs :** La inmovilización del material CuNPs/ Cu_2OMCs sobre el polvo de CTS empleando una concentración del 78.2 % en peso.

6.10 Síntesis de BIMs

Se añadieron 100 mg de indol **11** (2 equivalentes), 1 equivalente de los respectivos sustratos carbonílicos y 10 mg de CTS/CuSO₄ 19.5 % en un matraz balón de 20 mL equipado con agitación magnética. La reacción se realizó a 80° C con una duración de 24 h con constante agitación. Al finalizar, el producto crudo de la reacción se disolvió en DCM y se filtró a través de algodón para separar el catalizador. Posteriormente, el disolvente se eliminó por evaporación hasta sequedad y el crudo de reacción fue purificado por medio de cromatografía en columna usando mezclas de hexano y/o AcOEt como fase móvil, lo que permitió la obtención de los BIMs.

6.11 Microscopia Electrónica de Barrido por Emisión de Campo (FESEM)

La morfología de los materiales obtenidos fue analizada en un Microscopio Electrónico de Barrido de Emisión de Campo (FESEM) Joel JSM-7600F, equipado con un filamento LaB6, en el del Instituto de Investigaciones Metalúrgicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo (UMSNH). Para el análisis, las muestras no fueron sometidas al proceso de metalizado con cobre, lo que garantiza que el cobre presente en ellas proviene exclusivamente de la metodología de fabricación de los materiales. Esto permite una evaluación más precisa de la morfología y distribución del cobre en la superficie del soporte. Con esta técnica se obtiene información detallada sobre la estructura superficial, el tamaño y la homogeneidad de la distribución del metal. Estos aspectos son fundamentales para valorar el potencial de los materiales en aplicaciones catalíticas, ya que la eficacia de los catalizadores está estrechamente relacionada con la disponibilidad de sitios activos y la forma en como interaccionan los reactivos con la superficie.

6.12 Espectroscopia de absorción UV-Vis

Se obtuvieron los espectros de absorbancia utilizando un espectrofotómetro de absorción UV-Vis modelo Génesis 10S, mediante el software VISIONlite™ de ThermoScientific lo cual se empleo para la verificación de la fabricación de los microcristales de Cu₂O. Como blanco, se utilizó agua destilada J. T. Baker, con un peso molecular 18 g/mol y de grado reactivo, asegurando la pureza de las mediciones. Las disoluciones resultantes de cada reacción para la preparación de microcristales de Cu₂O se evaluaron con el apoyo de una celda de cuarzo, lo que minimiza la interferencia en las lecturas.

6.13 Difracción de Rayos X de Polvos (XRD)

Los difractogramas se obtuvieron utilizando un Sistema de Difracción de Rayos X modelo D8 ADAVANCE DAVINCI reconocido por su alta precisión y sensibilidad en aplicaciones diversas de difracción y dispersión de rayos X. Una característica destacada de este equipo es su capacidad para determinar las posiciones de los picos, con una precisión de hasta $\leq 0.01^\circ 2\theta$, garantizada por su alineación basada en el material de referencia estándar NIST SRM 1976c. Este equipo resulta esencial para el análisis de la estructura cristalina de los materiales, ya que permite determinar las fases presentes y evaluar la pureza de los microcristales de Cu_2O . Los datos obtenidos proporcionan información crucial sobre la disposición atómica y las características estructurales.

6.14 Cromatografía

El monitoreo de las reacciones se realizó por medio de cromatografía en capa fina (CCF), empleando cromatoplasmas de 4 cm $\times$ 3 cm con sílica gel de 0.2 mm de espesor, soportadas en una placa de aluminio. Como eluyente, se utilizó un sistema de disolventes compuesto por hexano y acetato de etilo en una relación 7:3. Para la visualización de los compuestos, las cromatoplasmas se revelaron con una lámpara de luz ultravioleta a 254 nm lo que permitió evaluar la presencia de los productos de interés.

El proceso de aislamiento y purificación de los productos de reacción se llevó a cabo con el uso de cromatografía en columna, utilizando gel de sílice como soporte. Las mezclas a diferentes polaridades de hexano y acetato de etilo se emplearon como fase móvil, permitiendo la separación efectiva de los compuestos deseados. Este método proporciona una purificación eficiente, facilitando la obtención de productos con alta pureza y rendimiento.

6.15 Espectroscopia por Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno y Carbono (^1H y ^{13}C) se adquirieron utilizando un espectrofotómetro Varian Mercury Plus operando a 400 MHz. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm), mientras que las constantes de acoplamiento (J) se indican en Hertz (Hz). Se utilizó tetrametilsilano (TMS) como referencia interna para la calibración de ^1H . Las muestras se disolvieron en CDCl_3 para garantizar una adecuada solubilidad y minimización de interferencias en los espectros.

7 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

7.1 **Parte 1:** Evaluación de catalizadores heterogéneos para la formación de enlaces C—C

7.1.1 Análisis del efecto de la concentración del agente reductor en la obtención de microcristales de óxido de cobre (I).

En diversos estudios [63], [64], [65], [66], se ha documentado la influencia de diferentes parámetros sobre las morfologías de los microcristales de Cu_2O . Con base en esta información, se decidió iniciar una serie de pruebas en las que se modifica la concentración del agente reductor, ácido ascórbico (AA). Para estos experimentos, se mantuvieron las condiciones previamente establecidas en las investigaciones referidas: de la sal precursora, se utilizó una concentración de 0.2 M, se llevó temperatura constante de 80° C en baño de arena y agitación magnética continua durante 12 h.

Sin embargo, se optó por modificar la proporción de AA añadido a la solución. Las pruebas consistieron en la adición de 0.75, 1.00 y 1.50 mL de una solución de AA al 10 % p/v. Para monitorear el progreso de las reacciones, se empleó espectroscopia UV-Vis, lo que permitió observar y registrar los cambios en las características ópticas de la solución a medida que se desarrollaba la reacción de reducción. Los espectros obtenidos de la suspensión se presentan en la Figura 5, donde es posible analizar las variaciones en la absorción a diferentes longitudes de onda en función de las concentraciones de AA utilizadas.

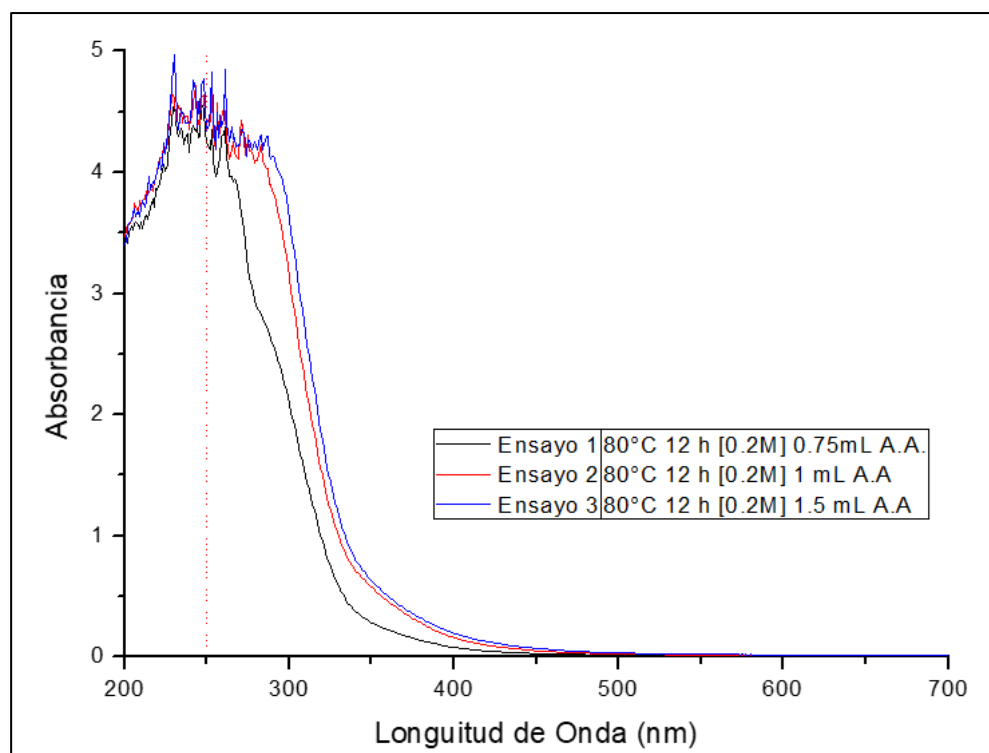


Figura 5. Espectros UV-Vis para los ensayos variando la concentración de ácido ascórbico.

El espectro obtenido despliega la banda característica de absorción asociada a los microcristales de óxido de cobre (I), que presenta una longitud de onda en el intervalo de los 230 y 280 nm [67]. Esta banda no sólo confirma la presencia del compuesto, sino también revela información importante sobre las propiedades de los microcristales formados.

Las bandas vibrónicas (una banda vibrónica se refiere a las bandas de absorción que se producen debido a transiciones electrónicas que están acopladas a movimientos vibracionales. Esto significa que, en lugar de tener picos bien definidos, las bandas de absorción aparecen con una estructura más compleja, mostrando múltiples picos o sub-bandas que corresponden a las diferentes energías vibracionales asociadas a los estados electrónicos [68]) observadas podrían atribuirse a dos factores principales: por un lado, una alta concentración de microcristales, y por otro, una amplia distribución de tamaños y diversidad de estructuras cristalinas. Esta variabilidad en la morfología puede influir en las propiedades del material, lo que sugiere que la modificación de la concentración del agente reductor, en este contexto el ácido ascórbico, tiene un efecto significativo en la formación y características de los microcristales. Un análisis más profundo de estas variaciones podría proporcionar información valiosa para optimizar las condiciones de síntesis y mejorar las propiedades deseadas de los microcristales de Cu_2O .

El estudio morfológico de los productos se llevó a cabo utilizando Microscopia Electrónica de Barrido Convencional (FESEM). En la Figura 6a - 6c se presenta el material obtenido a una temperatura de 80° C, tras un tiempo de reacción de 12 h, utilizando una solución 0.2 M de CuSO_4 y adicionándose 0.75 mL de AA 10 % p/v.

Los resultados muestran la exitosa fabricación de microcristales de óxido de cobre (I), los cuales exhiben caras definidas y morfologías que no se habían obtenido en experimentos previos. No obstante, a pesar de esta mejora en la definición de las estructuras, la morfología de los microcristales aún presenta cierta irregularidad y una gran variedad de tamaños (Figura 6d). Esta variabilidad en las dimensiones podría afectar las propiedades químicas y físicas del material, lo que sugiere la necesidad de optimizar aún más las condiciones de síntesis para lograr una mayor uniformidad en los microcristales obtenidos.

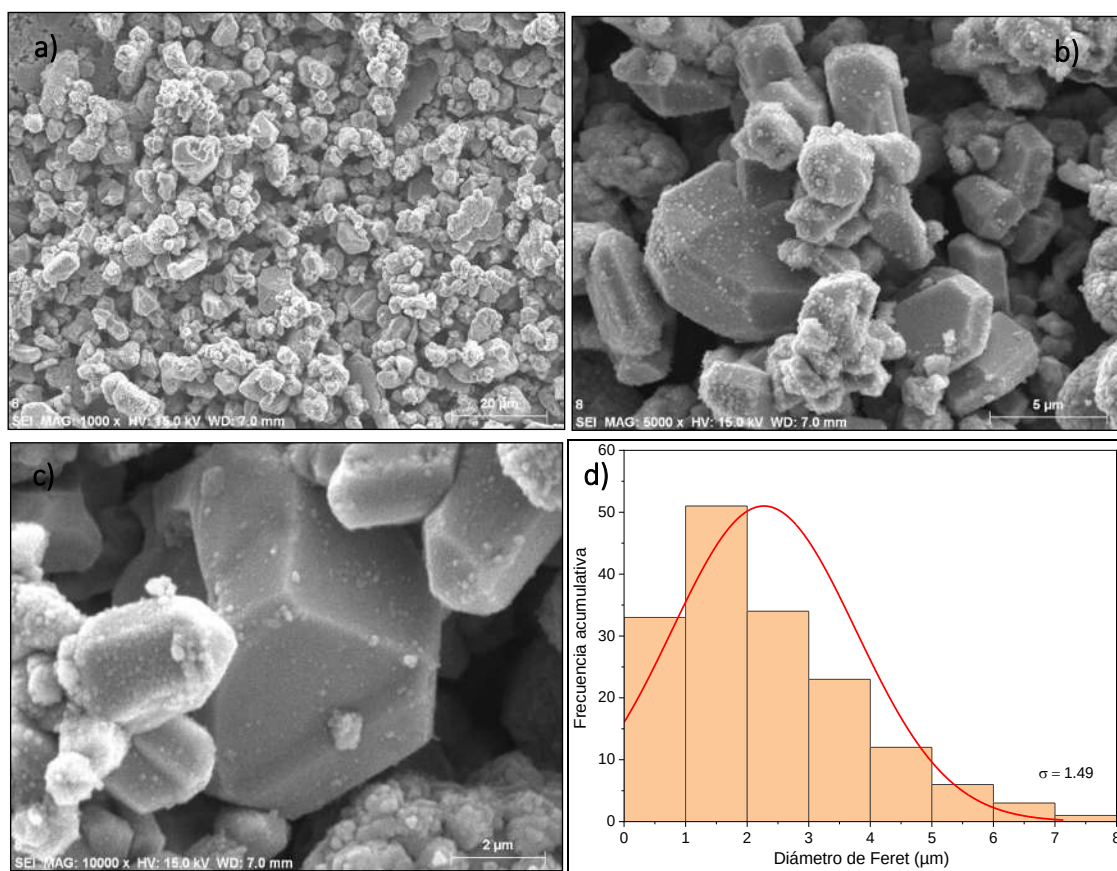


Figura 6. a) – c) Imágenes por FESEM de los microcristales obtenidos empleando 0.75 mL de ácido ascórbico. d) Histograma de distribución del tamaño de partícula.

El material obtenido a 80° C, con un tiempo de reacción de 12 h utilizando una solución 0.2 M de CuSO_4 y aumentando el volumen de agente reductor AA a 1 mL (10 % p/v), se muestra en las micrografías de la Figura 7a – 7c. En este caso, las muestras consisten principalmente en microcristales con forma de cuboctaedros, que exhiben tamaños más homogéneos (Figura 7d). Esta uniformidad en la morfología sugiere que en aumento en la concentración de AA utilizada para la reducción del CuSO_4 tiene un papel importante en la formación y el tamaño del producto final.

La predominancia de cuboctaedros indica que se ha logrado un control más preciso sobre el proceso de síntesis, lo que podría estar relacionado con el aumento de la capacidad del ácido ascórbico para desempeñar la función de un agente reductor eficiente en esta concentración específica. Estos resultados resaltan el valor de optimizar las condiciones de reacción para obtener microcristales con características deseables, lo que puede tener implicaciones en aplicaciones futuras del óxido de cobre (I) en diversas áreas, como la electrónica y la catálisis.

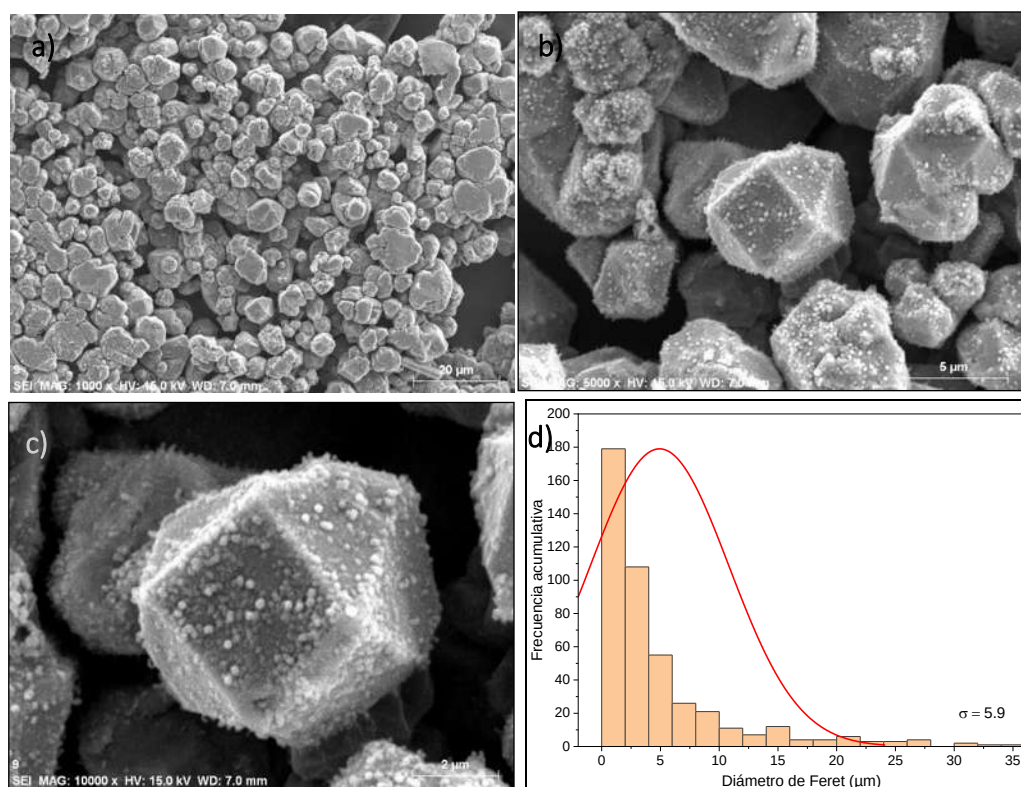


Figura 7. a) – c) Morfología observada mediante FESEM de los microcristales obtenidos empleando 1 mL de ácido ascórbico. d) Histograma de distribución del tamaño de partícula.

Continuando con la evaluación del efecto de la concentración de AA, se realizó la reducción a 80° C durante 12 h, utilizando una solución 0.2 M de CuSO₄ y aumentando aún más el volumen de agente reductor a 1.5 mL (AA 10 % p/v). Las imágenes obtenidas bajo estas condiciones se presentan en la Figura 8a – 8c.

Bajo este régimen, se observa que la morfología de los microcristales de Cu₂O, presenta una considerable variabilidad en tamaño (Figura 8d) y en la morfología. Las micrografías revela la formación de estructuras descritas que asemejan a erizos de mar [69] con tamaños que oscilan entre 3-7 µm. Estas estructuras presentan características distintivas, incluyendo superficie con grietas rugosas, lo que podría influir en las propiedades químicas y físicas de los microcristales.

La presencia de estas morfologías sugiere que la concentración de ácido ascórbico tiene un impacto significativo no solo en el tamaño, sino también en la forma de los microcristales, lo que podría tener implicaciones para su aplicación.

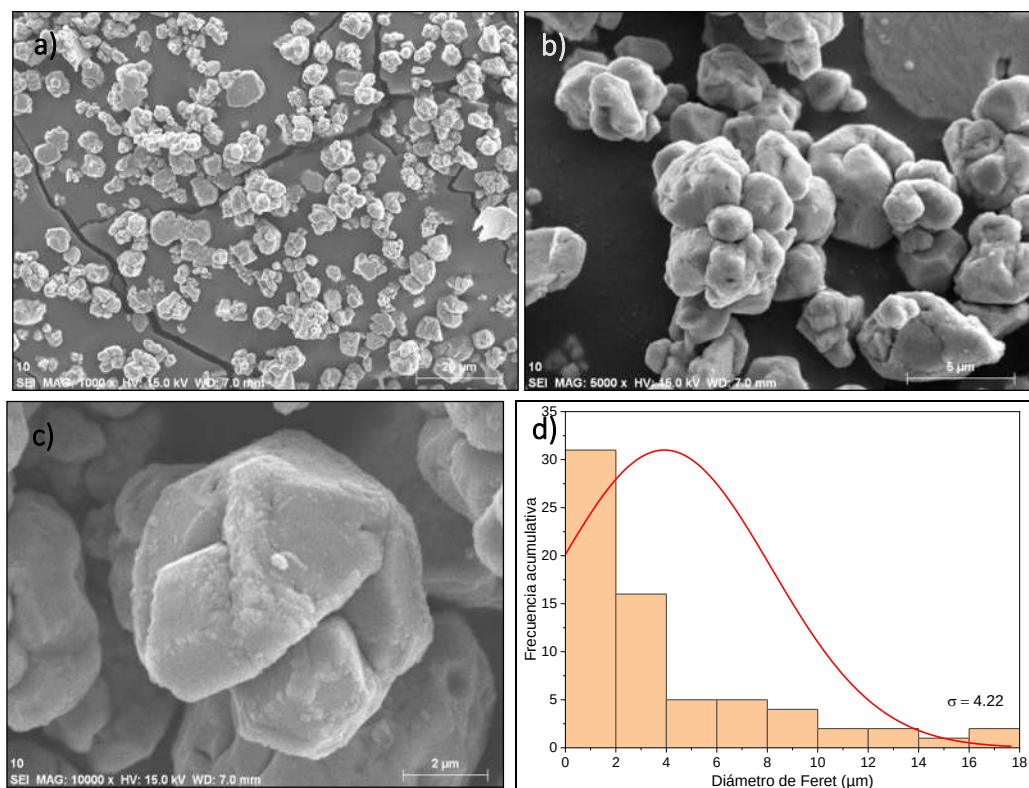


Figura 8. a) – c) Morfología observada mediante FESEM de los microcristales obtenidos empleando 1.5 mL de ácido ascórbico. d) Histograma de distribución del tamaño de partícula.

7.1.2 Análisis del efecto de la variación de la concentración de ácido ascórbico en la obtención de microcristales de óxido de cobre (I) bajo radiación ultrasónica

Dado que existen reportes que documentan el empleo de radiación ultrasónica para la fabricación de microcristales de óxido de cobre (I) [69], [70], se decidió continuar con la experimentación incorporando un nuevo parámetro; la aplicación radiación ultrasónica, manteniendo la concentración 0.2 M de CuSO_4 . La aplicación de radiación ultrasónica (el baño ultrasónico Elmasonic EASY 30 H de la marca ELMA opera a una frecuencia de 37 kHz) podría facilitar la nucleación y el crecimiento de los microcristales (MCs), promoviendo así la formación de estructuras más homogéneas.

El espectro UV-Vis de los productos obtenidos se presenta en la Figura 9. Este espectro proporciona información crucial sobre las propiedades de los MCs formados bajo la influencia de la radiación ultrasónica. Se espera que la exposición a ultrasonido afecte las características de absorción, lo que podría reflejar variaciones en la morfología y en la distribución de tamaños de los MCs.

En los estudios realizados, se observa nuevamente la presencia de la banda característica de absorción de los microcristales de cobre en 245 nm. Sin embargo, en el primer ensayo, la formación de esta banda es débil. Este fenómeno puede atribuirse a que, aunque se ha evidenciado la aparición del precipitado característico del material, éste se encuentra en una menor proporción. Como resultado, al realizar la dilución necesaria para la observación en el UV-Vis, la concentración del material no es suficiente para su detección efectiva. Esto también se comprueba visualmente, ya que se observa una menor cantidad de material sólido en la disolución.

Dada esta limitación, se decidió continuar con la caracterización de los materiales obtenidos mediante FESEM. Este método permitirá un análisis más detallado de la disposición morfológica y el rango de tamaños de los microcristales, proporcionando información adicional que podría explicar la baja intensidad de la banda en el espectro UV-Vis y confirmar la formación del material deseado.

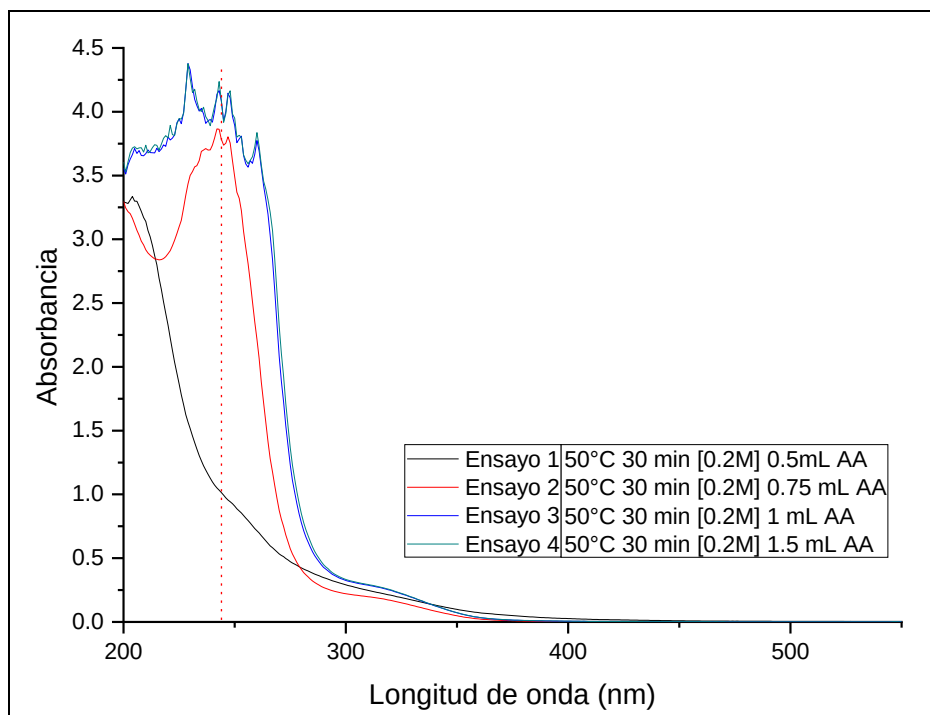


Figura 9. Espectros UV-Vis para los ensayos empleando radiación ultrasónica.

Para el primer ensayo, se mantuvo constante las condiciones previamente establecidas, adicionando un volumen del agente reductor de 0.5 mL que habían dado lugar a morfologías definidas. Se utilizó una solución 0.2 M de CuSO_4 a 50°C , que es la temperatura máxima permitida por el baño ultrasónico, y se llevó a cabo la metodología especificada en el apartado 1.7.7.

En la Figura 10 se muestran las microfotografías que permite la observación de la morfología resultante. El análisis de estas imágenes revela una variedad de morfologías, así como una distribución heterogénea de tamaños en los MCs obtenidos. A pesar de la variabilidad observada, se puede concluir que la radiación ultrasónica favorece la formación de microcristales de Cu_2O .

Este método parece promover un entorno propicio para el crecimiento controlado de las estructuras, lo que sugiere que la aplicación de ultrasonido puede ser una opción eficaz para aumentar la calidad y uniformidad de los microcristales en los experimentos siguientes.

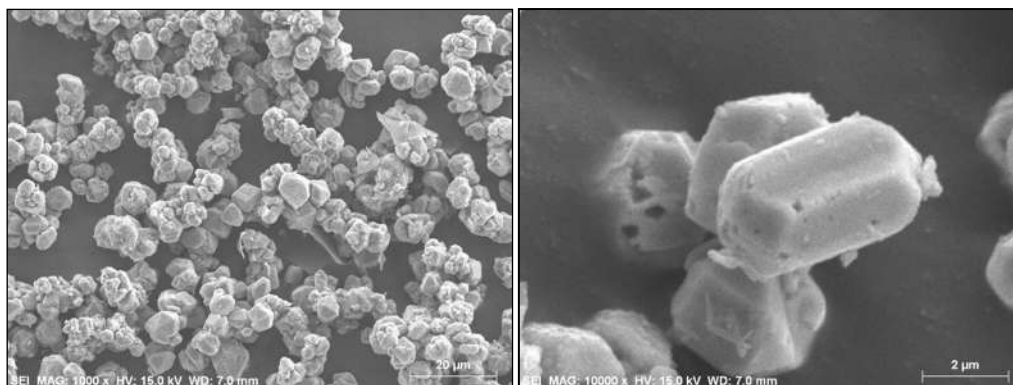


Figura 10. Morfología observada mediante FESEM de los microcristales obtenidos empleando 0.5 mL de ácido ascórbico bajo radiación ultrasónica.

A partir de las observaciones obtenidas de las imágenes FESEM, se decidió continuar explorando esta metodología, variando nuevamente la concentración de AA. Se constató que la modificación de esta concentración puede resultar en morfologías más definidas, por lo que se procedió a la adición de 0.75 mL de AA, bajo las mismas condiciones de reacción previamente descritas.

Los datos obtenidos de este experimento se presentan en las imágenes FESEM de la Figura 11. En estas micrografías, se puede observar la evolución de las morfologías de los microcristales, evidenciando una mejora en la definición de las estructuras. Este cambio sugiere que la concentración de AA produce un efecto significativo en la formación de microcristales, lo que podría ser aprovechado para optimizar aún más el proceso de fabricación.

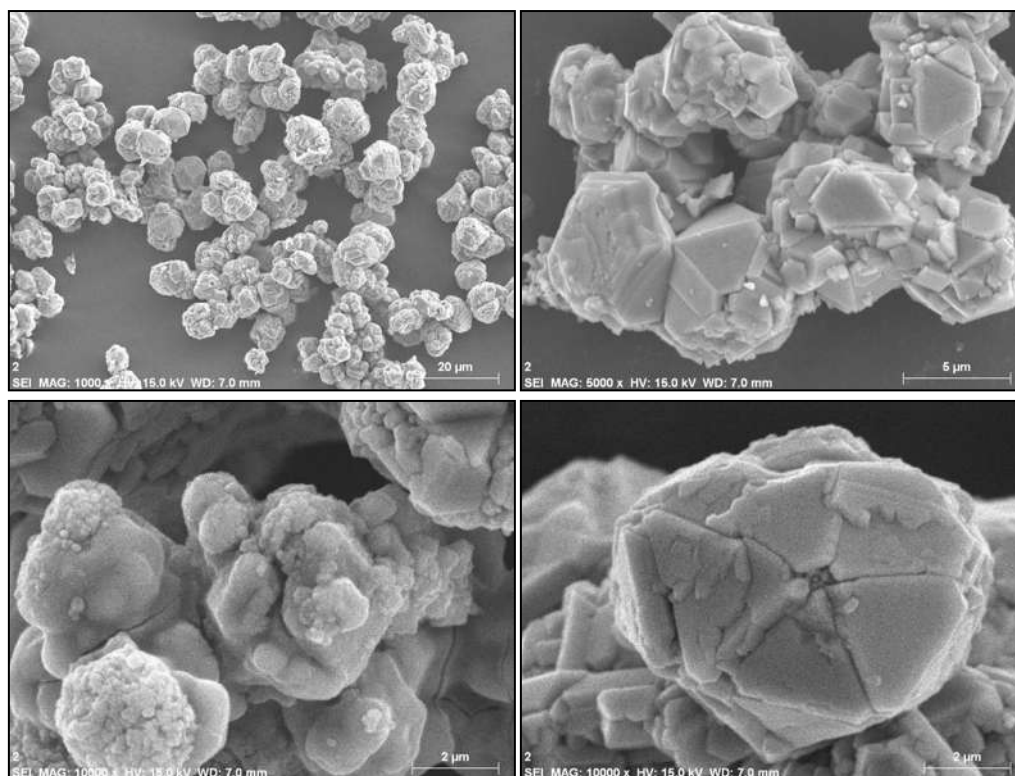


Figura 11. Morfología observada mediante SEM de los microcristales obtenidos empleando 0.75 mL de ácido ascórbico bajo radiación ultrasónica.

En este ensayo, las microfotografías obtenidas permiten observar de la formación de microcristales con caras planas y bien definidas. Las morfologías presentadas son más uniformes y similares entre sí en comparación con las obtenidas en experimentos anteriores utilizando esta metodología. Además, la distribución de tamaños de los MCs es notablemente reducida, lo que indica una mejora en la homogeneidad del producto final.

Hasta ahora, esta metodología ha sido efectiva para lograr la formación de MCs con características más consistentes en términos de morfología y tamaño. La capacidad de obtener estructuras homogéneas puede tener importantes implicaciones para la implementación áreas como la catálisis, donde la uniformidad de las partículas puede influir en la eficiencia del proceso.

En un siguiente ensayo, se adicionó 1 mL de AA, manteniendo las condiciones de reacción anteriormente descritas. Las imágenes del producto obtenido se presentan en la Figura 12. Estas micrograffías proporcionan una visión clara de las morfologías alcanzadas, lo que permite verificar cómo la modificación en la concentración de AA afecta la formación de los microcristales. Este análisis visual es crucial para entender el impacto de los diferentes parámetros de síntesis en las características finales del material.

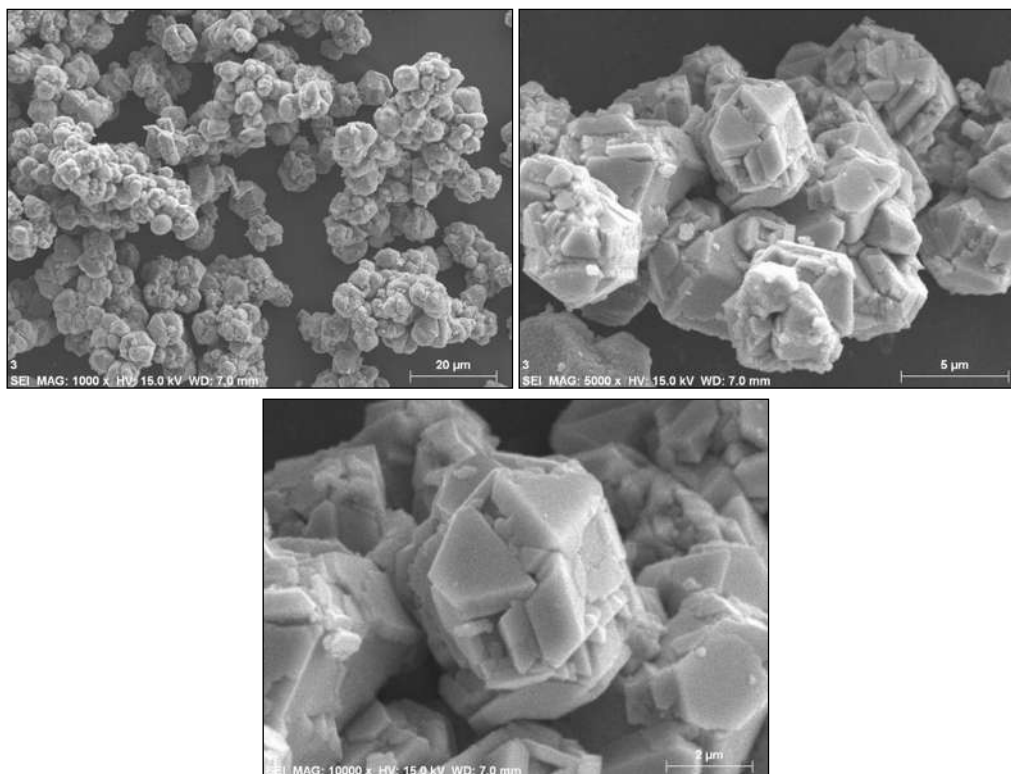


Figura 12. Morfología observada mediante FESEM de los microcristales obtenidos empleando 1 mL de ácido ascórbico bajo radiación ultrasónica.

En este caso, se observan morfologías que son similares a las obtenidas en el ensayo anterior. Sin embargo, las estructuras no presentan el mismo nivel de definición. Esta falta de claridad en las morfologías puede atribuirse a que los MCs no alcanzaron a cristalizar completamente en la forma deseada. Generalmente, la obtención depende de la formación previa de MCs más pequeños e irregulares, que posteriormente, a través de procesos de plegamiento o crecimientos, se agrupan para formar las estructuras formadas [71]. Esta observación resalta la complejidad del proceso y su dependencia de las condiciones de reacción, sugiriendo que ajustes adicionales en la metodología podrían ser necesarios para optimizar la formación de morfologías más definidas.

Para concluir esta serie de experimentos, se realizó un ensayo bajo las mismas condiciones de reacción realizadas en anteriores ensayos, pero para este caso adicionando 1.5 mL de AA. Los datos obtenidos de este experimento se muestran en las imágenes de la Figura 13.

En este ensayo, se logra nuevamente la obtención de estructuras microcristalinas de Cu_2O en una mayor proporción en comparación con ensayos anteriores. Sin embargo, las morfologías presentadas son variadas. Se observan estructuras cuboctaédricas, así como

formas similares a erizos, y también estructuras amorfas, lo que indica una diversidad en la formación de los MCs.

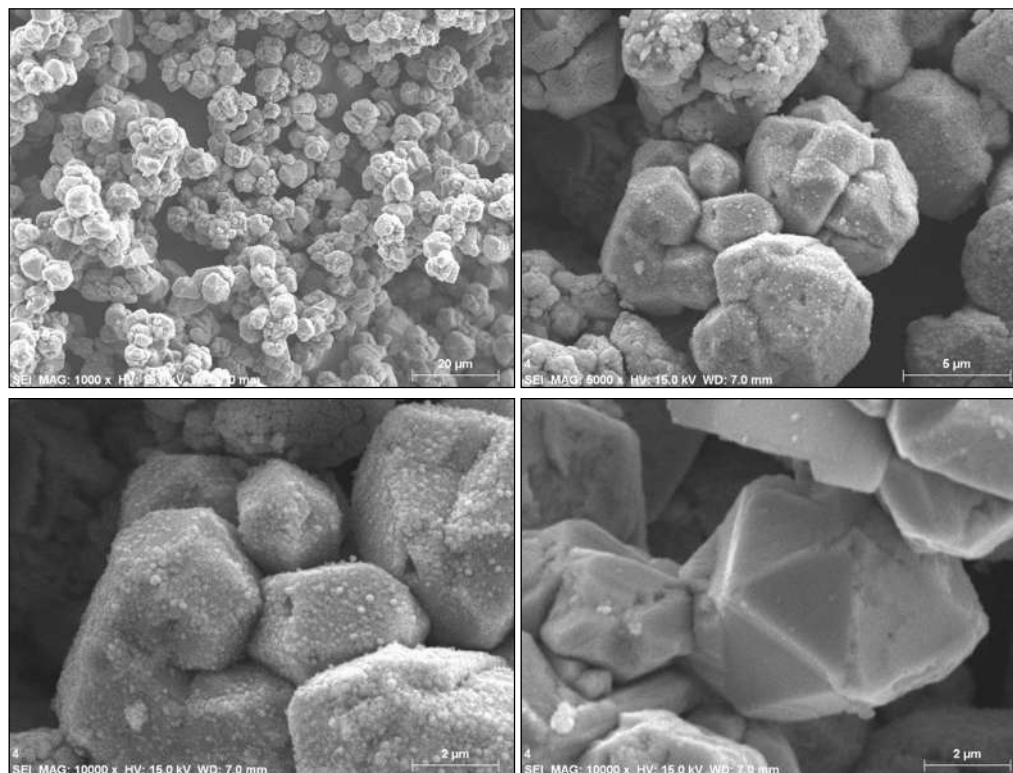


Figura 13. Morfología observada mediante SEM de los microcristales obtenidos empleando 1.5 mL de ácido ascórbico bajo radiación ultrasónica.

7.1.3 Análisis del efecto de la variación de la concentración de la sal precursora y el ácido ascórbico en la obtención de microcristales de óxido de cobre (I) bajo radiación ultrasónica

Continuando con la evaluación del impacto de las modificaciones en los diferentes parámetros para la obtención de los microcristales de Cu_2O , se realizó un cambio en la concentración de la sal precursora, analizando en este caso una concentración 0.05 M (lo que representa una concentración menor a la utilizada en los ensayos anteriores). Se realizaron tres experimentos diferentes para evaluar el impacto de esta modificación. El seguimiento de la reducción se llevó mediante espectroscopia UV-Vis y los resultados se presentan en el espectro presentado en la Figura 14.

El espectro evidencia nuevamente la formación de la banda característica de los microcristales de cobre (I) en 245 nm, con bandas que son notablemente similares entre sí. Esto sugiere que, a pesar de la reducción en la cantidad de la sal precursora, se logró una consistencia en la formación de los microcristales. Este hallazgo resalta la capacidad del sistema para generar estructuras definidas.

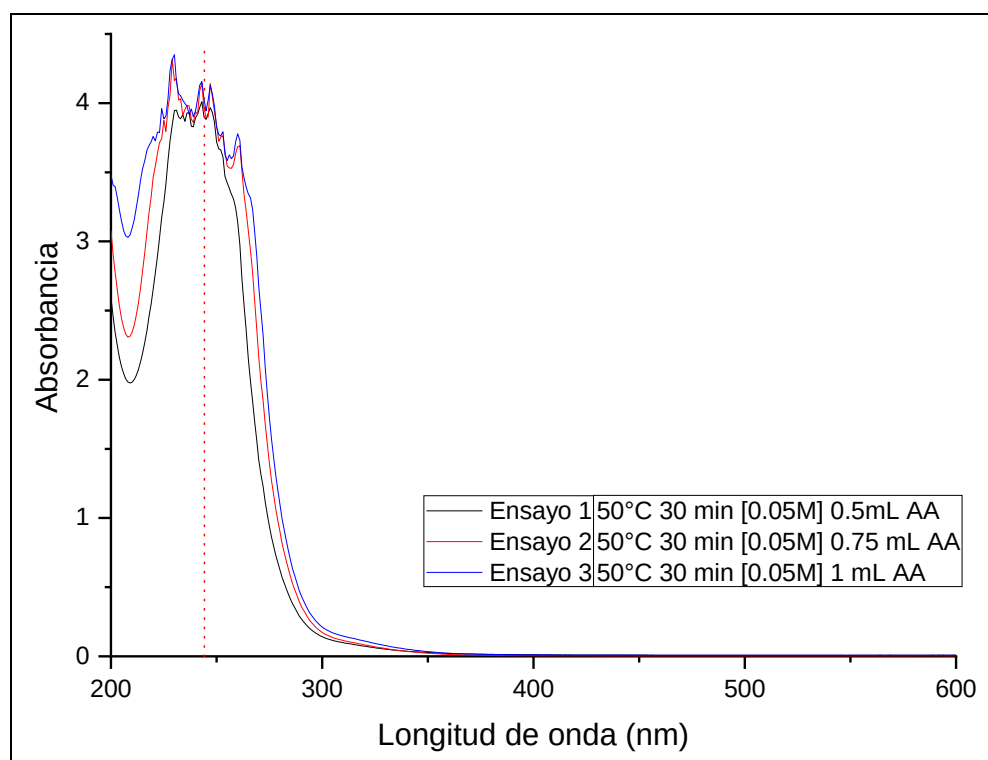


Figura 14. Espectro UV-Vis para los ensayos empleando radiación ultrasónica y con una concentración de la sal precursora de 0.5 M.

Para el primer experimento de esta serie, se mantuvieron las mismas condiciones de reacción utilizadas anteriormente empleando ultrasonido, pero en esta ocasión se empleó una concentración de 0.05 M de CuSO_4 y se añadió 0.5 mL de AA al 10 %. Las imágenes de FESEM obtenidas para este material se presentan en la Figura 15.

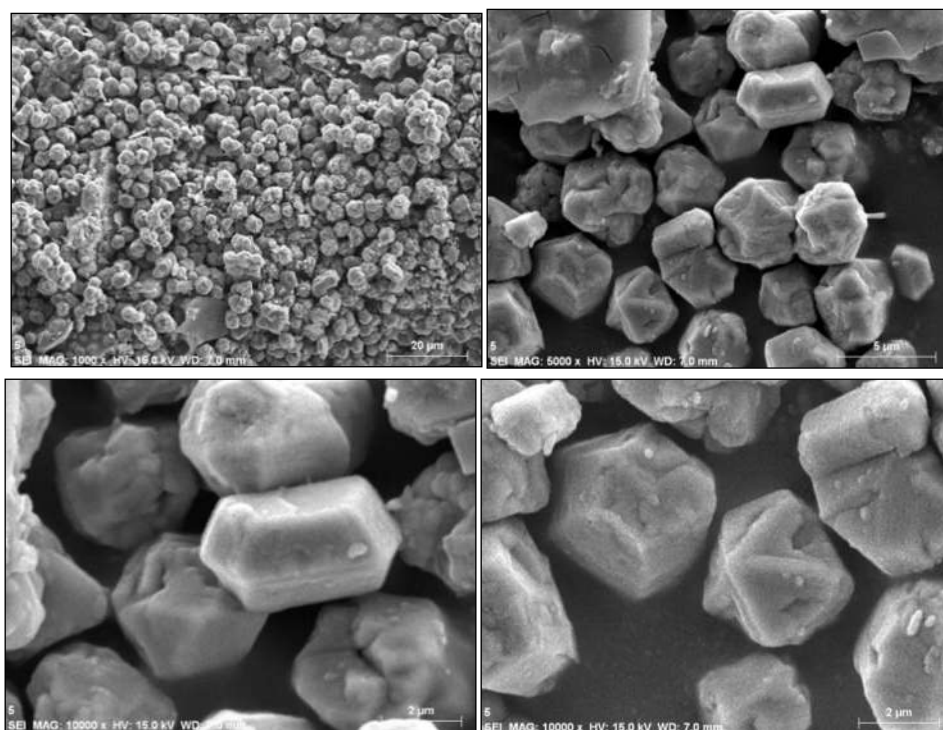


Figura 15. Morfología observada mediante FESEM de los microcristales obtenidos empleando una solución 0.05 M de CuSO_4 y 0.5 mL de ácido ascórbico bajo radiación ultrasónica.

De la Figura 15 se puede concluir que el uso de una concentración más baja de la sal precursora favorece la cristalización, lo que resulta en una morfología mucho más definida y una distribución de tamaños más reducida. Esta observación sugiere que una mayor disponibilidad de iones en solución facilita la nucleación y el crecimiento de los microcristales, permitiendo la generación de estructuras más homogéneas.

En un siguiente ensayo, y dados los resultados anteriores que mostraron una mejora en la morfología al aumentar la cantidad de AA, se mantienen las condiciones ensayadas en el experimento anterior, modificando del volumen de AA a 0.75 mL. Las microfotografías generadas del producto se muestran en la Figura 16.

Este material muestra una mayor definición de las morfologías, aunque aún no son completamente homogéneas. Las estructuras cristalinas obtenidas presentan una morfología consistente con la descrita como pseudohexagonal columnar piramidal [72]. Este tipo de estructuras es conocido en minerales, y no se han encontrado informes hasta el momento de la obtención de morfologías similares en materiales de óxidos de cobre, lo que convierte a este hallazgo en una contribución significativa al campo.

Si bien la concentración de estas morfologías no es alta, se han identificado formas que pueden ser precursoras de las estructuras pseudo hexagonal columnar piramidales. Esto sugiere que, mediante la variación de parámetros como el tiempo, podría ser posible favorecer la obtención de estas morfologías en mayor cantidad en futuros ensayos.

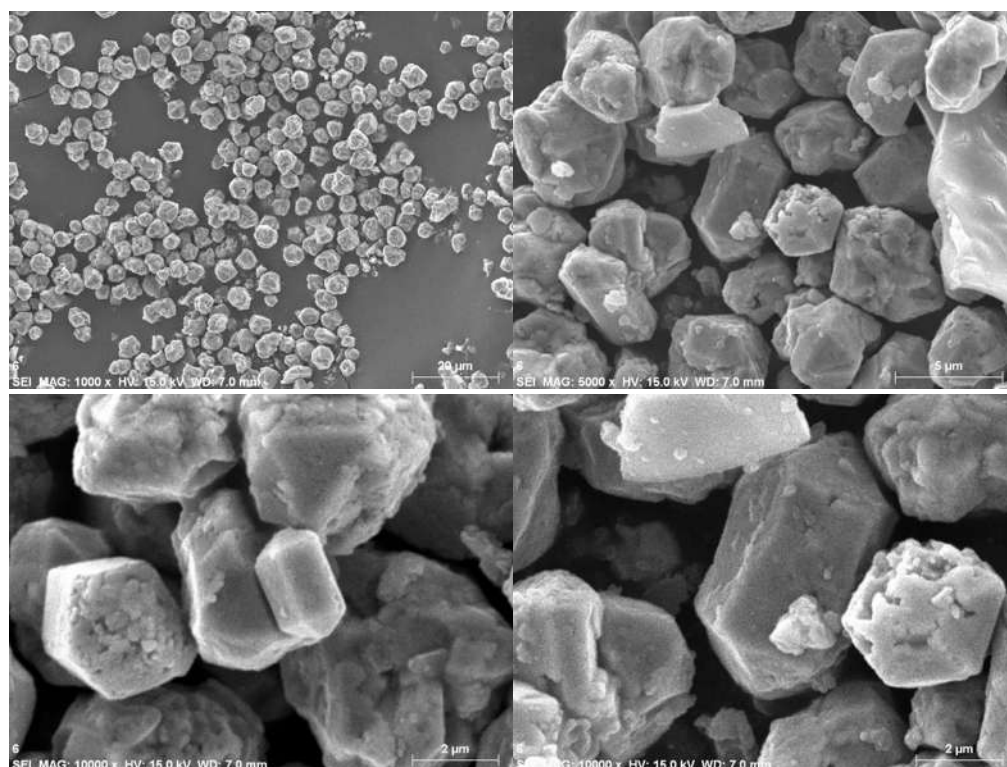


Figura 16. Morfología observada mediante FESEM de los microcristales obtenidos empleando una solución 0.05 M de CuSO_4 y 0.75 mL de ácido ascórbico bajo radiación ultrasónica.

En un siguiente ensayo, y continuando con el estudio del impacto de la concentración de AA en la reacción, se realizó un experimento empleando 1 mL de AA, manteniendo las mismas condiciones de reacción establecidas anteriormente. Las imágenes obtenidas de este ensayo se presentan en la Figura 17.

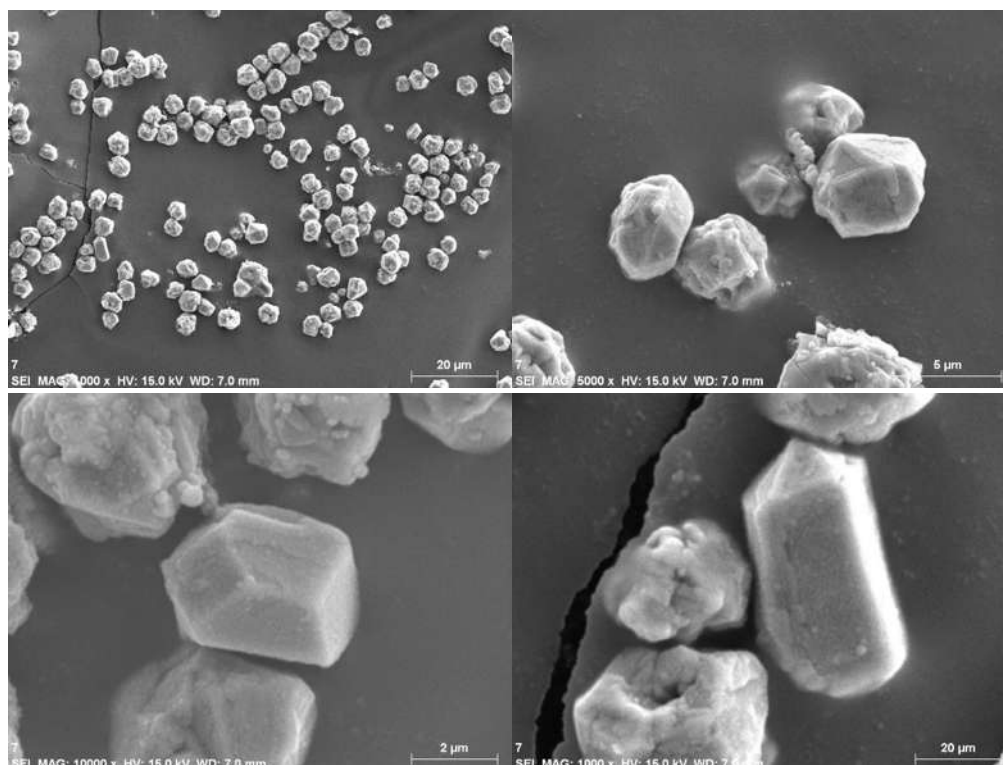


Figura 17. Imágenes FESEM de los microcristales obtenidos empleando una solución 0.05 M de CuSO_4 y 1 mL de ácido ascórbico bajo radiación ultrasónica.

Para este material, se logra observar nuevamente la presencia de la estructura pseudo-hexagonal columnar piramidal, aunque en menor concentración en comparación con el ensayo anterior. No obstante, se evidencia nuevamente la tendencia hacia la formación de estas estructuras, con la aparición de estructuras que podrían ser precursoras de estas.

Esto sugiere que, a pesar de la disminución en la concentración, el sistema sigue siendo propicio para la formación de estas morfologías, lo que podría ser aprovechado en los experimentos siguientes. La identificación de estructuras precursoras indica que hay potencial para optimizar aún más las condiciones de reacción para aumentar la cantidad y definición de las morfologías deseadas.

7.1.4 Estandarización de las condiciones de reducción para aumentar la producción de cristales con morfología pseudo hexagonal columnar piramidal.

En ensayos anteriores, se lograron obtener estructuras cristalinas con una morfología conocida como pseudo hexagonal columnar piramidal. Sin embargo, la cantidad de estos cristales obtenida hasta el momento no es alta. A pesar de esto, se observaron morfologías que podrían ser precursoras de las estructuras pseudo hexagonales (Figura 17). Dando la pauta a que, mediante la modificación de los parámetros en el procedimiento de fabricación, sería posible favorecer la cristalización de morfologías pseudo hexagonal columnar piramidal en mayor cantidad.

Dado que los diversos parámetros involucrados en la reducción química tienen un impacto significativo en la estructura cristalina final de los microcristales de Cu_2O [63], [64], [65], [66], se decidió variar la temperatura y la concentración del agente reductor, así como incorporar el uso de radiación ultrasónica. El objetivo de estas modificaciones es optimizar el proceso para lograr la obtención de una mayor cantidad de microcristales con morfología pseudo hexagonal columnar piramidal. Esta estrategia busca aprovechar las sinergias entre estos factores para mejorar la calidad y la homogeneidad de las estructuras cristalinas producidas.

Se inició la experimentación utilizando una concentración de 0.05 M de CuSO_4 , modificando la concentración de ácido ascórbico al 10 % p/v añadiendo 1.5 mL. El proceso se llevó a cabo empleando baño ultrasónico a 50° C. Los microcristales de Cu_2O obtenidos se presentan en la Figura 18. Estas condiciones fueron seleccionadas para evaluar su impacto en la morfología y calidad de los microcristales, proporcionando información valiosa sobre cómo la variación en la concentración de reactivos influye en el resultado final del proceso de fabricación.

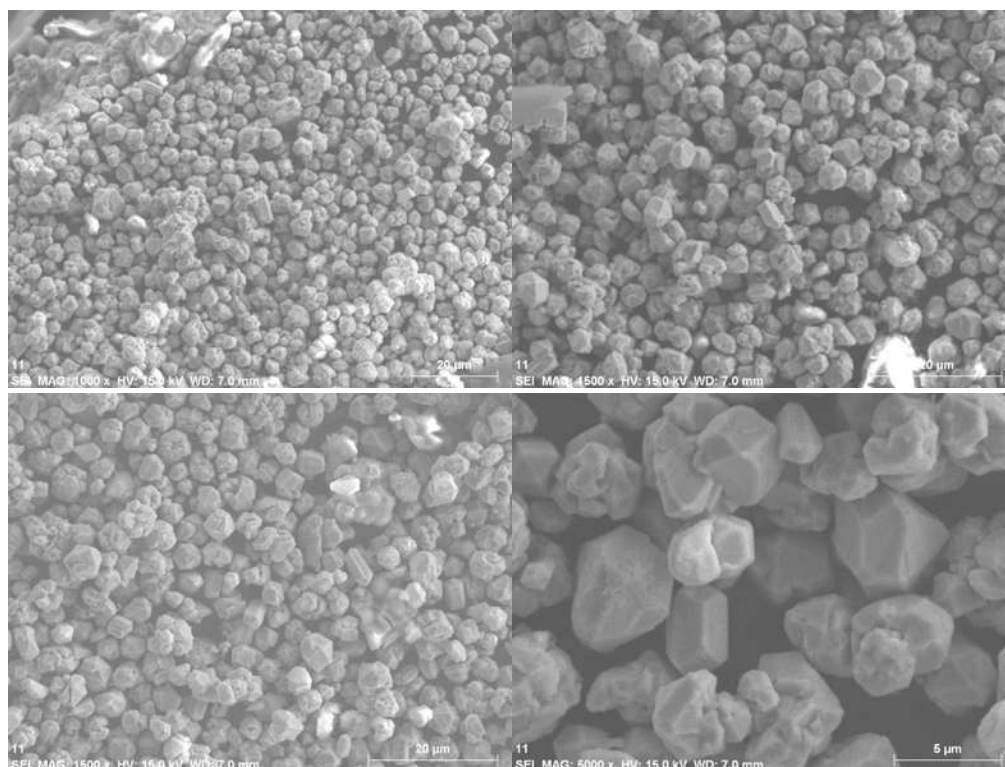


Figura 18. Imágenes FESEM de los microcristales de Cu_2O obtenidos empleando una solución 0.05 M de CuSO_4 y 1.5 mL de ácido ascórbico bajo radiación ultrasónica.

A partir de la interpretación de la Figura 18, se observa que, bajo estas condiciones se logra obtener una mayor cantidad de cristales de Cu_2O con estructura cristalina pseudo-hexagonal columnar piramidal. Además, la distribución de tamaños en un rango de 1.6-5 μm , y se destaca una superficie rugosa.

Este resultado indica que las condiciones experimentales son efectivas para favorecer la formación de estas morfologías específicas, lo que puede tener implicaciones positivas para las características funcionales de los materiales.

Se decidió aumentar la cantidad de agente reductor de 1.5 a 2 mL (10 % p/v), conservando las condiciones de reacción restantes para baño ultrasónico. Los microcristales obtenidos de este ensayo se presentan en la Figura 19.

Con el incremento en el volumen del agente reductor, también se logra la formación de microcristales con estructura pseudo-hexagonal columnar piramidal. Sin embargo, se observa que la cantidad de cristales con esta estructura cristalina es menor en comparación con el ensayo realizado empleando 1.5 L de ácido ascórbico 10 % p/v.

Este resultado sugiere que, aunque una mayor cantidad de reductor puede influir en el crecimiento de los microcristales, existe un umbral óptimo de concentración que maximiza la producción de estas estructuras específicas. La comprensión de estas dinámicas es fundamental para optimizar futuras síntesis.

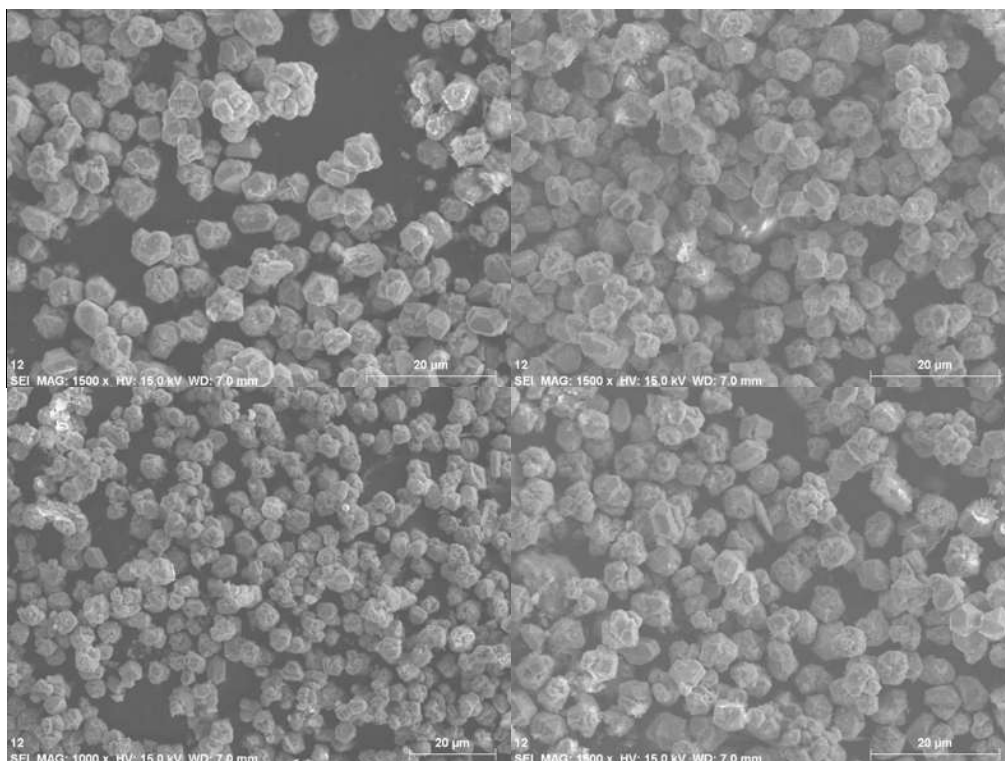


Figura 19. Imágenes FESEM de los microcristales obtenidos empleando una solución 0.05 M de CuSO_4 y 2 mL de ácido ascórbico bajo radiación ultrasónica.

Con el objetivo de optimizar las condiciones de reacción, se realizó un siguiente ensayo empleando una solución 0.2 M de CuSO_4 y 1 mL de ácido ascórbico (10 % p/v) a 80° C en baño de arena durante 12 h, la Figura 20 presenta los resultados obtenidos de este ensayo.

En este caso, se observa que la fabricación de microcristales con estructura pseudohexagonal columnar piramidal bajo estas condiciones de reacción no es favorable. Esto podría indicar que, a pesar del aumento en la concentración de CuSO_4 y el uso de temperaturas más elevadas, las condiciones no son adecuadas para favorecer la cristalización de las morfologías deseadas.

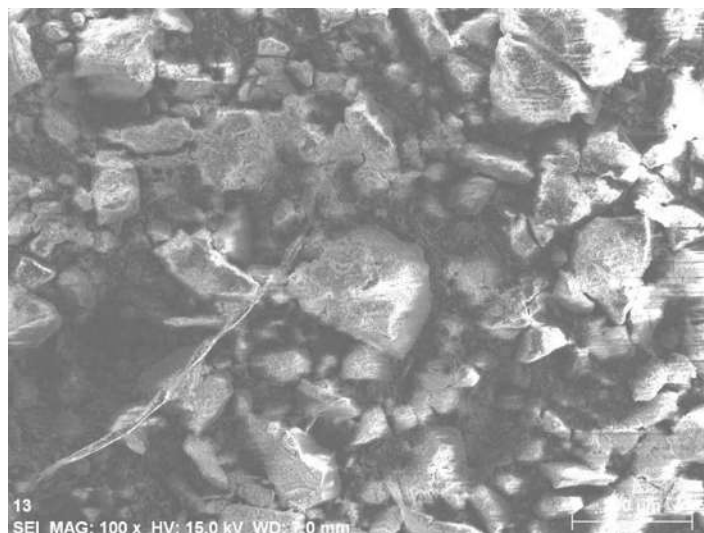


Figura 20. Imágenes FESEM del producto de reacción empleando una solución 0.2 M de CuSO_4 y 1 mL de AA a 80°C .

Continuando con el análisis, se emplearon las mismas condiciones de reacción mencionadas para el ensayo anterior, pero esta vez se utilizó una mayor cantidad de ácido ascórbico al 10 % p/v, específicamente 1.5 mL. El producto resultante se presenta en la Figura 21.

Sin embargo, al igual que en el ensayo previo, se observa que la formación de microcristales de Cu_2O no se favorece bajo estas condiciones. Esto sugiere que el incrementar la cantidad de agente reductor no mejora la cristalización, lo que lleva a descartar en uso de estas condiciones de reacción con mayores cantidades de AA. Estos resultados indican la necesidad de seguir ajustando los parámetros para encontrar la combinación óptima que permita obtener morfologías deseadas de manera efectiva.

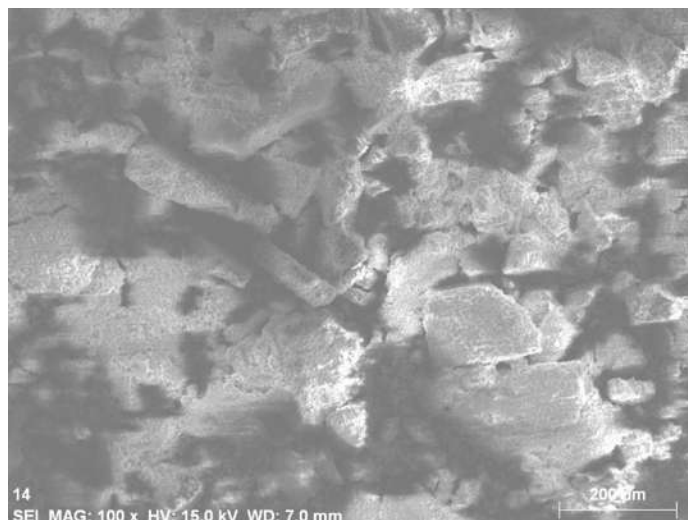


Figura 21. Imágenes FESEM del producto de reacción empleando una solución 0.2 M de CuSO_4 y 1.5 mL de ácido ascórbico a 80°C .

En base a los resultados obtenidos en los experimentos anteriores, se puede observar que el uso de temperaturas más altas y volúmenes mayores del agente reductor no favorecen la formación de microcristales. Este fenómeno puede atribuirse a la existencia de dos procesos de formación mediante reducción: rápido y lento.

Generalmente, se sugiere que los microcristales adoptan formas definidas a través del mecanismo de reducción lenta. En contraste, cuando se emplean reductores más fuertes, el proceso tiende a seguir el mecanismo de reducción rápida, lo que resulta en la producción de partículas con morfologías menos definidas.

Así, se puede explicar que, bajo condiciones de reacción más agresivas, el mecanismo se inclina hacia la reducción rápida, lo que impide la formación de partículas con características bien definidas [73].

7.1.5 Influencia de lavados en baño ultrasónico en la morfología de los microcristales de Cu_2O .

Una vez concluida la metodología para la fabricación de los microcristales de Cu_2O el material fue sometido a un lavado durante 30 minutos en baño ultrasónico a temperatura ambiente, utilizando agua destilada. Este procedimiento tuvo como finalidad eliminar posibles residuos del agente reductor en la superficie de los microcristales. Al finalizar el tiempo en

ultrasonido, la coloración de la solución acuosa adquirió un tono ligeramente marrón, lo que indica la presencia de contaminantes que fueron retirados. La solución fue retirada y se adicionó nuevamente agua destilada, repitiendo este procedimiento en tres ocasiones.

Dado que se ha observado un efecto significativo del baño ultrasónico en la fabricación de los MCs, se llevaron a cabo análisis mediante FESEM antes y después del lavado con ultrasonido. Las imágenes obtenidas se presentan en la Figura 22.

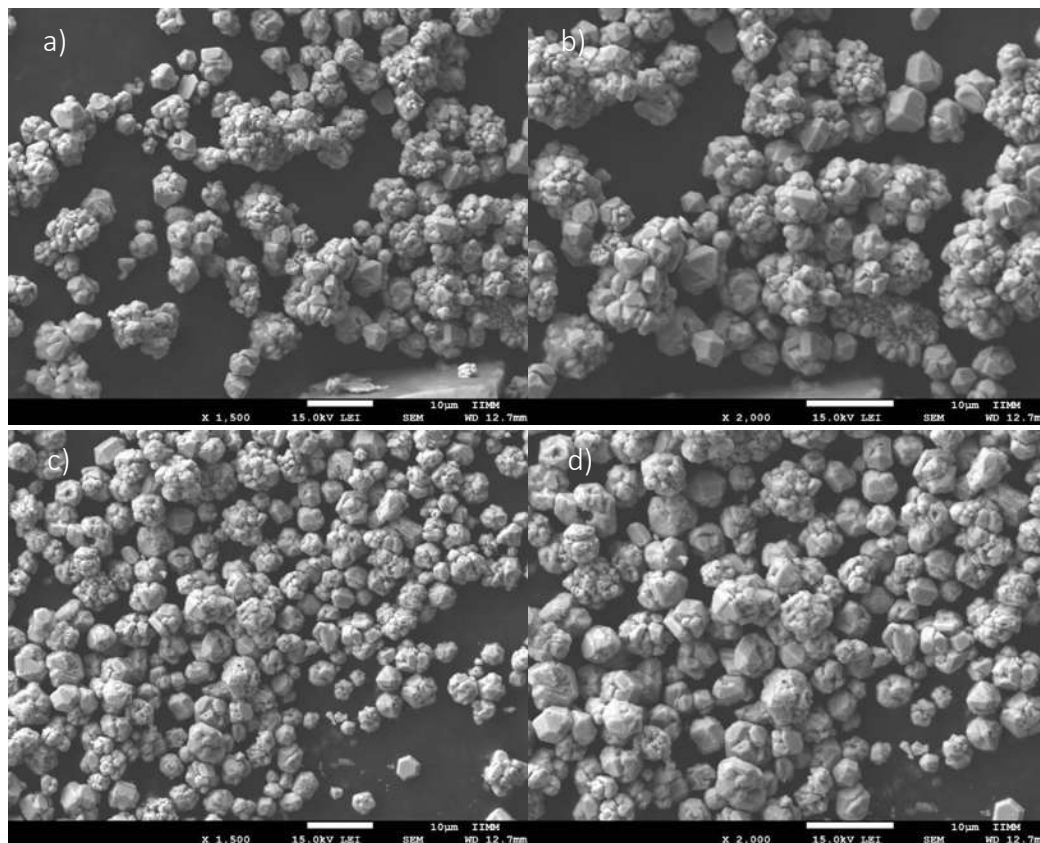


Figura 22. Micrografías obtenidas mediante FESEM de los MCs a) y b) MCs antes de ser lavados en ultrasonido, c) y d) MCs después de los lavados con ultrasonido.

Como se puede observar en las imágenes obtenidas mediante FESEM, no presentan modificaciones significativas en las estructuras cristalinas de los MCs fabricados. Esto indica que el procedimiento empleado es seguro y eficaz, ya que preserva la integridad de las estructuras cristalinas intactas.

En las Figuras 23 y 24 se muestran los espectros de rayos X de energía dispersiva (EDS) de los MCs antes y después de ser tratados con ultrasonido, respectivamente. Estas imágenes

muestran la distribución porcentual de los componentes presentes en el material. Específicamente, se puede observar una disminución notable en la señal correspondiente al carbono en la muestra tratada con ultrasonido. La presencia de este elemento se atribuye al ácido ascórbico empleado como agente reductor en la fabricación de los MCs, el cual es eliminado de la superficie del material durante los lavados en ultrasonido.

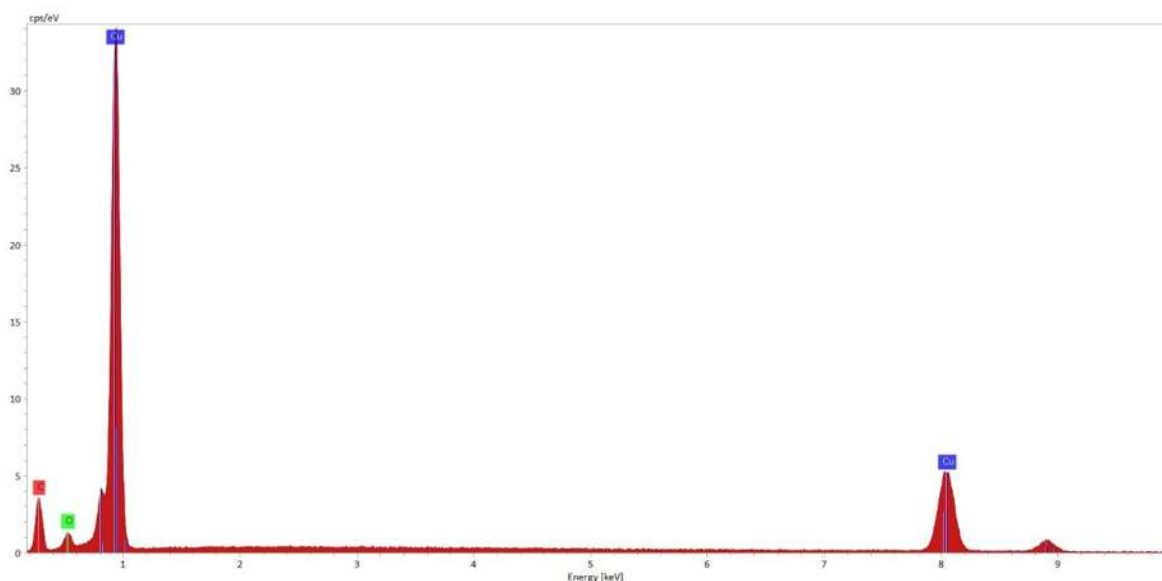


Figura 23. Espectro EDS de los microcristales antes de los lavados por ultrasonido.

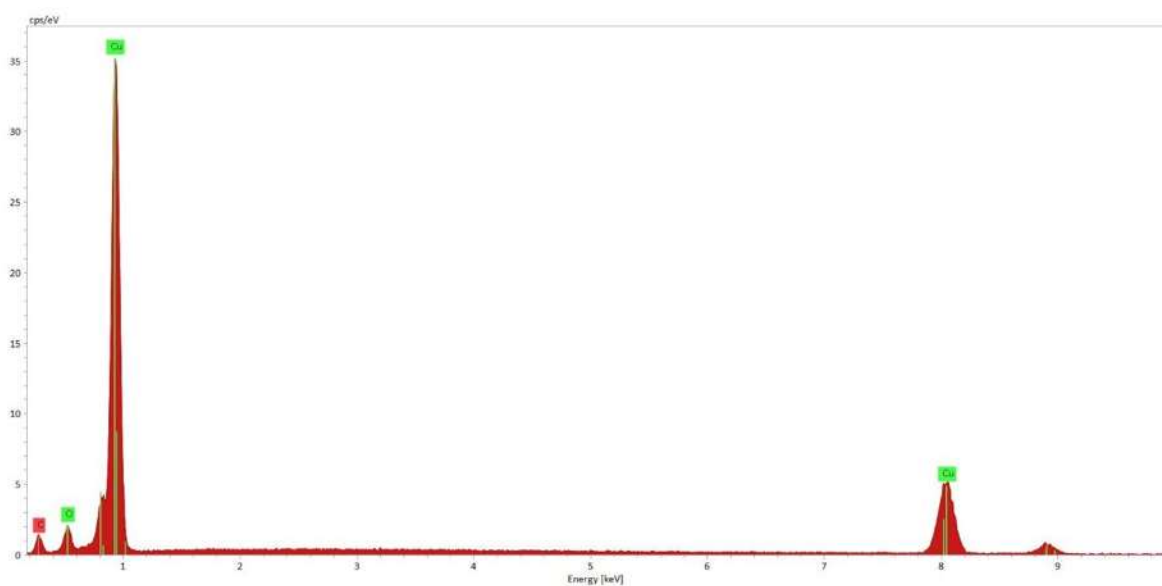


Figura 24. Espectro EDS de los microcristales después de los lavados por ultrasonido.

Por otro lado, el material fue suspendido en agua destilada y sometido a análisis por medio de espectroscopia UV-Vis. En el espectro de la Figura 25, se puede corroborar la presencia de los MCs, evidenciada la banda de absorción que aparece por encima de los 400

nm, correspondiente a dicho material. La deformación de la banda observada se atribuye a las variantes en tamaños y morfologías de los MCs analizados, de acuerdo a lo que se ha documentado en la literatura [74], [75], [76].

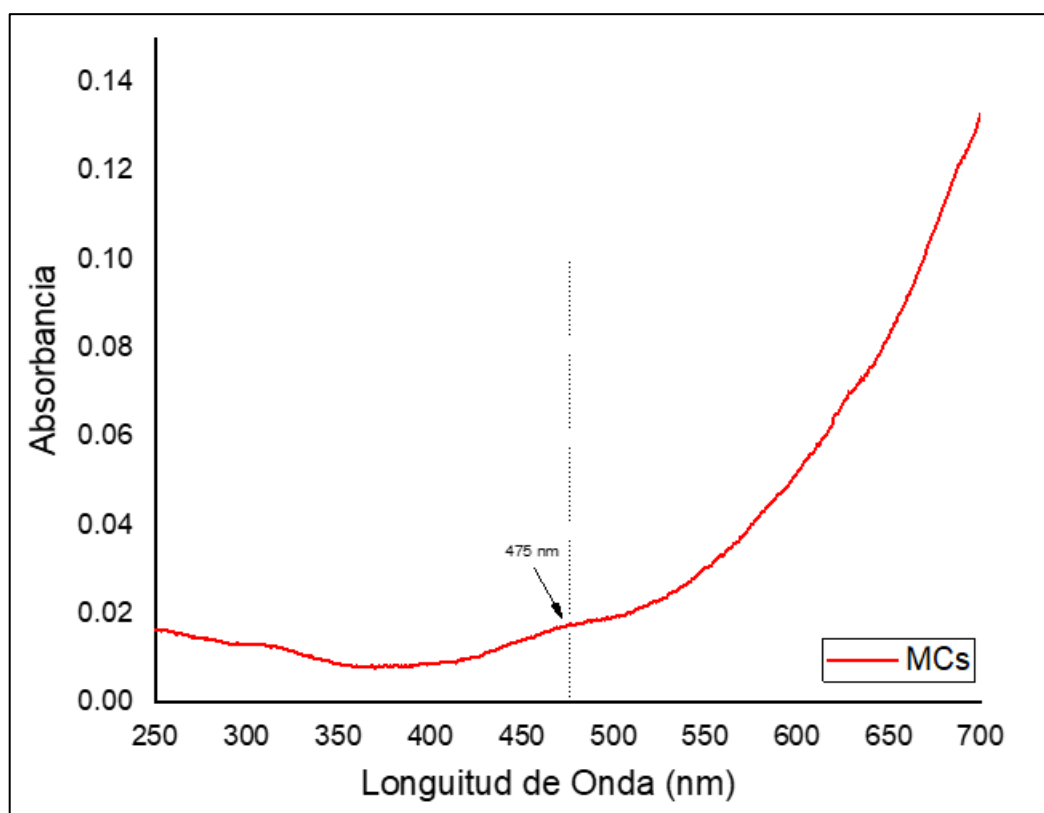


Figura 25. Espectro de absorción UV-Vis correspondiente a los MCs obtenidos en suspensión.

7.1.6 Análisis de la estructura cristalina mediante XRD

Continuando con el análisis de los materiales obtenidos, se llevaron a cabo estudios por difracción de rayos X de polvos (XRD). Los difractogramas obtenidos muestran patrones de difracción XRD que coinciden con los de Cu_2O , lo que confirma la presencia del material deseado. Sin embargo, también se observan picos que indican la presencia de impurezas, como CuO [66].

Como se puede observar en la Figura 26, los picos a 43.31° (201), y 74.20° (311) corresponden a los planos cristalinos de Cu_2O , mientras que los planos en 50.46° (200), 89.95° (400) y 90.26° (311) se asocian a planos cristalinos de CuO [77].

Cada uno de los picos de difracción corresponden a la fase cúbica de los cristales de Cu_2O . Por otro lado, la presencia de picos correspondientes a Cu (II) puede ser principalmente atribuida a la falta de reducción completa del compuesto a Cu_2O , lo que podría deberse al tiempo de reacción o a la cantidad adicionada de AA.

Es notable que la intensidad relativa del pico en 43.31° es mayor cuando se utiliza una cantidad incrementada de agente reductor, lo que indica que se logra una mayor reducción a Cu_2O con la adición de una mayor cantidad de AA. Este comportamiento sugiere que la optimización de la concentración de AA es clave para mejorar la pureza y el rendimiento del material sintetizado.

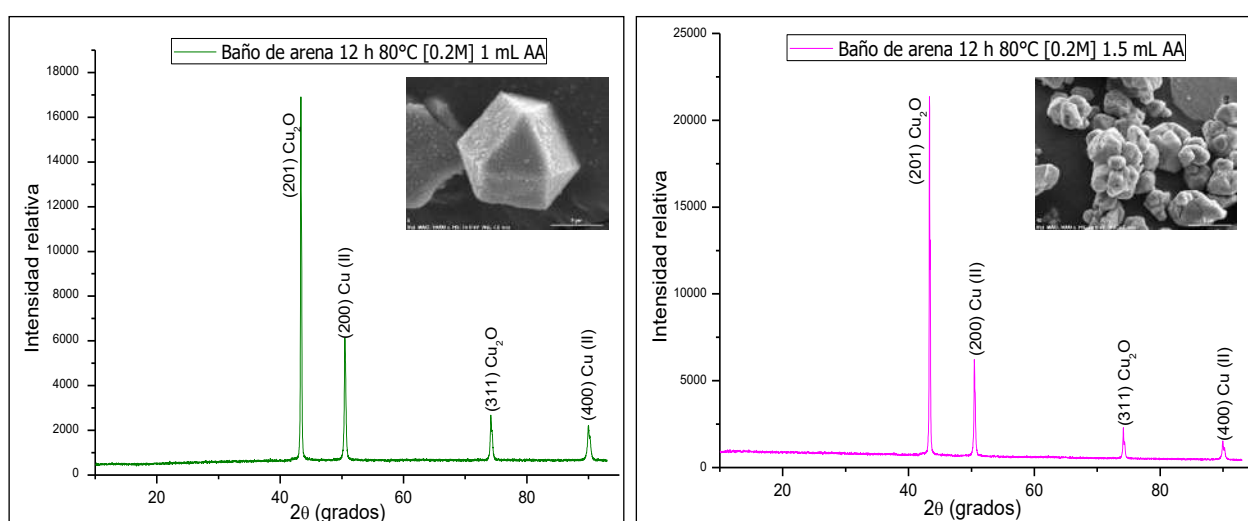


Figura 26. Patrón de difracción de los materiales obtenidos a 80°C .

El siguiente material analizado corresponde al obtenido mediante radiación ultrasónica a 50°C , empleando una solución de 0.2 M CuSO_4 . Su difractograma se presentan en la Figura 27, donde se encuentran picos en 36.46° , 42.36° , 43.36° , 61.46° y 74.14° , que corresponden a los planos cristalinos (111), (200), (201), (220) y (311), respectivamente, los cuales pertenecen a la fase cúbica de Cu_2O [78].

Adicionalmente, se observan picos en 29.59° , 50.52° , 89.97° y 90.23° que se atribuyen a los planos cristalinos (110), (200), (400) y (311) los cuales corresponden a CuO [63]. Estos resultados indican la presencia de ambas fases en el material, lo que sugiere que, aunque se ha sintetizado Cu_2O , también existen impurezas de CuO . La identificación precisa de estos picos es fundamental para evaluar la pureza del producto.

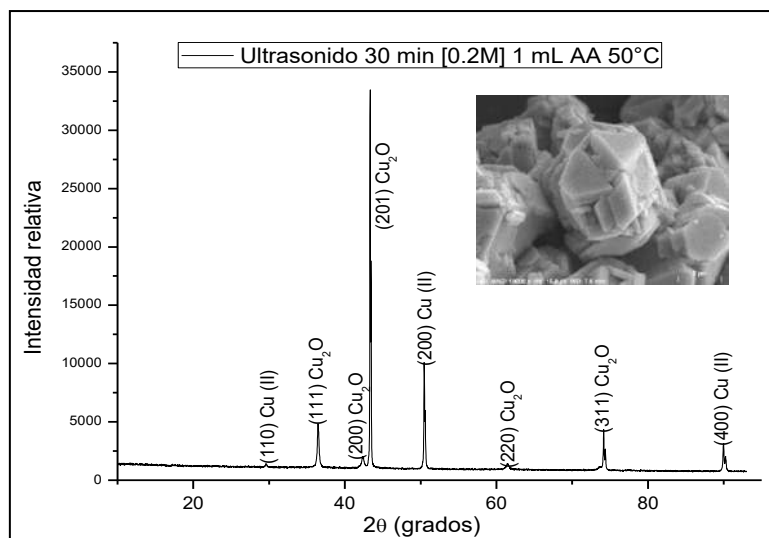


Figura 27. Difractograma perteneciente al material obtenido a 50° C en ultrasonido a partir de una concentración de 0.2 M de CuSO_4 .

Los difractogramas de los materiales obtenidos a partir de una solución de 0.05 M de CuSO_4 se presentan en la Figura 28. Se puede apreciar un patrón de difracción similar al de los materiales analizados mediante esta técnica anteriormente, con picos de difracción en 43.32° y 74.15° que se atribuyen a los planos cristalinos (201) y (311), respectivamente, correspondientes a Cu_2O . También se identifica la presencia de picos en 50.46° y 89.97° asociados a los planos (200) y (400) de CuO .

Adicionalmente, en el difractograma del material obtenido con el empleo de 0.75 mL de AA, se observa un pico en 36.43° el cual corresponde al plano cristalino (111) de Cu_2O [64]. Estos resultados resaltan la capacidad de las condiciones experimentales para generar tanto Cu_2O como CuO , subrayando la importancia de controlar los parámetros de fabricación.

Estos patrones de difracción se atribuyen nuevamente a la fase cúbica de los microcristales de Cu_2O , dado que no se observa ninguna diferencia significativa en los picos de difracción, excepto por la presencia del pico de difracción acorde al plano cristalino (111) de Cu_2O en la muestra analizada, la cual fue obtenida empleando 0.75 mL de AA. Además, no hay evidencia de la presencia de cristales con estructura pseudohexagonal columnar piramidal, que es posible se deba a una concentración baja de estos, la cual no es detectable por el equipo utilizado, impidiendo así la observación de picos correspondientes a esta morfología.

Asimismo, la presencia del pico para el plano (111) con una intensidad relativa muy baja en uno de los difractogramas obtenidos, sugiere que, aunque existen algunas estructuras de Cu_2O , su cantidad es insuficiente para generar un patrón de difracción claro. Esto resalta la

necesidad del ajuste de las condiciones de fabricación para promover la formación de estas morfologías específicas en futuras investigaciones.

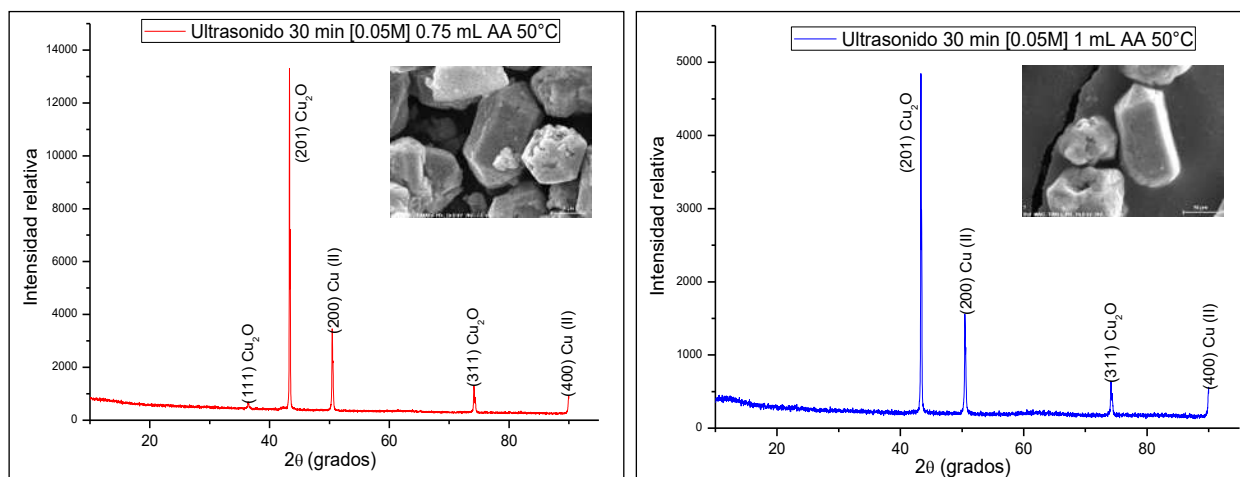


Figura 28. Difractograma perteneciente al material obtenido a 50° C en ultrasonido a partir de una concentración de 0.05 M de CuSO_4 .

7.1.7 Inmovilización de microcristales de Cu_2O en un soporte sólido de quitosano

La inmovilización de los microcristales de Cu_2O en polvo de CTS se llevó a cabo siguiendo la metodología detallada en el apartado 1.7.7. Como se observa en la Figura 29, la inmovilización de los microcristales de Cu_2O induce un cambio notable en la coloración del polvo de CTS, que tras la incorporación de los microcristales de Cu_2O pasa de un tono ligeramente amarillo a marrón. Esta alteración en la tonalidad es un indicativo de una inmovilización efectiva.

Para la inmovilización, se utilizaron 46.9 mg de microcristales de Cu_2O , los cuales fueron obtenidos a partir de la reducción de una disolución 0.05 M de CuSO_4 adicionando 1.5 mL de ácido ascórbico (10 % p/v) en ultrasonido a 50° C, durante 30 min para ser inmovilizados en 200 mg de polvo de CTS de peso molecular medio. Se seleccionaron estas cantidades para asegurar la estandarización con los protocolos establecidos en el apartado anterior.



Figura 29. Polvo de CTS a) antes de la inmovilización de los microcristales de Cu_2O , b) después de la inmovilización de los microcristales de Cu_2O .

La caracterización de este material mediante diferentes técnicas es esencial para corroborar la correcta inmovilización de los microcristales en el soporte de CTS. Además, es importante verificar que la cantidad de microcristales inmovilizada sea la máxima soportada por el CTS. Esta etapa de análisis es fundamental para asegurar la efectividad del proceso de inmovilización y el rendimiento del material en aplicaciones futuras.

7.1.8 Ensayos para la determinación de la máxima concentración de microcristales soportados en polvos de CTS.

Con anterioridad se reportó la obtención de microcristales Cu_2O (MCs) con una estructura cristalina denominada pseudo hexagonal columnar piramidal (PCP) [72] (MCs/PCP). Estos materiales fueron inmovilizados en polvos de CTS mediante la adición de diferentes concentraciones porcentuales de MCs/PCP específicamente al 10 % p/p (CTS-MCs/PCP 10 %), 15 % p/p (CTS-MCs/PCP 15 %) y 20 % p/p (CTS-MCs/PCP 20 %). El objetivo de esta variación en las concentraciones fue determinar la mejor proporción que permita la inmovilización de manera efectiva, tal como se muestra en la Figura 30.



Figura 30. Materiales obtenidos mediante la inmovilización de diferentes concentraciones de MCs/PCP en polvos de CTS.

7.1.9 Caracterización de los MCs soportados en polvos de CTS (CTS/MCs) mediante FESEM

Una vez completada la inmovilización de los MCs en polvos de CTS, el material obtenido fue sometido a su análisis empleando FESEM. Las microfotografías obtenidas se presentan en la Figura 31, donde se evidencia la presencia de la MCs en la superficie del CTS.

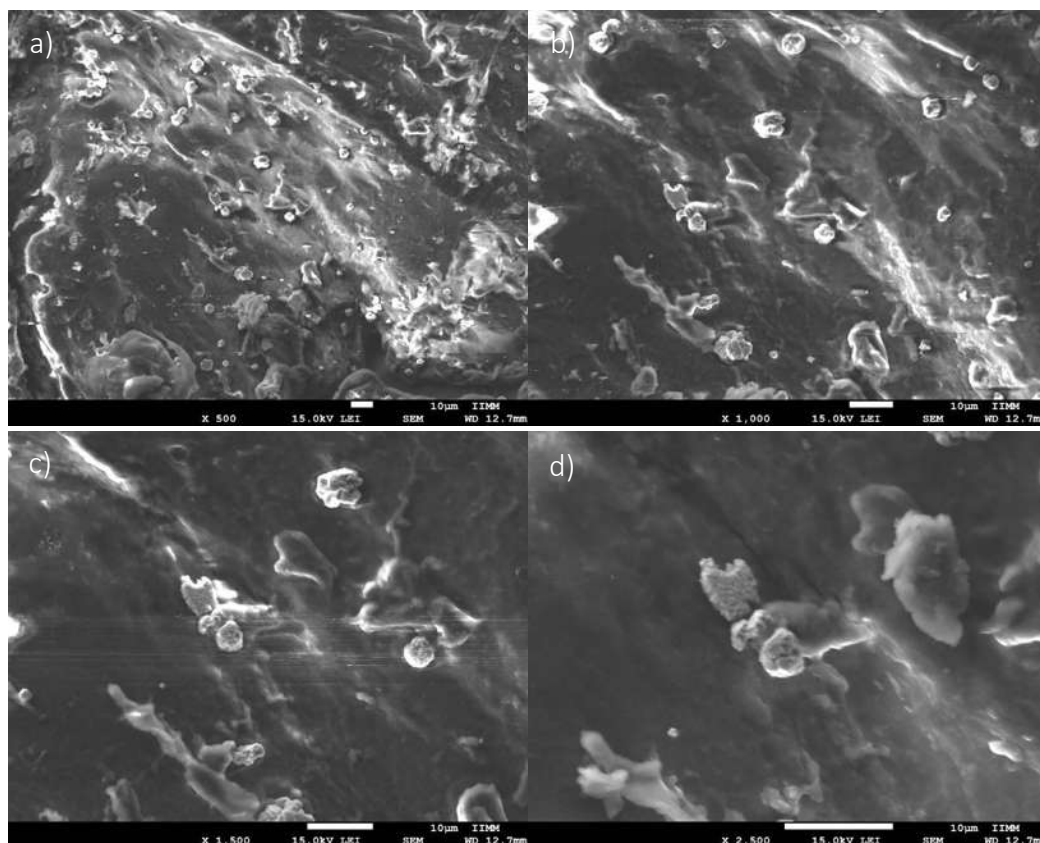


Figura 31. Micrografías correspondientes al material CTS/MCs.

En la Figura 32 se presenta el mapeo elemental de cobre, donde las zonas de coloración amarilla indican la presencia de este elemento (Figura 31b). Se observa que el cobre está disperso en la superficie del CTS, tanto en morfologías de tamaño nanométrico como micrométrico, lo que corrobora la correcta inmovilización de los MCs en el polímero. Una vez confirmada la presencia de los MCs en el polímero, el material resultante será utilizado como catalizador en reacciones de síntesis de compuestos orgánicos.

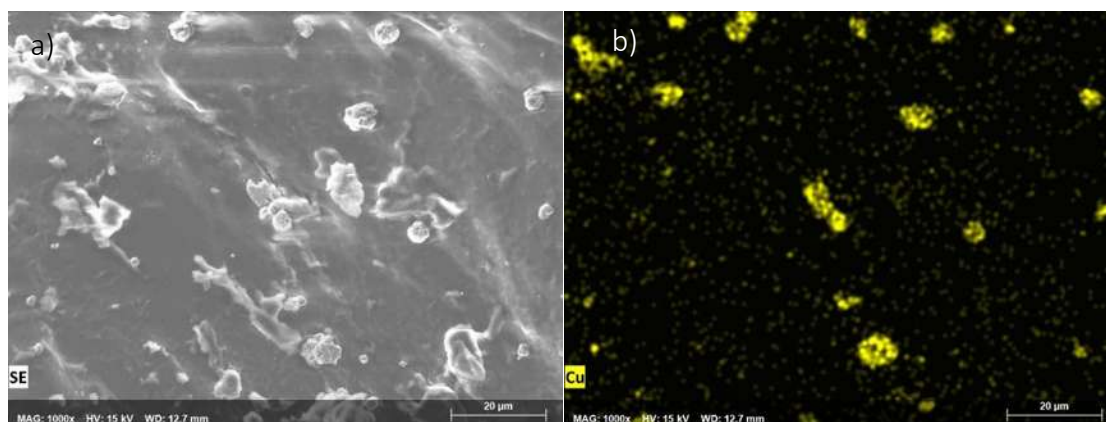
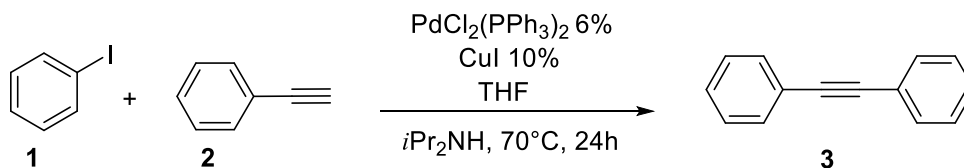


Figura 32. Mapeo elemental de cobre mediante FESEM.

7.1.10 Ensayos del potencial catalítico de los materiales obtenidos en la reacción de Sonogashira.

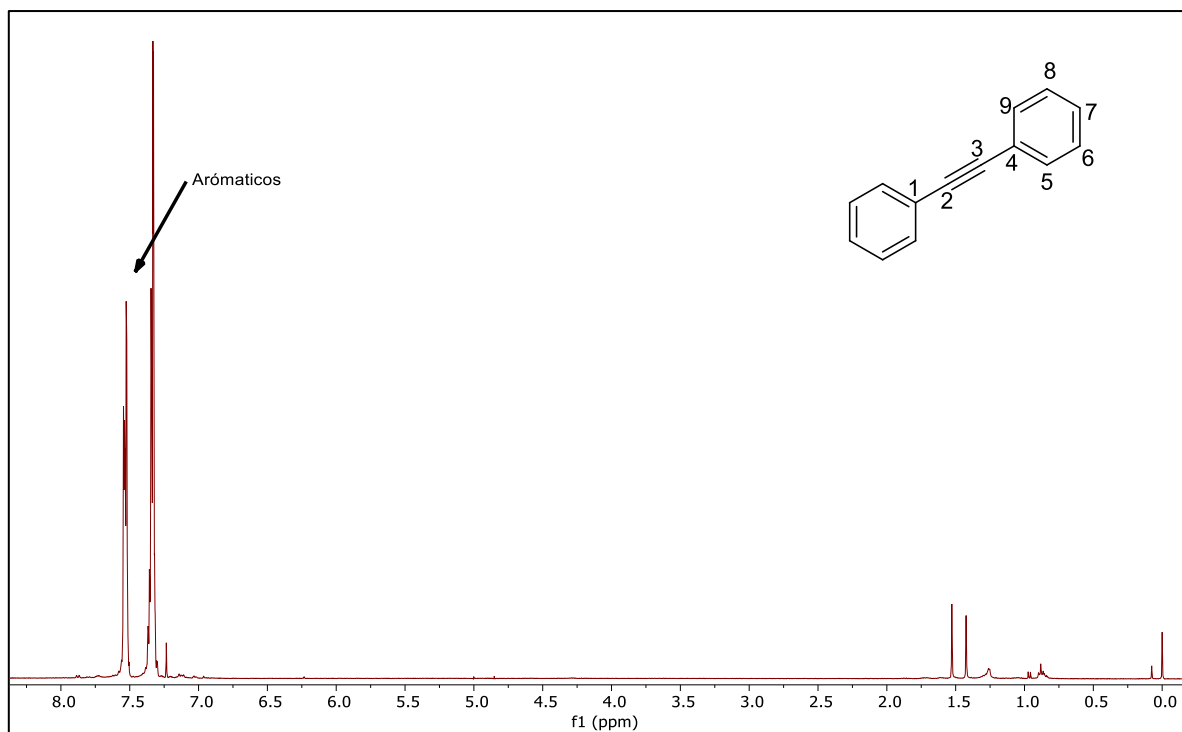
La evaluación de la actividad catalítica de los materiales obtenidos inició con la realización de la reacción de Sonogashira.

El primer ensayo se realizó bajo las condiciones descritas en el Esquema 2, que consiste en hacer reaccionar el yodobenceno (**1**) y el fenilacetileno (**2**) en presencia de Pd/Cu para obtener el difenilacetileno (**3**). Este enfoque tiene como objetivo determinar el factor de retención en cromatografía en capa fina (Rf-CCF) del producto y familiarizarse con la metodología empleada [79].

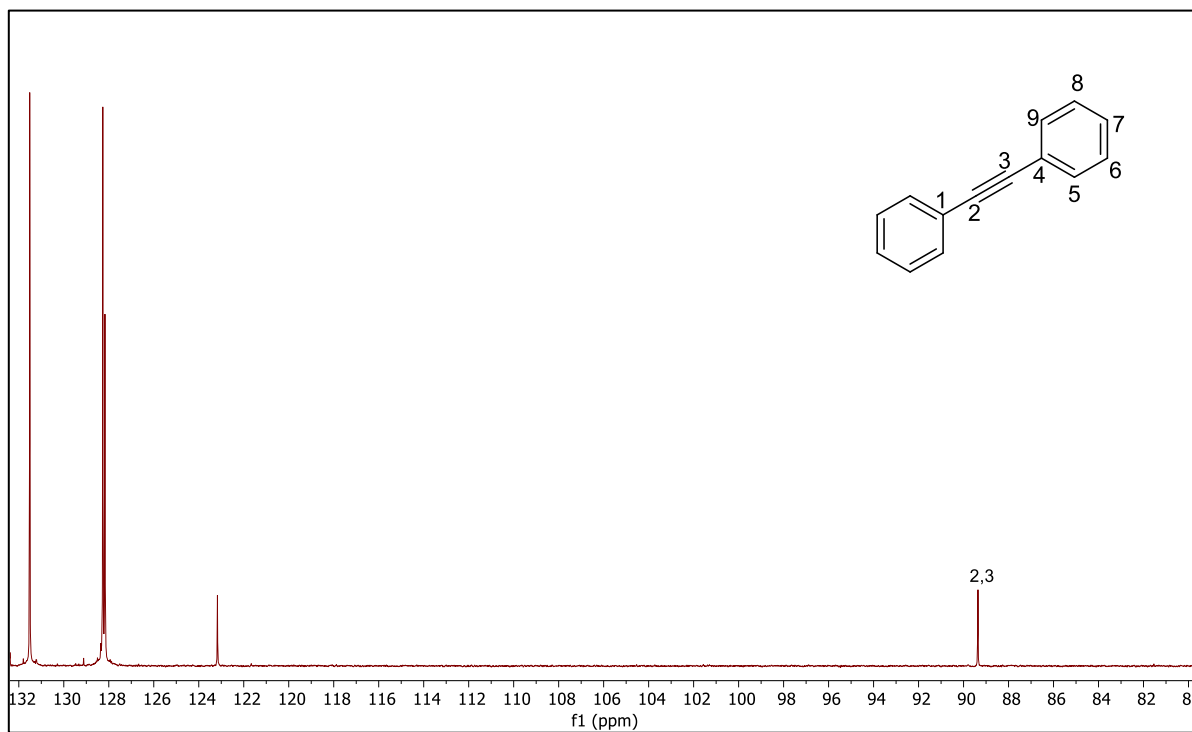


Esquema 2. Condiciones estándar para la reacción de Sonogashira.

Una vez concluida la reacción, el crudo de reacción fue extraído y purificado mediante cromatografía en columna, obteniendo el compuesto **3** en una mezcla de disolvente hexano/acetato de etilo en proporción 9:1, con un rendimiento cuantitativo. Posteriormente, el derivado **3** fue identificado por medio del análisis de RMN de ^1H y ^{13}C . Los espectros obtenidos se muestran en las Figuras 33 y 34, respectivamente, confirmando la obtención del producto deseado.



*Figura 33. Espectro de RMN de ^1H del producto **3** a 400 MHz en CDCl_3 .*

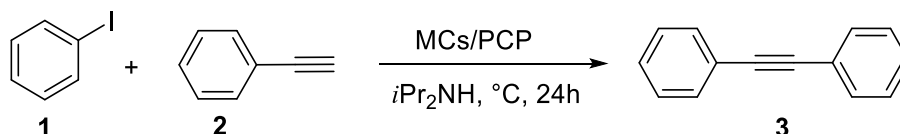


*Figura 34. Espectro de RMN de ^{13}C del producto **3** a 100 MHz en CDCl_3 .*

La síntesis del producto **3** también fue confirmada con el análisis por medio de espectrometría de masas, donde se observaron los siguientes iones moleculares:

EMIE (70eV) m/z : $[M]^+$ 178.07 (100), 115.4 (20), 101.04 (10), 77.02 (10).

Continuando con la evaluación de este catalizador en reacciones orgánicas, se procedió a emplear únicamente los microcristales de óxido de cobre, que se habían obtenido previamente con una estructura cristalina pseudo hexagonal columnar piramidal (ver Esquema 2). Los datos obtenidos se presentan en la Tabla 1.



Esquema 3. Reacción Sonogashira empleando MCs/PCP como catalizador.

Tabla 1. Datos obtenidos del acoplamiento Sonogashira con MCs/PCP variando parámetros experimentales.

ENSAYO	CATALIZADOR	CANTIDAD (mg)	BASE	DISOLVENTE	TEMPERATURA (°C)	RENDIMIENTO
1	MCs/PCP	10	Diisopropilamina	THF	70	Trazas
2	MCs/PCP	10	Diisopropilamina	SD*	70	Trazas
3	MCs/PCP	10	Diisopropilamina	THF	70	Trazas
4	MCs/PCP	20	Diisopropilamina	THF	70	Trazas
5	MCs/PCP	10	Diisopropilamina	SD*	100	Trazas
6	MCs/PCP	10	Diisopropilamina	1,2-Dicloroetano	100	Formación de un producto.
7	-	-	Diisopropilamina	1,2-Dicloroetano	100	No reaccionó

*SD: Sin disolvente.

Según el análisis de la Tabla 1, se puede observar que el producto **3** se obtiene únicamente en cantidades mínimas al emplear 70° C y 10 mg de MCs/PCP como catalizador, tanto en presencia como en ausencia del disolvente THF, y con una duración de reacción de 24 h. No obstante, al utilizar 1,2-dicloroetano como disolvente, se evidenció la formación de un producto, con factor de retardo distinto al material de partida, posterior a 36 h de reacción con 100° C de temperatura. Esta reacción fue filtrada para ailar el catalizador del crudo de reacción y este posteriormente se purificó mediante columna cromatográfica. Se realizó el análisis del producto obtenido mediante RMN de ^1H y ^{13}C , cuyos espectros se presentan respectivamente en las Figuras 35 y 36.

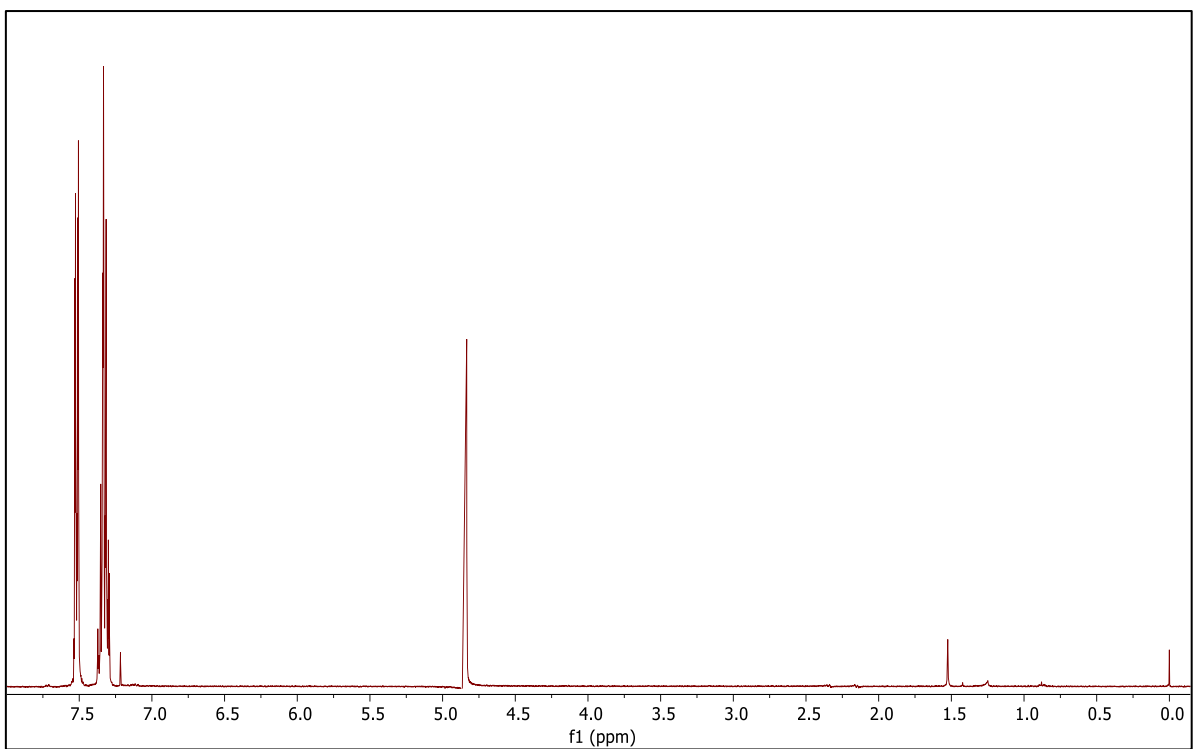


Figura 35. Espectro de RMN de ^1H del producto del ensayo 6 a 400 MHz en CDCl_3 .

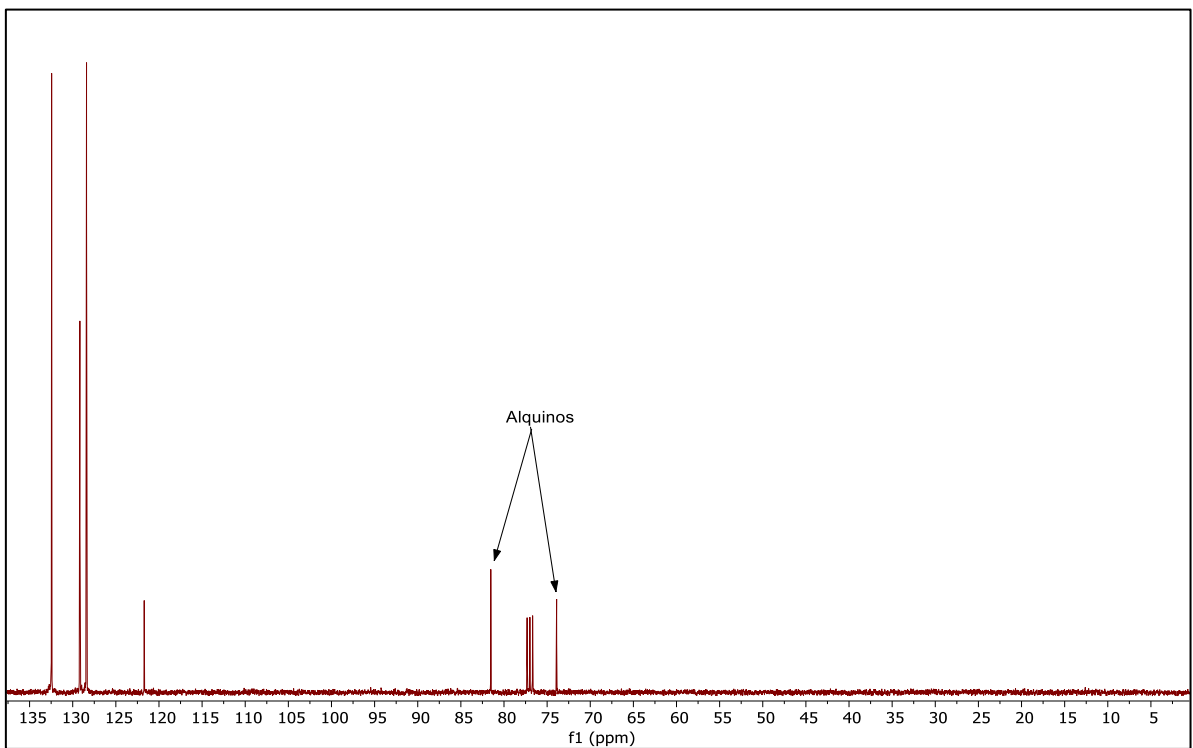


Figura 36. Espectro de RMN de ^{13}C del producto del ensayo 6 a 100 MHz en CDCl_3 .

Al analizar los espectros de RMN, se pudo determinar que el producto resultante de esta reacción es el derivado homoacoplado **4** [80]. Esta identificación se confirmó al observar las dos señales en 73.90 y 81.52 ppm en el espectro de RMN de ^{13}C , las cuales se asocian a los carbonos de alquino en la estructura mostrada en el Esquema 4.



Esquema 4. Reacción de formación de enlace C—C con el uso de MCs/PCP como catalizador.

La formación de **4** también fue confirmada por medio de espectrometría de masas, al observar los siguientes iones moleculares:

EMIE (70eV) m/z : $[\text{M}]^+$ 201.07 (95), 200.07 (100), 202.51 (35), 101.33 (35), 126.03 (20), 77.02 (30).

Para avanzar en el análisis de este acoplamiento, se decidió emplear los microcristales de óxido de cobre con estructura pseudohexagonal columnar piramidal inmovilizados en polvos de quitosano (CTS-MCs/PCP) como catalizador. Esta elección se basa en las propiedades catalíticas únicas que se espera obtener al combinar los MCs/PCP con el soporte de CTS, el cual puede ofrecer ventajas adicionales, como una mejor estabilidad y facilidad de separación del catalizador después de la reacción. A continuación, se muestran los datos de los ensayos realizados con este nuevo sistema catalítico en la Tabla 2.

Tabla 2. Resultados del acoplamiento con CTS-MCs/PCP a distintas condiciones experimentales.

ENSAYO	CATALIZADOR	CANTIDAD (mg)	BASE	DISOLVENTE	TEMPERATURA (°C)	RENDIMIENTO
1	CTS-MCs/PCP	20	Diisopropilamina	SD	120	Trazas
2	CTS-MCs/PCP	10	Diisopropilamina	THF	150	Observación de 3, 4 y otros subproductos
						*SD: Sin disolvente.

De acuerdo con la Tabla 2, al utilizar 10 mg de CTS-MCs/PCP como catalizador, empleando THF como disolvente a una temperatura de 150° C durante 48 h, la placa cromatográfica (Figura 37) del crudo de reacción revela la obtención de los productos **3**, **4**, así como otros subproductos, sin la presencia de las materias primas. Posteriormente, el crudo de reacción fue sometido para su análisis mediante espectroscopía de RMN de ^1H y ^{13}C , los espectros obtenidos se presentan en las Figuras 38 y 39 respectivamente.

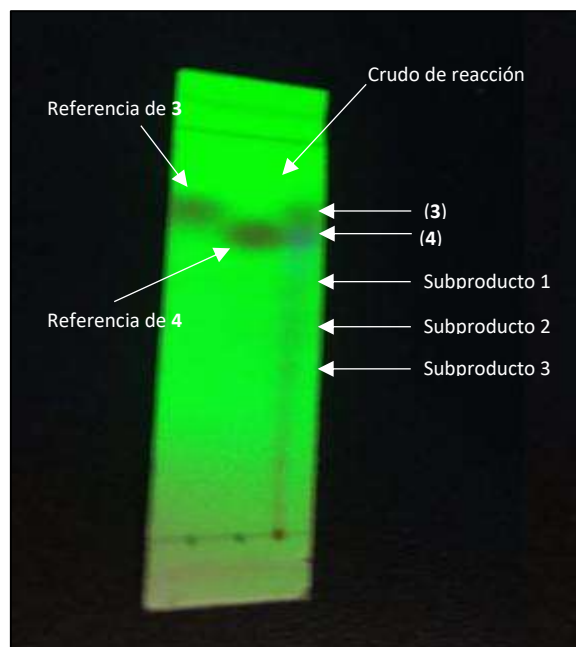


Figura 37. Fotografía de la placa cromatográfica del crudo de reacción.

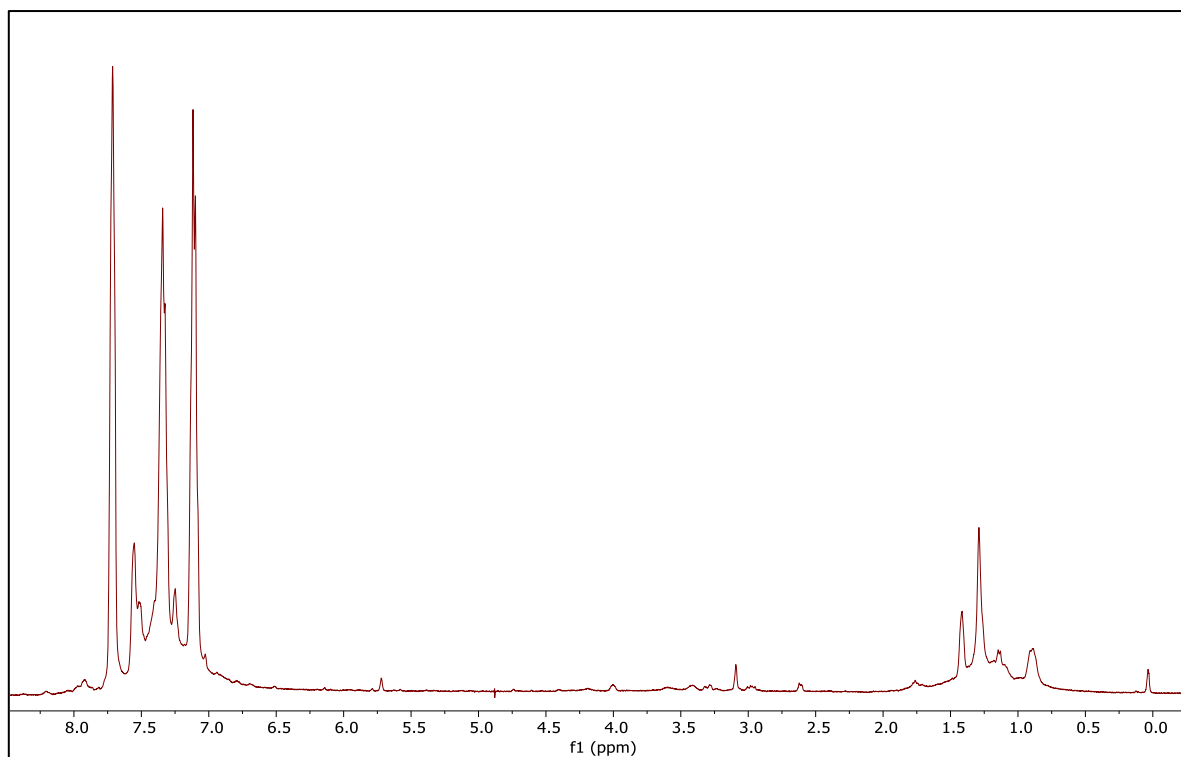


Figura 38. Espectro de RMN de ^1H perteneciente a la reacción del Esquema 3 a 400 MHz en CDCl_3 .

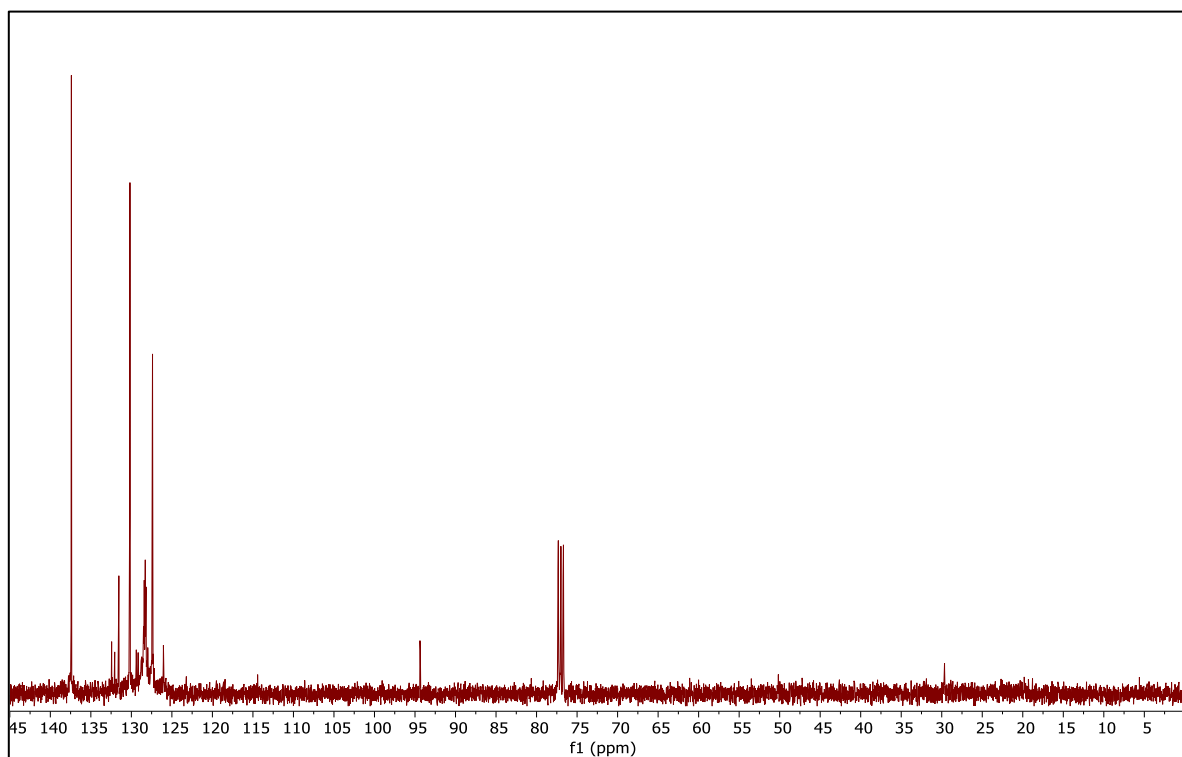
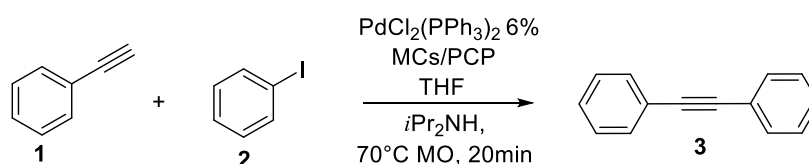


Figura 39. Espectro de RMN de ^{13}C del crudo de la reacción del Esquema 3 a 100 MHz en CDCl_3 .

A pesar de que en placa cromatográfica se identificó la formación de los productos de acoplamiento **3** y **4**, junto con trazas de otros subproductos, el espectro del crudo de reacción no muestra señales características de los carbonos con hibridación sp. Esto sugiere que, aunque se ha logrado la conversión, purificación y caracterización de los productos, aún se requiere optimización. Dado que son los primeros ensayos, se continuó trabajando en la purificación y la identificación de los productos observados por CCF del segundo ensayo, como se detalla en la Tabla 2.

7.1.11 Ensayos de la actividad catalítica de CTS-MCs/PCP en reacciones de acoplamiento C—C asistida por microondas.

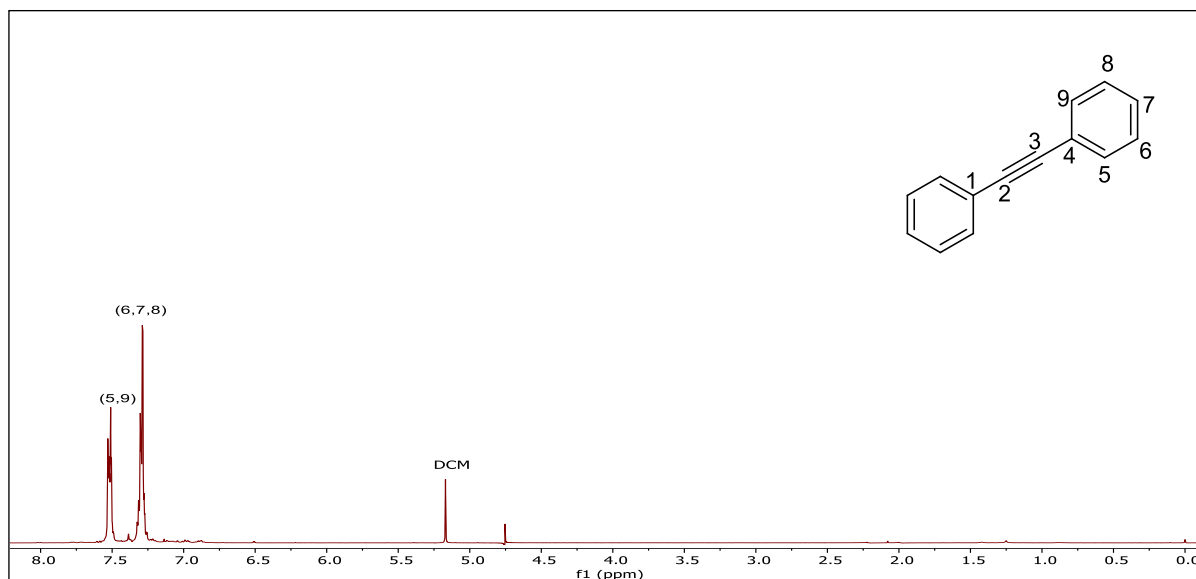
Se realizaron diversos experimentos de la reacción Sonogashira asistida por microondas, con el objetivo de aprovechar las ventajas que esta metodología ofrece, entre ellos la reducción del tiempo de reacción. Los resultados de ensayos previos utilizando los MCs, como catalizador [11] sirvieron de referencia para esta investigación. En particular, se realizó la reacción entre los compuestos **1** y **2** en presencia de paladio (Pd) como catalizador, complementando con los microcristales de óxido de cobre (I) previamente preparados mediante el proceso antes descrito con el uso de ultrasonido. Estos MCs presentan una estructura cristalina pseudohexagonal columnar piramidal, lo que podría influir en su actividad catalítica. La reacción se efectuó manteniendo un ambiente inerte, durante 20 min en un reactor de microondas a una temperatura de 70° C (ver Esquema 5).



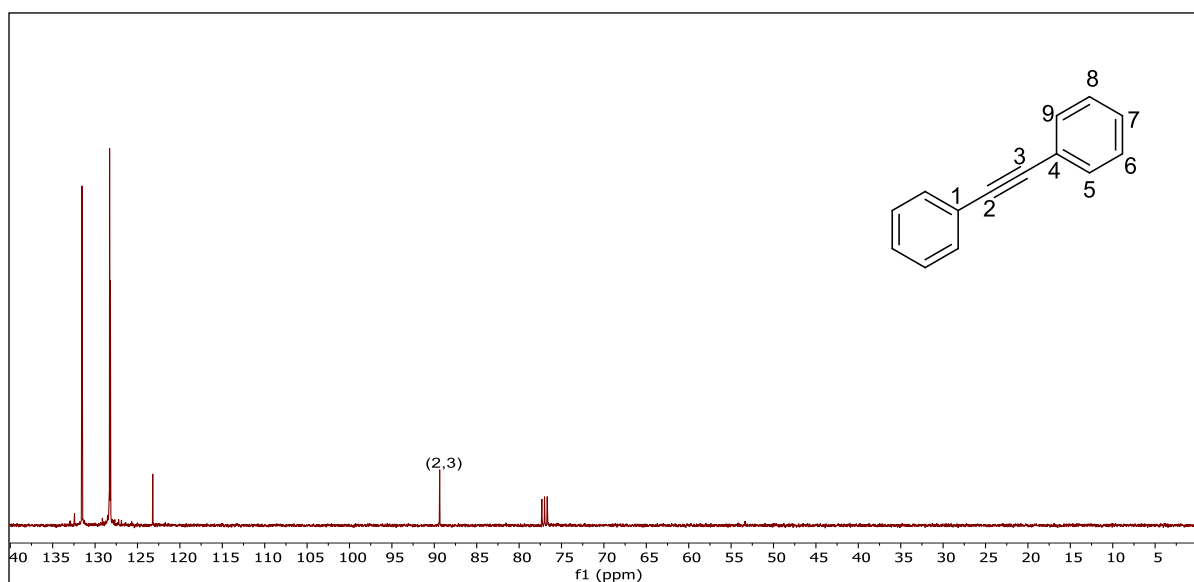
Esquema 5. Condiciones ensayadas para la reacción de Sonogashira empleando microondas.

Al finalizar el tiempo de reacción, se evaluó la formación del producto de reacción empleando CCF. Enseguida, se purificó el crudo de reacción utilizando cromatografía en columna para obtener el producto aislado. La caracterización de este producto se realizó mediante RMN, y los espectros obtenidos para ^1H y ^{13}C se presentan en las Figuras 40 y 41, respectivamente. Estos análisis confirmaron la identidad y la pureza del producto final, proporcionando información valiosa sobre su estructura química.

Del análisis de los espectros obtenidos, se concluyó que el producto aislado corresponde al compuesto **3**, el cual se consiguió un rendimiento del 99 %. Este alto rendimiento sugiere la efectividad del método utilizado y la idoneidad de los microcristales de Cu₂O como co-catalizador en la reacción de Sonogashira.



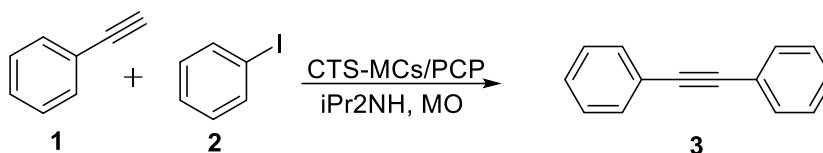
*Figura 40. Espectro de RMN de ¹H del producto **3** a 400 MHz en CDCl₃.*



*Figura 41. Espectro de RMN de ¹³C del producto **3** a 100 MHz en CDCl₃.*

Uno de los objetivos fundamentales de esta investigación es el evitar el empleo de catalizadores que no sean recuperables de los medios de reacción, como lo es el caso del paladio que a menudo plantea desafíos en términos de costo y sostenibilidad. En este contexto, los ensayos se realizaron exclusivamente empleando materiales compuestos de MCs soportados en CTS. Este enfoque se justificó por los resultados prometedores obtenidos en ensayos preliminares, donde los MCs demostraron una actividad catalítica superior en comparación con otros.

Además, es importante destacar que existen reportes en la literatura sobre la posibilidad de realizar la reacción de Sonogashira sin el empleo de paladio como catalizador [81], [82], [83], [84]. Esto abre nuevas vías para el desarrollo de alternativas más ecológicas y económicas, lo que resalta la relevancia de investigar el potencial de los MCs soportados en CTS en esta reacción. Así, el análisis de su rendimiento no solo contribuye al avance de la química sostenible, sino que también permite explorar la viabilidad de estrategias catalíticas innovadoras.



Esquema 6. Esquema de reacción para los ensayos realizados en microondas.

Por consiguiente, para la reacción descrita en el Esquema 6, se realizaron los ensayos mostrados en la Tabla 3. Estos experimentos se realizaron en un sistema de microondas utilizando 100 mg del compuesto 1, con un equivalente del compuesto 2. Durante las pruebas, se variaron las condiciones experimentales, incluyendo la temperatura, el tipo de disolvente, y la cantidad de catalizador, lo que permite evaluar el impacto de cada una de estas variables en la eficacia y selectividad de la reacción.

Tabla 3. Ensayos de la reacción de acoplamiento C—C en microondas y empleando CTS-MCs/PCP 10 % como catalizador.

ENSAYO	CATALIZADOR	DISOLVENTE	POTENCIA	TEMPERATURA (°C)	TIEMPO (min)	RENDIMIENTO
1	CTS-MCs/PCP 10 % 10 mg	SD	100	125	20	Trazas
2	CTS-MCs/PCP 10 % 10 mg	THF 5 mL	100	116	20	NR**
3	CTS-MCs/PCP 10 % 10 mg	THF 1 mL	200	150	20	NR**
4	CTS-MCs/PCP 10 % 10 mg	1,2-DCE 1 mL	200	150	20	NR**
5	CTS-MCs/PCP 10 % 15 mg	SD	200	150	20	NR**
6	CTS-MCs/PCP 10 % 20 mg	SD	200	150	20	NR**

*SD: Sin disolvente.
**NR: No reacciona.

La interpretación de los datos presentados en la Tabla 3 no arrojó resultados favorables para la obtención del producto **3**. Ante esta situación, se decidió aumentar la cantidad de catalizador en el soporte; inmovilizando un 20 % de MCs con relación al peso seco del CTS. Este proceso desarrolló siguiendo la misma metodología previamente descrita. Una vez obtenido el material modificado, se utilizó como catalizador en los ensayos realizados en microondas, tal y como se indica en el Esquema 6. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Ensayos de la reacción de acoplamiento C—C en microondas y empleando CTS-MCs 20 % como catalizador.

ENSAYO	CATALIZADOR	DISOLVENTE	POTENCIA	TEMPERATURA (°C)	TIEMPO (min)	RENDIMIENTO
1	CTS-MCs/PCP 20 % 10 mg	SD*	200	150	20	NR**
2	CTS-MCs/PCP 20 % 10 mg	SD*	200	100	20	NR**
3	CTS-MCs/PCP 20 % 10 mg	SD*	200	150	30	NR**
4	CTS-MCs/PCP 20 % 20 mg	SD*	200	150	60	Descomposición
5	CTS-MCs/PCP 20 % 20 mg	SD*	250	200	60	Descomposición
6	-	SD*	250	200	60	Descomposición

*SD: Sin disolvente.
**NR: No reacciona.

De acuerdo con los resultados de la Tabla 4, el uso de microondas no resulta favorable para llevar a cabo la reacción en presencia de este catalizador. A pesar de que los ensayos se efectuaron con tiempos de reacción prolongados y a medida que se incrementa la temperatura, los resultados indicaron que sólo se producía la descomposición del material crudo de reacción, sin la formación significativa del producto deseado. Esta falta de selectividad sugiere que las condiciones experimentales empleadas podrían no ser adecuadas para este sistema catalítico específico.

Continuando con la exploración de condiciones de reacción adecuadas para llevar a cabo el acoplamiento Sonogashira, se decidió aumentar la cantidad del reactivo **1** en relación con reactivo **2**. Esta mezcla se introdujo en un reactor microondas durante 20 min a 100° C; sin embargo, al finalizar el tiempo de reacción, no se detectó la formación de ningún producto.

Adicionalmente, se llevó a cabo una prueba manteniendo las condiciones de reacción, pero aumentando la cantidad de catalizador a 100 mg de CTS-MCs/PCP 20 %. No obstante, este ajuste tampoco resultó favorable para la obtención del producto deseado. Estos resultados indican que, a pesar de las modificaciones en las condiciones exploradas al momento la reacción no procede.

Continuando con la modificación de los parámetros, se procedió a cambiar la base utilizada para llevar a cabo esta síntesis. Las variaciones en las condiciones de reacción se detallan en la Tabla 5. Estos ensayos se hicieron con el interés de evaluar si el uso de diferentes bases puede influir en la eficiencia de la reacción química y contribuir a la síntesis del producto deseado.

Tabla 5. Condiciones de reacción con el empleo de diferentes bases en microondas.

ENSAYO	CATALIZADOR	DISOLVENTE	BASE	TEMPERATURA (°C)	TIEMPO (min)	PRODUCTO
1	CTS-MCs/PCP 20 % 100 mg	SD*	KOH	100	10	NR**
2	MCs/PCP 30 mg	SD*	KOH	100	20	Trazas 4
3	CTS-MCs/PCP 20 % 30 mg	SD*	KOH	100	10	Trazas 4
4	MCs/PCP 20 mg	SD*	Et ₃ N	100	10	NR**
5	MCs/PCP 30 mg	SD*	Et ₃ N y KOH	100	10	NR**
6	MCs/PCP 30 mg	SD*	DABCO	100	10	Trazas 3 y 4

*SD: Sin disolvente.
**NR: No reacciona.

De la revisión de la Tabla 5 se detecta que al emplear DABCO se logra la obtención de los productos **3** y **4** en baja proporción. A partir de este resultado, se decidió realizar modificaciones de las condiciones de reacción utilizando esta base, con el objetivo de favorecer la síntesis del producto deseado. Las nuevas condiciones de reacción se enlistan en la Tabla 6.

Tabla 6. Parámetros experimentales evaluados con el empleo de DABCO como base.

ENSAYO	CATALIZADOR	DISOLVENTE	BASE	TEMPERATURA (°C)	TIEMPO (min)	PRODUCTO
1	MCs/PCP 30 mg	SD*	DABCO	170	20	Trazas 3 y 4
2	MCs/PCP 30 mg	SD*	DABCO	170	40	Trazas 3
3	MCs/PCP 30 mg	SD*	DABCO	170	60	6 % de 3
4	CTS-MCs/PCP 20 % 30 mg	SD*	DABCO	170	60	5 % de 3
5	CTS-MCs/PCP 20 % 30 mg	THF	DABCO	170	60	Trazas de 4

*SD: Sin disolvente.

Del análisis de la Tabla 6, se concluye que el empleo de DABCO como base conduce a la obtención del producto **3** en bajos rendimientos. No obstante, durante la extracción del crudo de reacción, se formó una emulsión que dificultó la recuperación tanto del crudo de reacción como de los materiales utilizados como catalizadores.

Adicionalmente, al emplear los MCs sin soporte, la filtración no resultó eficaz, ya que los MCs atravesaron el filtro incluso tras tres filtraciones en algodón. Este problema se repitió al utilizar papel filtro, complicándose aún más la recuperación del catalizador, ocurriendo lo mismo, dificultándose de esta manera la recuperación del catalizador. Estos resultados permiten hacer notar la necesidad de modificar el proceso de extracción y recuperación del catalizador para mejorar los rendimientos de la reacción.

Sin embargo, dado que se observó un resultado prometedor, se decidió mantener las mismas condiciones de reacción del ensayo 3, adicionando K_2CO_3 con la intención de mejorar el rendimiento. Para la extracción, se empleó una solución saturada de NaCl, y la recuperación del catalizador se realizó a través de centrifugación. Posteriormente, mediante cromatografía en columna el crudo de reacción fue purificado. El rendimiento obtenido para este ensayo fue de un 6 %.

Los resultados anteriores sugieren que la adición de K_2CO_3 podría estar contribuyendo positivamente al sistema, aunque el rendimiento aún se considera bajo. Se plantea la necesidad

de seguir optimizando las condiciones para incrementar la eficacia del catalizador en esta reacción

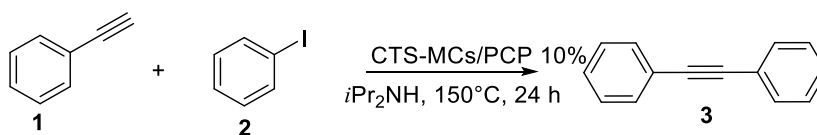
Se realizó un siguiente ensayo manteniendo condiciones de reacción del ensayo anterior, utilizando 30 mg de CTS-MCs/PCP 20 % como catalizador, DABCO y K_2CO_3 como bases, y aplicando radiación microondas durante 60 min a $170^\circ C$. En esta ocasión, la principal variación fue la extracción del crudo de reacción, que se realizó empleando una solución de HCl al 5 % y solución saturada de NaCl. Posteriormente, la purificación del crudo de reacción fue realizado mediante cromatografía en columna, logrando un rendimiento del 10 %.

Adicionalmente, se hizo otro ensayo bajo las mismas condiciones de reacción mencionadas anteriormente, en el cual, se impregnó el crudo de reacción en sílica gel en seco, esto con la finalidad de evitar la extracción convencional. Esta alternativa resultó en un rendimiento del 12 % posterior a su purificación mediante columna cromatográfica. Este incremento en el rendimiento sugiere que la impregnación en sílica gel puede ser una opción efectiva de mejorar la recuperación de productos en reacciones catalíticas.

Los datos conseguidos destacan la importancia de optimizar las condiciones de extracción y purificación en esta síntesis química, y ofrecen nuevas perspectivas sobre el uso de técnicas alternativas que pueden aumentar la eficiencia de este catalizador en la reacción.

7.1.12 Ensayos de la actividad catalítica de CTS-MCs/PCP en reacciones de acoplamiento C—C en calentamiento convencional.

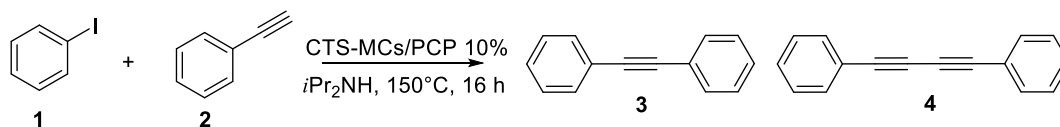
Por otro lado, dado que los ensayos con microondas no arrojaron resultados satisfactorios, se realizaron otros experimentos utilizando calentamiento convencional, tal como se muestra en el Esquema 7. Este cambio en la metodología busca optimizar las condiciones de reacción y evaluar el comportamiento del sistema catalítico bajo un enfoque tradicional.



Esquema 7. Esquema de reacción con el empleo de calentamiento convencional.

Un primer ensayo fue llevado a cabo utilizando 20 mg de CTS-MCs/PCP 10 % y diisopropilamina ($i\text{Pr}_2\text{NH}$), sin la adición de disolvente, a 150°C en un baño de aceite durante 24 h. Al finalizar el tiempo de reacción, se observó la presencia del producto **3** en cantidades mínimas junto con la formación de productos de descomposición. Estos resultados indican que, aunque se observa la formación del producto, bajo estas condiciones no se alcanzan rendimientos satisfactorios, lo cual se traduce a una baja actividad catalítica por parte del material empleado.

En un ensayo posterior, se conservaron las condiciones de reacción, con la única variación del tiempo, que se redujo a 16 h. Al concluir el experimento, para recuperar el catalizador el crudo de reacción fue filtrado a través de algodón. Posteriormente, se realizó un análisis por CCF, donde se observaron dos productos. El crudo fue llevado para su análisis utilizando RMN; donde se identificaron los productos **3** y **4** como se muestra en el Esquema 8. El espectro de ^{13}C en la Figura 42, revela las señales características de los carbonos de alquino correspondientes a **3** y **4**, confirmando la obtención.



Esquema 8. Esquema de reacción para el ensayo con CTS-MCs/PCP 10 % a menor tiempo de reacción.

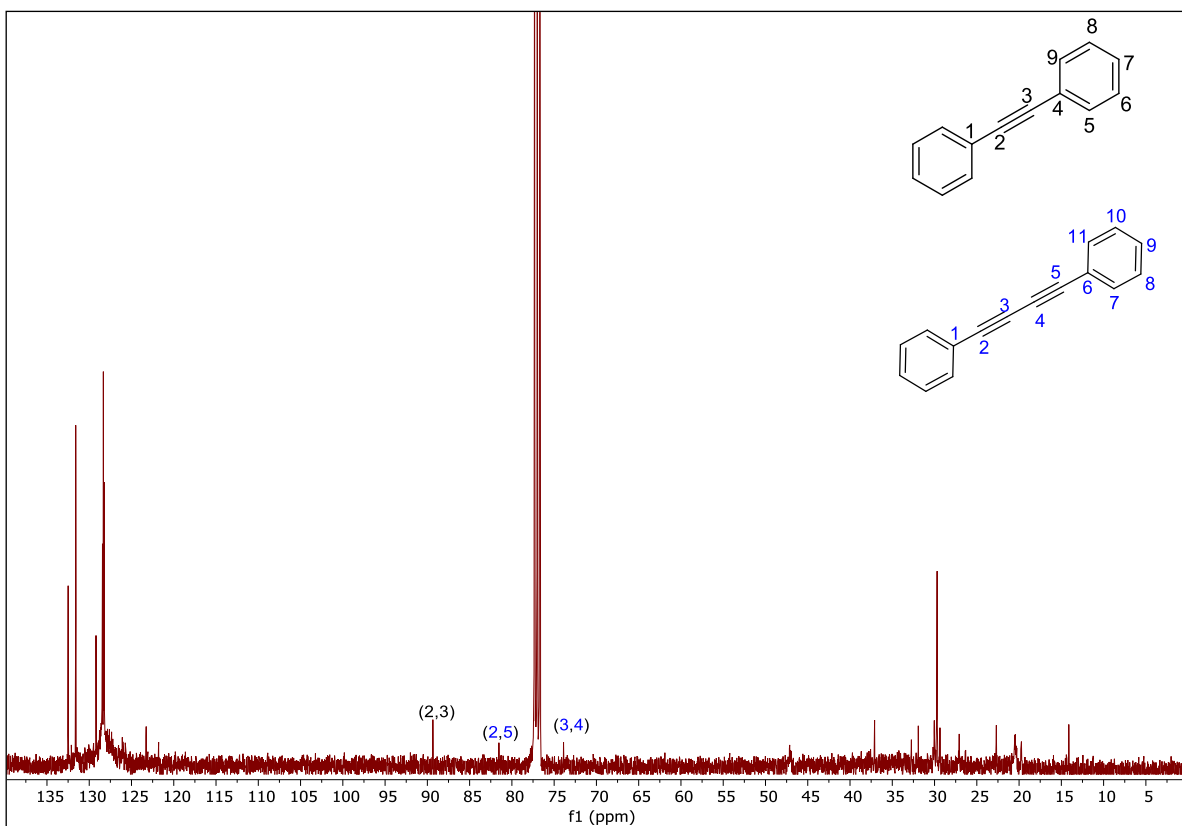


Figura 42. Espectro de RMN de ^{13}C del crudo de reacción del Esquema 8 a 100 MHz en CDCl_3 .

A continuación, se realizó otro ensayo utilizando únicamente 10 mg del catalizador y manteniendo un tiempo de reacción de 24 h. Al finalizar la reacción, se evidenció mediante CCF la formación de un único producto, el cual se encontraba en mayor proporción en comparación con el ensayo anterior. Se procedió a realizar el análisis mediante RMN de ^{13}C del crudo de reacción, y el espectro obtenido se muestra en la Figura 42. Este análisis confirmó la formación del producto **4**, así como la del compuesto **3**, aproximadamente en una relación 2:1.

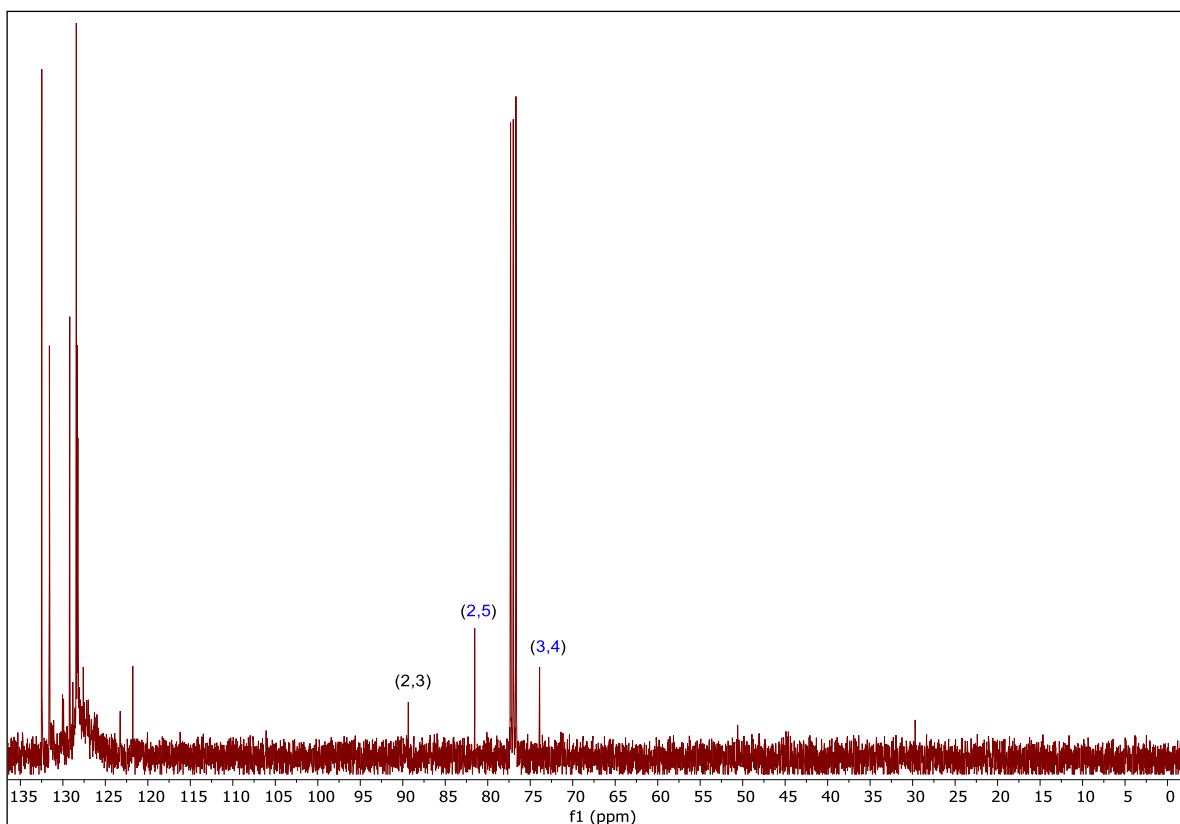


Figura 43. Espectro de RMN de ^{13}C de la reacción cuando se emplean 10 mg de CTS-MCs 10 % a 100 MHz en CDCl_3 .

7.1.13 Análisis de CTS-MCs/PCP posterior a la catálisis.

Cabe destacar que, en todos los ensayos realizados, tras la catálisis, el catalizador fue separado y recuperado del medio de reacción a través de la filtración con algodón. Una vez separado el catalizador, fue lavado con diclorometano (DCM) y secado adecuadamente. A continuación, se tomó una muestra de estos materiales la cual fue sometida a análisis mediante FESEM. Las microfotografías obtenidas, presentadas en la Figura 44, muestran que los MCs permanecen adheridos a la superficie del CTS, empleado como material de soporte, lo que demuestra la eficiencia del CTS como soporte de los MCs.

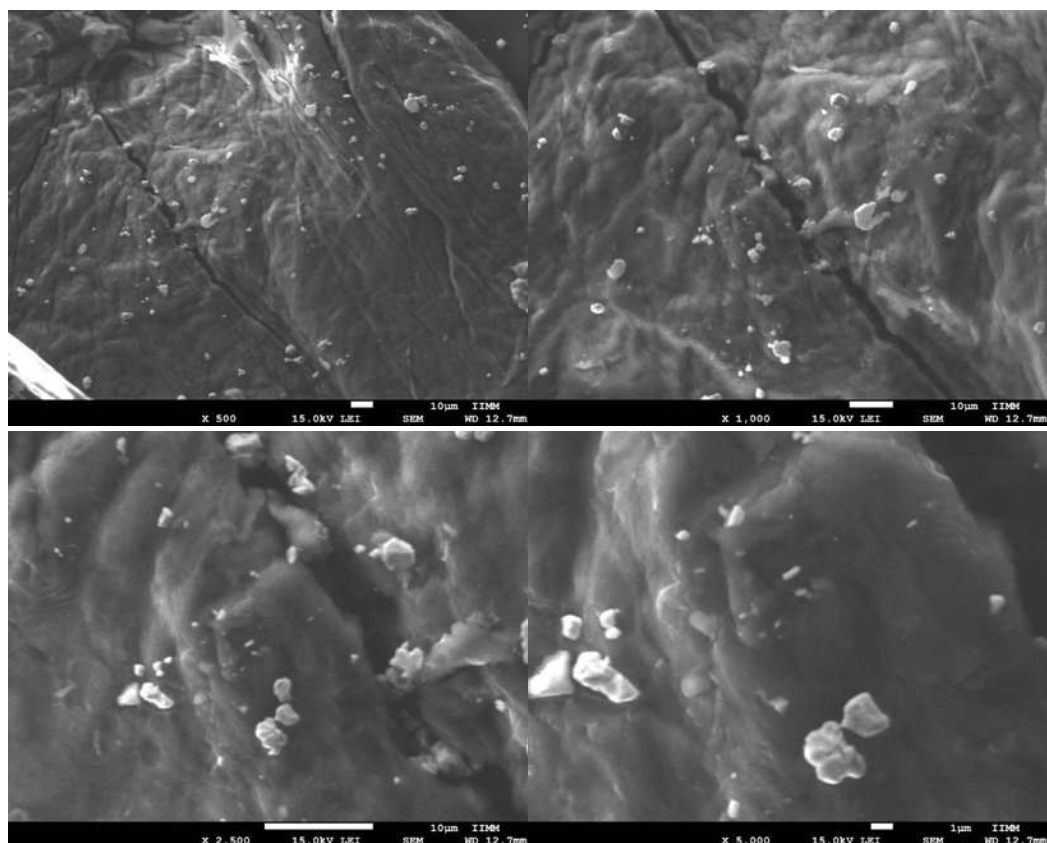


Figura 44. Microfotografías de CTS-MCs/PCP recuperado.

El análisis elemental de cobre en el catalizador recuperado, presentado en la Figura 45, evidencia que el metal permanece retenido en el polímero al finalizar el tiempo de reacción. En la imagen ubicada a la derecha de la figura, la coloración amarilla indica la presencia de cobre, lo que refuerza esta observación.

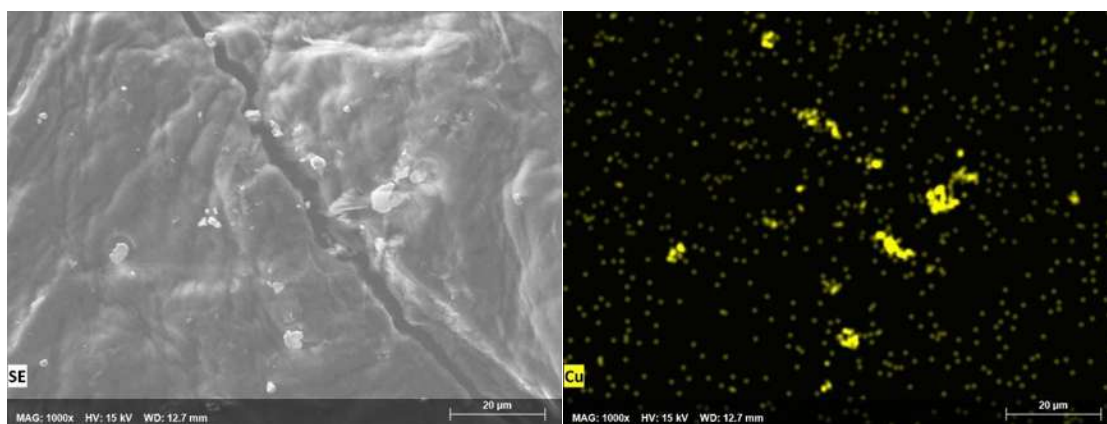


Figura 45. Mapeo elemental de cobre del catalizador recuperado.

Así mismo, se realizó el análisis EDS del catalizador recuperado, comparándolo con el espectro del catalizador antes de la reacción. Los espectros obtenidos se exponen en las Figuras 46 y 47, lo que permite evaluar los cambios en la composición del material tras su uso en la reacción.

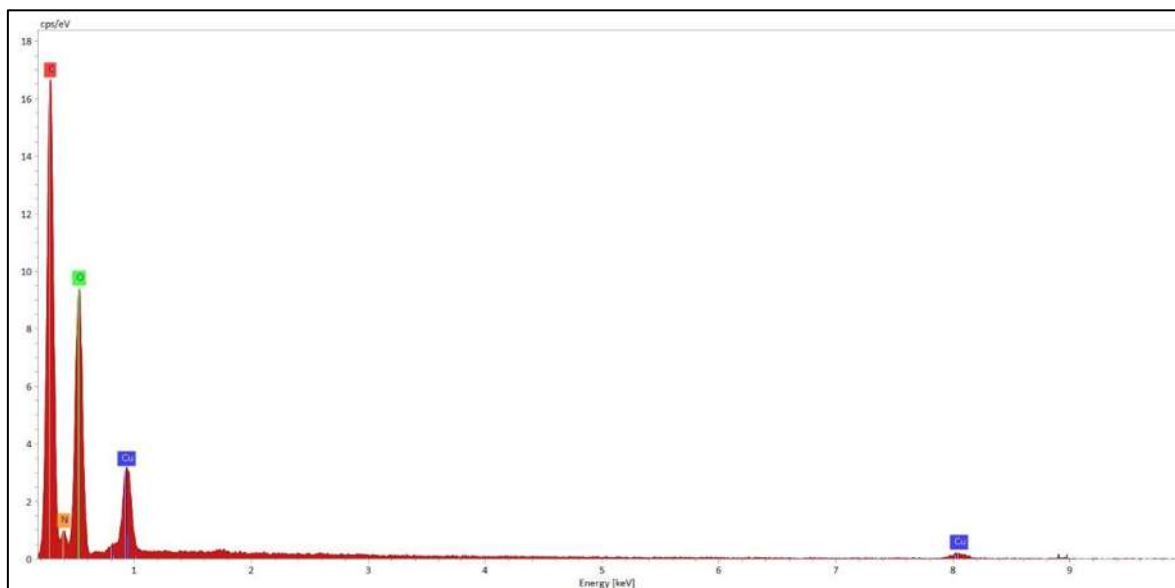


Figura 46. Espectro EDS del material antes de ser empleado como catalizador.

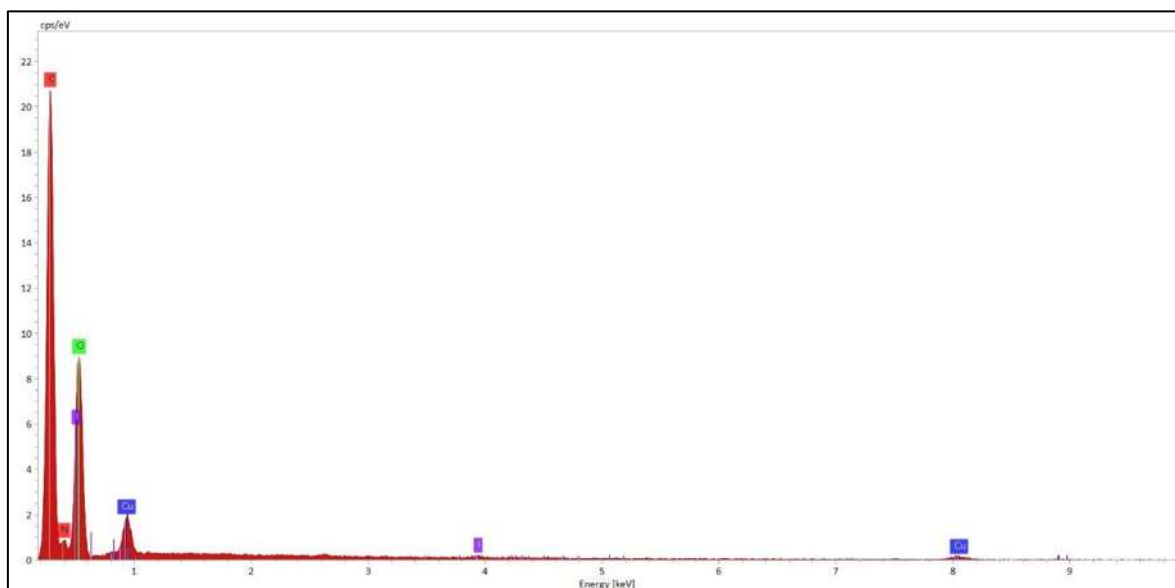


Figura 47. Espectro EDS del catalizador recuperado.

Del análisis de los espectros obtenidos, se observan las señales correspondientes para el elemento yodo en el catalizador recuperado del medio de reacción (Figura 47). Este elemento proviene de la materia prima empleada para la reacción y podría estar causando el envenenamiento del catalizador, ya que se ha descrito que el CTS tiene la capacidad de interactuar con el yodo [85]. Esta interacción podría explicar la baja eficiencia del catalizador observada en los ensayos realizados.

7.1.14 Inmovilización de paladio en CTS.

Con el objetivo de optimizar las condiciones de reacción exploradas al momento para la reacción de Sonogashira, se procedió a inmovilizar paladio (Pd) en polvos de CTS. Para ello, se empleó un enfoque similar al utilizado para la inmovilización de los MCs de Cu_2O .

Se prepararon dos suspensiones de los polvos de CTS, utilizando diferentes disolventes en cada ensayo: el primer ensayo se llevó a cabo con DCM, mientras que en el segundo se empleó metanol. Esta elección de disolventes se justificó por la solubilidad del $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (la especie catalítica a inmovilizar) en ambos, lo que permite una mejor interacción durante el proceso de inmovilización.

Las suspensiones permanecieron en agitación por 24 h para asegurar una adecuada incorporación del catalizador. Posteriormente, se realizó un secado completo en estufa a 60°C con el fin de remover cualquier residuo de disolvente, garantizando la estabilidad del material inmovilizado.

La inmovilización del paladio en CTS no solo busca proponer una nueva metodología en condiciones más suaves de la reacción para el acoplamiento de Sonogashira, sino también facilitar la recuperación y reutilización del catalizador en reacciones posteriores, lo que representa una ventaja significativa en términos de sostenibilidad y reducción de costos.

A continuación, se utilizaron 20 mg de los materiales obtenidos como catalizador en el acoplamiento de Sonogashira. La reacción se realizó en un reactor de MO durante 20 min a 100°C , empleando diisopropilamina como base y sin la adición de disolvente.

Una vez finalizada la reacción, el material catalítico se recuperó del medio de reacción y lavado varias veces con DCM para eliminar cualquier residuo de los reactivos, materia prima o subproductos. Posteriormente, se secó en estufa a 60°C , preparándolo para su reutilización en una nueva reacción.

Como resultado de estas pruebas se observa que, en la primera reacción se logró la obtención cuantitativa del producto **3**, posterior a la extracción siguiendo la metodología de

[86] sin mostrar inconvenientes como los descritos anteriormente, tales como la formación de emulsiones, por lo que esto es indicativo que el catalizador inmovilizado es efectivo para el acoplamiento Sonogashira. Sin embargo, en la segunda reacción, en la que se empleó el material recuperado como catalizador, la reacción no procedió, lo que sugiere una posible pérdida de actividad catalítica.

Este comportamiento plantea interrogantes sobre la estabilidad y reutilización del catalizador. Es posible que durante el proceso de lavado o secado se haya afectado la integridad del material o que se haya producido un envenenamiento del catalizador por subproductos de la reacción. Estas observaciones son fundamentales para optimizar el proceso de inmovilización y mejorar la reusabilidad del catalizador en futuras reacciones.

En vista de estos resultados, se decidió preparar una solución de CTS al 2 % en una solución acuosa de ácido acético al 2 %. A esta solución se le adicionó $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ y se mantuvo en agitación durante 24 h. Al concluir este tiempo, la solución resultante fue vertida en una caja Petri y se colocó en estufa a 60° C para promover la evaporación de los disolventes y la obtención de una película delgada.

De esta película se tomaron 20 mg, que fueron empleados como catalizador siguiendo la misma metodología previamente descrita. En la primera reacción, se observó nuevamente la obtención cuantitativa del producto del acoplamiento Sonogashira. Sin embargo, en la segunda reacción, no se evidenció la formación de ningún producto.

Estos resultados sugieren que, a pesar de que el nuevo método de inmovilización parece ser efectivo inicialmente, la actividad del catalizador puede estar comprometida tras su recuperación y reutilización. Esto incita a realizar un análisis más profundo sobre la estabilidad y el comportamiento del material en ciclos sucesivos de reacción, así como sobre las condiciones óptimas para su reutilización.

A partir de estos resultados, es posible especular que la inmovilización de la especie de paladio en el CTS, no se ha realizado de manera efectiva. Es probable que el catalizador se desprenda del soporte durante la catálisis del primer ciclo, lo que explicaría la ausencia de actividad catalítica en reacciones posteriores.

Esta situación sugiere la necesidad de optimizar el proceso de inmovilización, posiblemente revisando las condiciones de preparación y las interacciones entre el paladio y el CTS. Una mejor adherencia del catalizador al soporte podría mejorar la estabilidad y la reusabilidad en ciclos sucesivos de reacción, lo que es crucial para el desarrollo de un sistema catalítico eficiente.

Se ha reportado la inmovilización de Pd en CTS mediante modificaciones al polímero, lo que permite la obtener derivados de CTS que facilitan las interacciones necesarias para la

inmovilización del éste metal [87], [88], [89], [90]. Esta estrategia se considera una posible alternativa que podría ser evaluada en futuros estudios, con el fin de optimizar la efectividad y estabilidad del catalizador inmovilizado. La exploración de estas modificaciones podría abrir nuevas vías para optimizar el rendimiento del sistema catalítico en el acoplamiento de Sonogashira y otros procesos de síntesis química.

7.1.15 Evaluación de la actividad catalítica de los microcristales de óxido de cobre (I) en acoplamiento de Glaser.

De acuerdo con los resultados obtenidos anteriormente, se continuó la evaluación de los materiales en reacciones de acoplamiento de enlaces C—C, enfocándose esta vez en las condiciones experimentales adecuadas para el homoacoplamiento Glaser. La presencia de triples enlaces ha cobrado gran importancia en la obtención de moléculas orgánicas biológicamente activas, bloques de construcción, nuevos materiales y monómeros. Por ejemplo, la síntesis de índigo se realiza mediante este tipo de acoplamiento, lo que resalta el potencial, de estos productos químicos especialmente considerando que los materiales de partida son relativamente económicos y fácilmente accesibles [91].

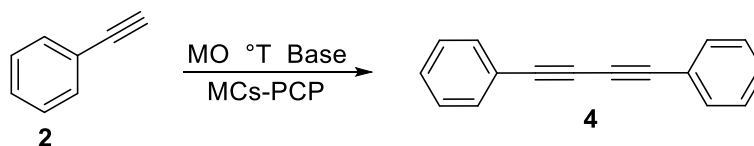
Además, se describen diversas aplicaciones en la elaboración de oligómeros y polímeros, así como su empleo como ligandos de complejos organometálicos. No se pueden pasar por alto las propiedades fluorescentes que presentan muchas de estas moléculas, lo que añade un valor adicional a su aplicación en sectores como la electrónica y la fotónica [92].

El principal desafío en estas reacciones es encontrar el catalizador adecuado, a nivel de laboratorio y en la escala industrial. Este catalizador debe de cumplir con características específicas; ser eficiente, relativamente económico y estable. Sin embargo, en general los catalizadores disponibles suelen presentar tiempos de vida cortos y alcances de reacción limitados [91]. Esta situación continúa siendo un gran reto en la actualidad, lo que resalta la demanda de crear nuevas estrategias y materiales que puedan superar estas limitaciones.

Tomando como base los resultados observados anteriormente, se hicieron otras variaciones en las condiciones de reacción. Esto con el objetivo de identificar nuevos parámetros que puedan optimizar la eficiencia del sistema catalítico.

Para llevar a cabo dichos experimentos, se utilizó como catalizador los microcristales de óxido de cobre (I) con una morfología pseudohexagonal columnar piramidal (MCs/PCP), obtenidos anteriormente; el fenilacetileno (**1**) y la base diisopropilamina se hicieron reaccionar

en presencia de este catalizador utilizando como fuente de calentamiento la radiación microondas. Estas condiciones se ilustran en el Esquema 9.



Esquema 9. Reacción del homoacoplamiento Glaser.

Los parámetros modificados en la reacción del Esquema 9 fueron temperatura, tiempo de reacción, la base y concentración de reactivos. Estas modificaciones fueron consideradas con el objetivo de observar si se favorecía el producto acoplado, así como, evaluar la estabilidad del catalizador MCs/PCP. Los ensayos realizados y resultados encontrados se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7. Condiciones de reacción asistidas por microondas modificadas para la reacción presentada en el Esquema 9.

ENSAYO	CATALIZADOR	CANTIDAD (mg)	BASE	DISOLVENTE	TEMPERATURA (°C)	TIEMPO (min)	PRODUCTO
1	MCs/PCP	10	<i>i</i> Pr ₂ NH	1,2-DCE	100	60	Trazas de 4
2	MCs/PCP	20	<i>i</i> Pr ₂ NH	1,2-DCE/H ₂ O	100	40	Trazas de 4
3	MCs/PCP	20	<i>i</i> Pr ₂ NH	1,2-DCE/H ₂ O	120	30	Trazas de 4
4	MCs/PCP	20	<i>i</i> Pr ₂ NH	1,2-DCE/H ₂ O	160	30	Trazas de 4
5	MCs/PCP	20	<i>i</i> Pr ₂ NH	1,2-DCE/H ₂ O	150	30	Trazas de 4
6	MCs/PCP	20	K ₂ CO ₃	1,2-DCE/H ₂ O	150	30	Trazas de 4
7	-	-	<i>i</i> Pr ₂ NH	1,2-DCE	100	60	No reacciona

De acuerdo con los datos mostrados en la Tabla 7, podemos notar que sí se promueve la obtención del producto **4** aunque en trazas. En estos ensayos, se modificó la cantidad del catalizador, utilizando 10 y 20 mg de los MCs/PCP. Se empleó *i*Pr₂NH como base y se variaron los disolventes (1,2-DCE y H₂O). No obstante, el análisis por CCF reveló que la formación del producto **4** se favorece únicamente en bajo rendimiento en estas condiciones.

Además, se evaluó la adición de carbonato de potasio (K₂CO₃) como base alternativa, sin embargo, esta modificación no tuvo un impacto significativo en la formación del producto.

Estos resultados sugieren que, aunque se están explorando diversas condiciones de reacción, la elección del catalizador y las bases es crucial para optimizar el rendimiento.

La escasa formación del producto **4** podría atribuirse a varios factores, como la estabilidad del catalizador bajo las condiciones de reacción, la solubilidad de los reactivos en los disolventes seleccionados o la posible interferencia de subproductos. Por lo tanto, se recomienda realizar estudios adicionales que incluyan la evaluación de otros disolventes, variaciones en la temperatura y/o calentamiento convencional, así como la exploración de diferentes bases.

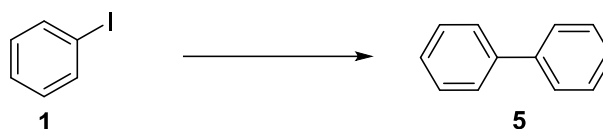
7.1.16 Evaluación de la actividad catalítica de los microcristales de óxido de cobre (I) en reacciones tipo Ullmann

Siguiendo con el estudio de la capacidad del material empleado como catalizador, y siguiendo la recomendación del comité evaluador en el examen predoctoral, se decidió evaluar las condiciones de reacción para el acoplamiento Ullmann. Esta elección se fundamenta en que, según la literatura, dicha reacción se lleva a cabo utilizando especies de cobre como catalizador. Además, el acoplamiento Ullmann es de gran relevancia a escala industrial, ya que los productos obtenidos a través de esta metodología son de considerable interés en sector farmacéutico y en el diseño de nuevos materiales [93].

La exploración de esta reacción no solo permite evaluar el rendimiento del catalizador bajo condiciones diferentes, sino que también puede abrir nuevas oportunidades para su aplicación en la síntesis de compuestos con valor comercial. Dada la importancia de los métodos de acoplamiento en la química orgánica, este análisis es un paso crucial hacia la optimización del material catalítico y su potencial aplicación.

Dado que se encontraron reportes del uso de ultrasonido para promover este tipo de acoplamientos [94] se optó por realizar un ensayo utilizando esta técnica, como se muestra en el Esquema 10. Las condiciones de reacción empleadas están detalladas en la Tabla 8. La reacción se realizó en ultrasonido durante 3 h a temperatura ambiente.

El uso de ultrasonido puede aumentar la eficiencia de la reacción al facilitar la dispersión del catalizador y los reactivos, así como al promover la formación de cavitaciones en el medio, lo que puede resultar en una mayor velocidad de reacción y mejores rendimientos. Este enfoque podría ofrecer una alternativa interesante a las condiciones de reacción convencionales, contribuyendo a la optimización del proceso y a la mejora de la sostenibilidad en la síntesis de compuestos de interés.



Esquema 10. Acoplamiento Ullmann.

Tabla 8. Ensayos realizados del acoplamiento Ullmann haciendo uso de ultrasonido.

ENSAYO	CATALIZADOR	CANTIDAD (mg)	BASE	DISOLVENTE	TEMPERATURA (°C)	TIEMPO (min)	PRODUCTO
1	CTS-MCs/PCP	30	-	Tolueno	TA*	180	NR**
2	MCs/PCP	30	<i>i</i> Pr ₂ NH	-	TA*	60	NR**
3	MCs/PCP	30	K ₂ CO ₃	<i>i</i> Pr ₂ NH	TA*	60	NR**

*TA= Temperatura Ambiente

**NR= No Reacciona

El monitoreo de la reacción se realizó cada hora mediante CCF. Sin embargo, al finalizar del tiempo de reacción, se observó en la placa cromatográfica únicamente la presencia de la materia prima, sin la formación de algún otro producto de reacción.

Así mismo, con el uso de las bases *i*Pr₂NH y K₂CO₃, no se detectaron cambios importantes en la obtención del producto por CCF. Estos resultados sugieren que, a pesar de las variaciones en los parámetros de reacción, el sistema catalítico no ha sido efectivo al interactuar con los reactivos para formar el producto. Esto último finalmente puede justificarse debido a los siguientes factores: naturaleza del catalizador, las condiciones de reacción y/o solubilidad de los reactivos; con base en los datos encontrados a través de las modificaciones mencionadas en términos del catalizador y condiciones ensayadas.

Debido a lo anterior, se decidió continuar con las siguientes modificaciones a la reacción en microondas. Estas se muestran en la Tabla 9. Con este enfoque se pretende aprovechar las ventajas de la radiación microondas como el calentamiento uniforme y rápido desde el seno de la reacción, que contribuye a mejorar la interacción de los reactivos optimizando así los rendimientos del producto deseado.

Tabla 9. Ensayos realizados del acoplamiento Ullmann haciendo uso de microondas.

ENSAYO	CATALIZADOR	CANTIDAD (mg)	BASE	DISOLVENTE	TEMPERATURA (°C)	TIEMPO (min)	PRODUCTO
1	MCs/PCP	20	K ₂ CO ₃	<i>i</i> Pr ₂ NH	120	20	NR**
2	CTS-MCs/PCP	20	K ₂ CO ₃	<i>i</i> Pr ₂ NH	120	40	Trazas de 5
3	CTS-CuSO ₄	20	K ₂ CO ₃	<i>i</i> Pr ₂ NH	120	20	NR**
4	CuSO ₄	20	K ₂ CO ₃	<i>i</i> Pr ₂ NH	120	20	NR**
3	-	-	K ₂ CO ₃	<i>i</i> Pr ₂ NH	120	20	NR**

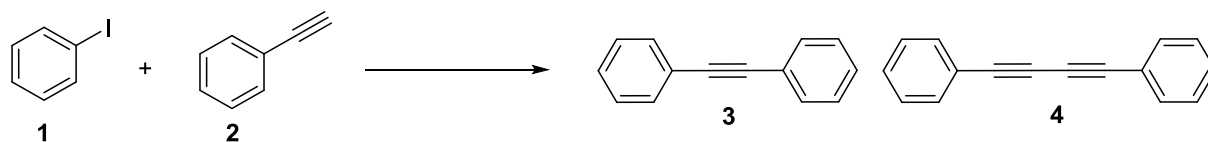
**NR= No Reacciona

De los resultados obtenidos en la Tabla 9, se aprecia que, a pesar de la variación de los catalizadores de cobre y del tiempo de reacción, generalmente la reacción no se favorece. Sin embargo, en el ensayo 2 se logró observar la formación del producto **5** en trazas. En este caso, se emplearon 20 mg de los microcristales de Cu₂O soportados en polvos de CTS empleando como base K₂CO₃ y como disolvente *i*Pr₂NH. La reacción fue realizada en un sistema de MO durante 40 min a 120° C.

Este resultado sugiere que, aunque la reacción no fue significativa en términos de rendimiento general, hay indicios de actividad bajo ciertas condiciones. Es posible que la combinación específica de catalizador, base y temperatura haya contribuido a la formación del producto **5**, lo que justifica una investigación más detallada de estos parámetros para optimizar la reacción en futuros ensayos.

7.1.17 Evaluación de la capacidad catalítica de los microcristales de óxido de cobre (I) en la reacción de Sonogashira.

Dados los resultados obtenidos y siguiendo la sugerencia del comité predoctoral, se decidió retomar la reacción del Esquema 11, la cual había mostrado un rendimiento moderado en la obtención del producto homoacoplado **4** (Ver Esquema 4). Esto con el interés de retomar los mejores resultados obtenidos al momento y explorar la posibilidad de optimizar el rendimiento del producto acoplado.



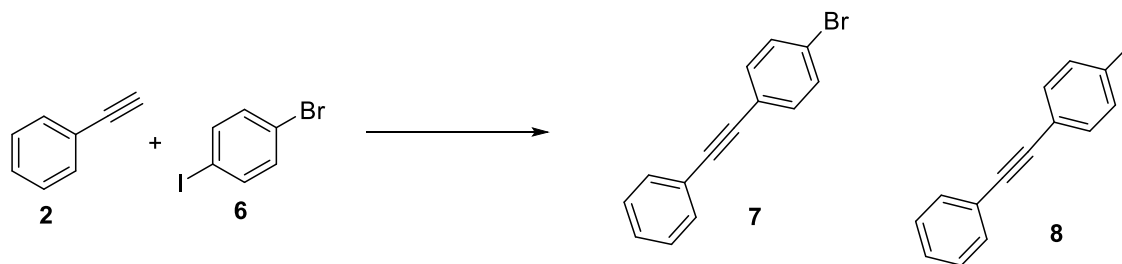
Esquema 11. Primer esquema de reacción Sonogashira evaluada.

Con este fin, se efectuaron a cabo dos ensayos. El primero consistió en la reacción del yodobenceno **1** con el fenilacetileno **2** en presencia de la base $i\text{Pr}_2\text{NH}$, utilizando 1,2-DCE y 10 mg de los MCs/PCP como catalizador. Esta reacción se realizó bajo calentamiento convencional a 100°C durante 24 h, obteniendo bajo estas condiciones, un 10 % de rendimiento el producto homoacoplado **4**.

En el segundo ensayo, se repitió la reacción utilizando las mismas materias primas pero esta vez se eliminó el disolvente. Se mantuvo el uso de la base $i\text{Pr}_2\text{NH}$ y 10 mg de los MCs/PCP como catalizador, nuevamente bajo calentamiento convencional a 100°C durante 24 h. Aunque el monitoreo de la reacción mediante CCF reveló la presencia del producto **4** en el crudo de reacción, la purificación subsiguiente mediante cromatografía en columna resultó en una proporción baja de **4**, lo que impidió la determinación precisa del rendimiento.

Enseguida, se realizaron otros ensayos en los que se sustituyó una de las materias primas, empleando 1-bromo-4-iodobenceno **6**, en lugar del bromobenceno. Ver Esquema 4.

Este cambio en la estructura del reactivo (halogenuro de arilo) se pensó considerando la diferencia en términos de reactividad química de los halógenos; se conoce que la naturaleza de los haluros puede afectar la reactividad y selectividad en las reacciones de acoplamiento de C—C [95]. A través de estos ensayos, se espera obtener datos reelevantes acerca de la efectividad del catalizador en diferentes condiciones y su capacidad para adaptarse a variaciones en los reactivos.



Esquema 12. Reacción Sonogashira con la modificación de la materia prima y los posibles productos de reacción.

Para comenzar, se realizó un ensayo utilizando radiación microondas, realizando la reacción durante 45 min a 100° C. Sin embargo, al término de la reacción, el análisis del crudo de reacción mediante CCF no mostró la presencia de ningún producto de reacción; únicamente se observaron las materias primas iniciales.

Continuando con este análisis, se consideró modificar el tipo de calentamiento, por lo que el ensayo se realizó en calentamiento convencional a una temperatura de 100° C durante un tiempo de 24 h. La serie de experimentos realizados, en los cuales se probaron diferentes condiciones de reacción, se detalla en la Tabla 10.

Tabla 10. *Modificaciones en las condiciones de reacción para Sonogashira.*

ENSAYO	CATALIZADOR	CANTIDAD (mg)	BASE	DISOLVENTE	TIEMPO (h)	PRODUCTO
1	MCs/PCP	10	<i>i</i> Pr ₂ NH	THF	24	NR
2	MCs/PCP	30	<i>i</i> Pr ₂ NH	THF	24	NR
3	MCs/PCP	10	<i>i</i> Pr ₂ NH	SD*	24	Trazas
4	MCs/PCP	10	Et ₃ N	SD*	60	Trazas
5	MCs/PCP	10	Et ₃ N	SD*	24	NR**
6	MCs/PCP	10	<i>i</i> Pr ₂ NH	SD*	24	Trazas
7	MCs/PCP	10	<i>i</i> Pr ₂ NH	1,2-DCE	24	Trazas
8	MCs/PCP	10	K ₂ CO ₃	SD*	24	Trazas
9	CTS-CuSO ₄	10	<i>i</i> Pr ₂ NH	1,2-DCE	24	NR**
10	CTS-MCs/PCP	10	<i>i</i> Pr ₂ NH	SD*	24	Trazas
11	MCs/PCP	20	<i>i</i> Pr ₂ NH	SD*	24	Obtención de 2 productos desconocidos

*SD: Sin disolvente.
**NR: No reacciona.

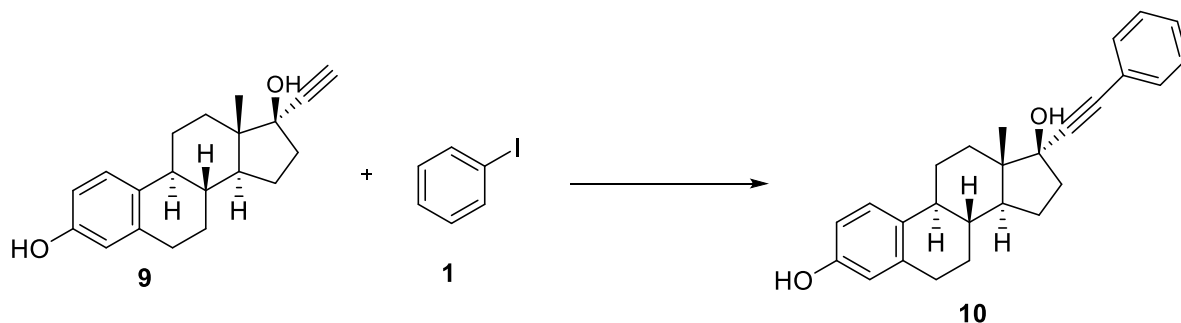
De acuerdo con la revisión de los datos mostrados de la Tabla 10, se observa que no se logró la obtención satisfactoria de ninguno de los productos esperados, como se indica en el Esquema 12. Sin embargo, en el ensayo 11, con el aumento de la cantidad de catalizador a 20 mg de los MCs/PCP, utilizando *i*Pr₂NH como base y sin disolvente, se detectó en el crudo de reacción mediante CCF la presencia de un R_f diferente al de la materia prima.

El crudo de reacción se sometió a purificación mediante cromatografía en columna, comenzando con la separación de la mayor cantidad de los MCs empleados como catalizador a través de un proceso de filtración antes de llevar el crudo a la purificación por columna. Tras la purificación, se recuperaron dos productos de reacción en proporciones bajas. Actualmente, se encuentra pendiente la determinación cuantitativa de ambos productos, así como el análisis mediante RMN de H¹ y C¹³ para

confirmar sus estructuras. Sin embargo, debido a limitaciones de tiempo y a la no disponibilidad de los equipos y baja cantidad de los productos obtenidos, este análisis no fue posible realizarlo.

7.1.18 Evaluación del potencial catalítico de los microcristales de óxido de cobre (I) en la reacción de Sonogashira del etinilestradiol.

Finalmente, se determinó realizar una serie de ensayos utilizando etinilestradiol (esteroide sintético empleado en gran medida para la fabricación de anticonceptivos y en tratamientos hormonales [96]), como materia prima para la realización del acoplamiento Sonogashira. La reacción se describe en el Esquema 13. La modificación del sustrato se pensó también con el objetivo de observar si un cambio en el uso de la materia prima podría influir en la eficiencia catalítica de los catalizadores ensayados al momento. La síntesis de derivados de etinilestradiol mediante acoplamiento de Sonogashira ha sido estudiada ampliamente [86], [97] y es bien conocido que este acoplamiento brinda una alternativa interesante para la síntesis de derivados de etinilestradiol con aplicaciones relevantes en el área biológica y de materiales.



Esquema 13. Reacción de Sonogashira con el empleo del etinilestradiol.

Tabla 11. Condiciones de reacción de Sonogashira empleando Etinilestradiol.

ENSAYO	CATALIZADOR	CANTIDAD (mg)	BASE	DISOLVENTE	TIEMPO (h)	PRODUCTO
1	-	-	Et ₃ N	1,2-DCE	24	NR**
2	MCs/PCP	10	Et ₃ N	1,2-DCE	24	Trazas
3	CuSO ₄	10	Et ₃ N	1,2-DCE	24	Trazas
4	MCs/PCP	20	Et ₃ N	1,2-DCE	24	NR**
5	MCs/PCP	20	Et ₃ N	1,2-DCE	72	NR**
6*	MCs/PCP	10	Et ₃ N	1,2-DCE	24	Trazas
7*	MCs/PCP	15	Et ₃ N	1,2-DCE	24	Trazas
8*	MCs/PCP	10	Et ₃ N	SD	24	NR**
9	CTS-CuSO ₄	15	Et ₃ N	1,2-DCE	24	Trazas
10	CTS-CuSO ₄	20	Et ₃ N	1,2-DCE	48	NR**
11	CTS-CuSO ₄	20	K ₂ CO ₃	1,2-DCE	24	NR**

*Condiciones inertes

**NR= No Reacciona

Como se puede notar en la Tabla 11, bajo las condiciones exploradas no fue posible la obtención del producto acoplado. Únicamente se pudo detectar mediante cromatografía en capa fina (CCF), la formación de productos en pequeña cantidad (trazas), los cuales no pudieron ser caracterizados debido a la poca cantidad.

Este resultado indica que los parámetros de reacción iniciales no son óptimos para la síntesis del compuesto objetivo. No obstante, es importante señalar que el hecho de que se hayan observado productos en cantidades traza sugiere que alguna forma de reacción está ocurriendo, lo cual abre la puerta a la optimización del proceso. Por lo tanto, se considerará la exploración de nuevas condiciones de reacción, como ajustes en la concentración de reactivos, temperatura y el uso de diferentes catalizadores, con el fin de lograr una estandarización adecuada y facilitar la posible obtención del producto de interés en futuras investigaciones.

7.2 Conclusiones de la evaluación de catalizadores heterogéneos para la formación de enlaces C—C

La morfología de los microcristales de cobre (MCs) fabricados a partir de la reducción química de la sal precursora está notablemente influenciada por la concentración del agente reductor, el cual es un parámetro determinante para la lograr la producción de estructuras cristalinas definidas y uniformes. El uso de radiación ultrasónica no solo contribuye a la reducción de tamaños de los microcristales, sino que también permite la formación de morfologías no obtenidas en ningún otro ensayo.

A través de análisis de difracción de rayos X (XRD), se identificó que los MCs corresponden a Cu_2O . Al reducir la concentración de la sal precursora y emplear la radiación ultrasónica, se logró obtener morfologías denominadas “pseudo hexagonal columnar piramidal”. Esta morfología ha sido documentada en la literatura para minerales, lo que la convierte en un hallazgo significativo, dado que a la fecha no se han reportado estructuras similares en microcristales de óxido de cobre (I).

Además, se determina que es crucial evitar temperaturas superiores a 80°C y cantidades de agente reductor que excedan 2 mL para la obtención de morfologías correspondientes a microcristales de Cu_2O .

La combinación de una adecuada concentración de agente reductor y el uso de radiación ultrasónica se revela como una metodología adecuada para el desarrollo de microcristales de Cu_2O con morfologías novedosas y potencialmente útiles en diversas aplicaciones tecnológicas.

La metodología diseñada para la inmovilización de los microcristales de Cu_2O en un soporte sólido de CTS (CTS-MCs/PCP) ha demostrado ser efectiva, como se corroboró a través del análisis por FESEM.

Se ha analizado la capacidad catalítica de los materiales, tanto de los MCs como de materiales compuestos CTS-MCs/PCP, observado la formación de diversos productos al incorporar estos materiales como catalizadores. Así mismo, se ha determinado la influencia de la base orgánica utilizada en el acoplamiento Sonogashira; destacando una mayor eficiencia con el empleo de DABCO, en combinación con CTS-MCs/PCP como catalizador.

Al mismo tiempo, se observó la importancia de la metodología de extracción de los productos de reacción, evidenciándose una mejora en la cantidad de producto obtenido al modificar este parámetro. No obstante, los bajos rendimientos observados pueden atribuirse a la presencia de la especie Cu (II) en el material empleado como catalizador, la cual resulta ser inactiva catalíticamente en este tipo de reacciones.

El análisis de la actividad catalítica de los materiales fabricados utilizando energías alternativas, como la microondas, no resultó favorable. Los resultados demostraron que el empleo de calentamiento convencional es ligeramente más favorable, dado que permite la obtención de los productos esperados, incluso en cantidades bajas. Esto sugiere que, a pesar de las ventajas potenciales de las energías alternativas, el calentamiento convencional ofrece una mayor eficiencia en ciertas reacciones catalíticas, al permitir incrementar la temperatura de forma gradual y durante más tiempo, sin mostrar descomposición de los materiales de partida en algunos casos específicos, como los ensayados en este trabajo.

La recuperación de los catalizadores compuestos por CTS-MCs/PCP resulta efectiva en todas las reacciones ensayadas. El análisis mediante FESEM revela que el material se conserva íntegro después del primer ciclo de catálisis. No obstante, se observa la presencia de contaminantes en el material en etapas posteriores, los cuales pueden provenir de las materias primas utilizadas. Esta contaminación puede representar un inconveniente para futuras aplicaciones, ya que la presencia de estos contaminantes podría dar lugar a la formación de especies que no son activas catalíticamente, así como a la generación de subproductos no deseables en los medios de reacción.

La interacción del CTS con Pd bajo las condiciones ensayadas se produce únicamente de manera superficial. Esto se evidencia con la falta de actividad catalítica del material en un segundo ensayo después de su recuperación, lo que sugiere que el catalizador recuperado consiste únicamente en el material de soporte. Sin embargo, no se excluye la opción de modificar al polímero para mejorar la inmovilización del metal, lo que permitirá su participación en múltiples ciclos de catálisis-recuperación.

El análisis comparativo de los resultados obtenidos en los acoplamientos Sonogashira, Glaser y Ullmann proporciona una visión integral sobre la efectividad de los catalizadores y la versatilidad de estos métodos en la síntesis orgánica. Este análisis no solo permite identificar las condiciones óptimas para cada reacción, sino que también resalta las ventajas y limitaciones de cada enfoque. De este modo, se contribuye a un entendimiento más profundo de los procesos de formación de enlaces carbono-carbono, lo que es fundamental para la creación de nuevas estrategias en la síntesis de compuestos orgánicos complejos.

7.3 Parte 2: Evaluación de catalizadores heterogéneos para la síntesis de BIMs

Los experimentos y resultados que se presentan a continuación se realizaron como parte de la continuación del proyecto de maestría, los cuales fueron concluidos durante el doctorado. El propósito de la investigación consistió en profundizar en los aspectos experimentales y teóricos relacionados con la interacción entre el quitosano (CTS) y sales metálicas, especialmente las de cobre, con el fin de explorar sus aplicaciones en campos como catálisis y síntesis de bis(indolil) metanos (BIMs).

Por lo anterior, como parte del proyecto de doctorado, se optimizaron las metodologías de síntesis y caracterización de los materiales, ampliando así el alcance del trabajo previo. Los ensayos realizados no solo mejoraron el análisis de los mecanismos de interacción entre los materiales, sino que también contribuyeron al desarrollo de nuevas estrategias para la inmovilización de metales sobre polímeros naturales. Esto resulta fundamental para futuras aplicaciones en distintos procesos.

7.3.1 Fabricación de hojuelas de CTS-CuSO₄ y su caracterización a través de FTIR

El análisis FTIR de las muestras de CTS puro y CTS-CuSO₄ en concentraciones del 5, 10, 15 y 20 % en peso se presentan en la Figura 48. En estos espectros, se pueden identificar las bandas de vibración características del CTS puro [98]. Estas incluyen la banda ancha en 3356 cm⁻¹ debido a enlaces de hidrógeno intramoleculares, correspondiente a las vibraciones combinadas de estiramiento de los grupos —OH y —NH₂. Así mismo, se aprecia una vibración en 2870 cm⁻¹, asociada al estiramiento asimétrico C—H. La banda en 1646 cm⁻¹ se atribuye al estiramiento C=O de la amida, que proviene de los grupos aminoacetilados, mientras que la vibración en 1546 cm⁻¹ corresponde a la flexión N—H de los grupos —NH₂. En 1420 cm⁻¹, se detecta la flexión CH₂, que resulta de reordenamientos de enlaces de hidrógeno en la orientación más favorable de los grupos primarios —OH. La vibración en 1369 cm⁻¹ está relacionada con las vibraciones C—N de la amina secundaria, y la banda en 1038 cm⁻¹ corresponde a la vibración característica de los enlaces C—O—C del enlace glicosídico [99].

Se puede observar claramente que todas estas vibraciones experimentan cambios significativos tanto en intensidad como en desplazamientos de las bandas. Estos cambios sugieren una interacción notable entre el CTS y el CuSO₄, particularmente entre los grupos reactivos NH₂ y OH del polímero y el cobre. La naturaleza quelante del CTS facilita esta interacción, permitiendo que el cobre se coordine con los grupos hidroxilo y amino presentes

en la estructura del polímero [99], [100], [101]. Esto es indicativo de un proceso de modificación de la estructura del CTS, en el que los sitios de unión para el cobre están claramente influenciados por la concentración de CuSO_4 .

Además, se aprecia que con el aumento de la concentración de CuSO_4 en la mezcla, la interacción entre el polímero y la sal se intensifica. Este fenómeno puede explicarse por el aumento en la disponibilidad de sitios activos para la coordinación del cobre, lo que favorece una mayor complejación. En particular, la muestra de CTS- CuSO_4 al 20 % en peso muestra un decremento notable en la intensidad de las vibraciones de los grupos OH y NH_2 , lo que indica una fuerte interacción entre el cobre y estos grupos funcionales del CTS. Esta disminución en la intensidad de las bandas puede interpretarse como una consecuencia de la formación de complejos Cu-CTS, lo que provoca un efecto de "bloqueo" en las vibraciones asociadas a los grupos funcionales libres. Este tipo de interacción también puede implicar una posible alteración en la estructura y propiedades físicas del CTS, afectando su capacidad para interactuar con otros compuestos o agentes químicos en procesos posteriores.

El análisis de estos espectros FTIR es fundamental para comprender los mecanismos de interacción entre el CTS y el CuSO_4 a diferentes concentraciones. La observación de los desplazamientos de las bandas y la variación en su intensidad sugiere que el cobre se incorpora en la estructura del polímero, alterando sus propiedades químicas y físicas. Este tipo de análisis puede ser crucial en aplicaciones que requieran una alta eficiencia catalítica o en procesos donde el control de la interacción entre el metal y el polímero es clave, como en la catálisis heterogénea.

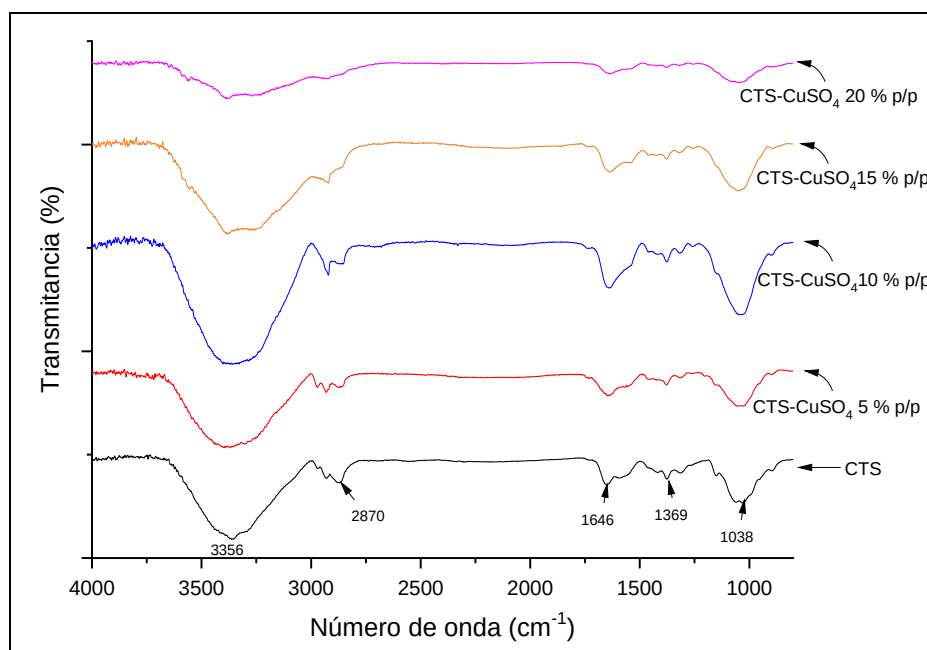


Figura 48. Espectro FTIR comparativo de hojuelas de CTS puro y hojuelas cargadas con distintas concentraciones de CuSO_4 .

7.3.2 Determinación de los límites de detección y cuantificación

Se llevó a cabo la realización de una curva de calibración empleando espectroscopía UV-Vis a partir de soluciones de CuSO_4 de concentración conocida en el rango de concentraciones mostradas en la Figura 49. Esto con la intención de monitorear la carga efectiva de la sal en el soporte sólido de quitosano y si es que hay desprendimiento de la sal cargada una vez que el material final es empleado como catalizador. Es importante mencionar que este análisis se realizó como sugerencia de uno de los revisores del artículo una vez que fue sometido a la revista *Chemical Engineering and Processing-Process Intensification*, para su posible publicación.

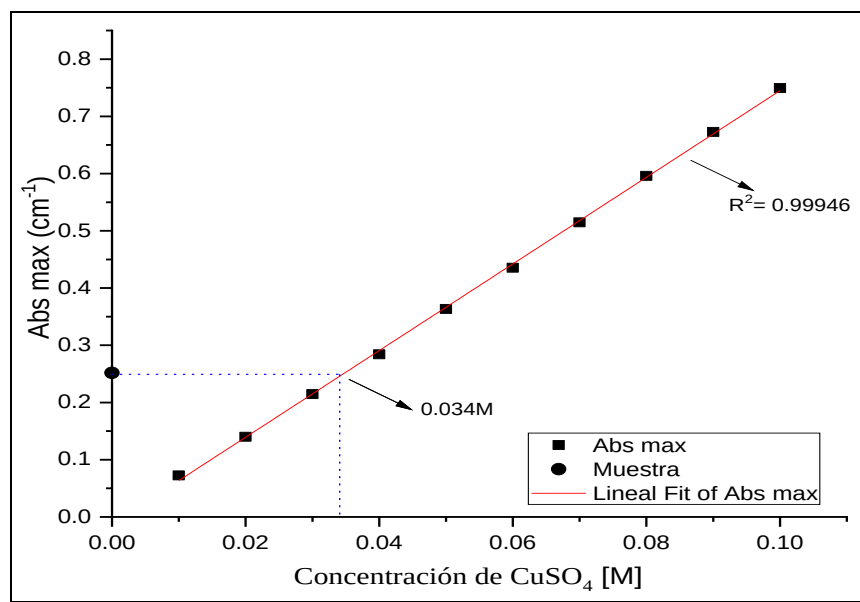


Figura 49. Curva de calibración.

En la Figura 49 se muestra el valor de R^2 obtenido mediante el ajuste lineal de los datos experimentales. El valor de R^2 , o coeficiente de determinación, es un parámetro crucial para evaluar con precisión la relación entre la concentración del analito y la respuesta obtenida. Un valor de R^2 cercano a 1 indica una excelente correlación entre ambas variables, lo que sugiere que el modelo de calibración es adecuado y que la medición es precisa. En el presente experimento, se obtuvo un valor de R^2 igual a 0.9995, lo que confirma una correlación excepcionalmente alta y refleja un modelo de calibración muy confiable. Por el contrario, un valor bajo de R^2 sugeriría que el modelo no captura adecuadamente la variabilidad de los datos, lo que implicaría que el ajuste podría ser inadecuado, afectando la fiabilidad de los resultados analíticos.

Al reportar los valores de R^2 , se ofrece una herramienta adicional para verificar la fiabilidad de las mediciones obtenidas y garantizar que los límites de detección y cuantificación, así como las extrapolaciones de concentración, sean precisos y válidos. Esto también ayuda a identificar posibles fuentes de error en el proceso experimental, como problemas con la preparación de las soluciones estándar, la variabilidad en el equipo de medición o la interferencia de otras sustancias en el análisis. Por tanto, incluir estos valores es esencial para proporcionar un informe completo y rigurosamente validado de los resultados experimentales.

Los límites de detección (LD) y cuantificación (LQ) son herramientas clave utilizadas para evaluar la calidad y confiabilidad de los datos analíticos. El límite de detección se refiere a la cantidad más baja de un analito que puede ser detectada con una certeza estadística, mientras que el límite de cuantificación representa la concentración mínima en la que un analito puede ser medido de manera precisa y exacta. Estos límites son fundamentales en el análisis químico, ya que ayudan a verificar que los datos obtenidos son confiables y adecuados para su interpretación [102].

Tradicionalmente, ambos límites se calculan en función de la variabilidad en la respuesta del analito a una concentración específica, que comúnmente se selecciona de manera arbitraria, como en el caso de los valores MDL (Minimum Detection Limit) y ML (Minimum Quantification Limit) definidos por la EPA de EE. UU. Estos enfoques más sencillos, que utilizan concentraciones fijas de referencia, permiten una estimación rápida, pero pueden ser sensibles a las fluctuaciones en la respuesta del analito y, por lo tanto, generar resultados imprecisos [103].

Por otro lado, los diseños más sofisticados, conocidos como diseños de calibración, utilizan una serie de concentraciones, no solo una, para generar curvas de calibración que permiten una estimación más precisa de los límites de detección y cuantificación. Estos diseños implican la toma de réplicas en diferentes concentraciones del analito y permiten identificar de manera más fiable el comportamiento de la respuesta frente a las variaciones en la concentración. De esta manera, se mejora la precisión del cálculo de los límites, ya que se tiene en cuenta no solo una concentración única, sino toda una gama de valores. Esto también ayuda a mitigar los efectos de posibles errores sistemáticos y aleatorios.

Sin embargo, los diseños de calibración son más complejos tanto en términos de procesamiento de datos como de experimentación. La necesidad de realizar mediciones en varios niveles de concentración y obtener réplicas adecuadas implica un mayor número de experimentos, lo que puede aumentar significativamente el tiempo de análisis. Además, la interpretación de los resultados puede requerir el uso de métodos estadísticos avanzados para ajustar las curvas de calibración y calcular los límites de detección y cuantificación con mayor exactitud.

En resumen, los diseños de calibración representan una mejora en la precisión de los límites de detección y cuantificación, pero requieren un mayor esfuerzo experimental y computacional. A pesar de ello, estos métodos permiten una mayor fiabilidad en la evaluación de los analitos,

lo que es crucial para aplicaciones en química analítica, control de calidad, monitoreo ambiental y en diversas industrias donde se exigen resultados exactos y reproducibles. La elección entre un diseño de concentración única y un diseño de calibración dependerá de factores como la complejidad del sistema analizado, los recursos disponibles y los objetivos específicos del estudio.

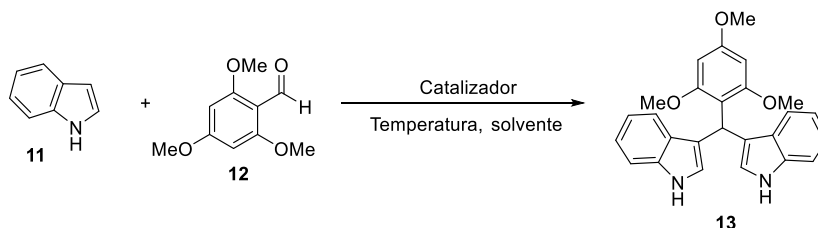
Los datos obtenidos para el presente proyecto se presentan en la Tabla 12 los cuales fueron obtenidos a partir de la curva de calibración y calculados de acuerdo a la literatura [103] obteniendo un resultado de LOD = 0.002M.

Tabla 12. Límites de detección y cuantificación.

<i>m</i>	7.5156
<i>Desviación estándar</i>	0.00099303
<i>LOD</i>	0.00039639
<i>LOC</i>	0.00132129

7.3.3 Análisis de la actividad catalítica del catalizador heterogéneo obtenido

La actividad catalítica del catalizador heterogéneo CTS-CuSO₄ fue evaluada en la síntesis de bis(indolil)metanos (BIMs) mediante una reacción tipo Friedel–Crafts. En estudios previos, se han utilizado diferentes catalizadores [104], pero los catalizadores a base de cobre, como el CuSO₄, se destacan por su alta eficiencia y bajo costo. En este trabajo de investigación, se optimizaron las condiciones de la reacción mostrado en el Esquema 14, utilizando indol **11** y 2,4,6-trimetoxibenzaldehído **12**, evaluando factores como la cantidad de catalizador, tiempo de reacción de 24 h, la temperatura y los disolventes (Tabla 13).



Esquema 14. Esquema de reacción para la obtención del BIM 13.

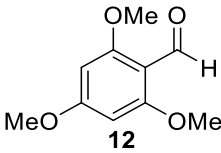
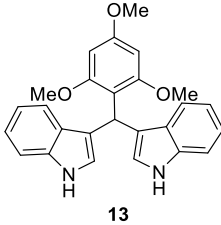
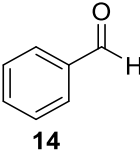
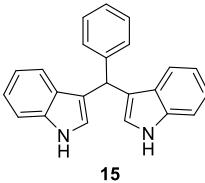
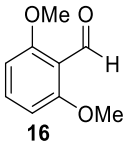
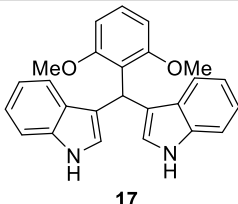
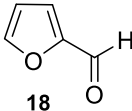
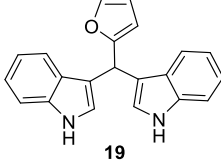
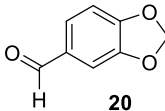
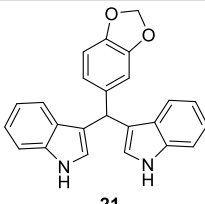
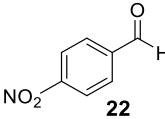
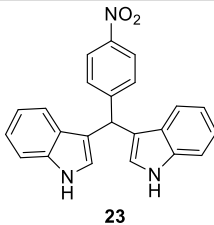
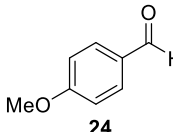
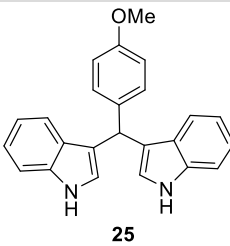
Tabla 13. Optimización de los parámetros de reacción en la síntesis de BIMs.

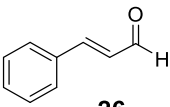
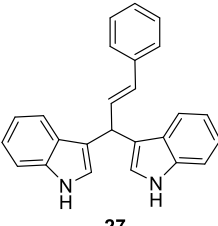
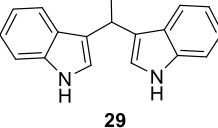
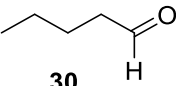
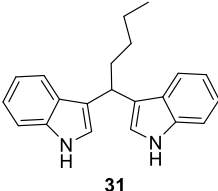
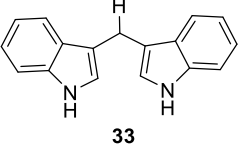
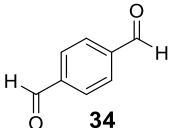
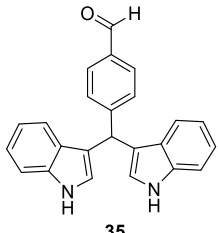
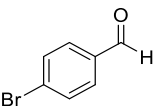
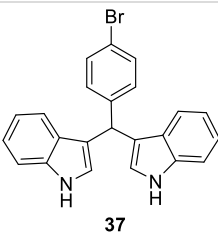
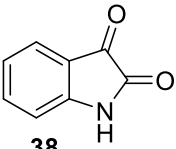
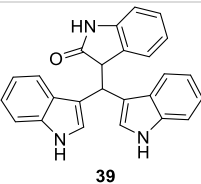
	Catalizador	Cantidad de catalizador (mg)	Temperatura (°C)	Disolvente	Rendimiento
1	CTS	10	80	SD*	NR**
2	CUSO ₄	10	80	SD*	18
3	CTS-CuSO ₄ (78.2 %pp)	10	80	SD*	31
4	CTS-CuSO ₄ (78.2 %pp)	10	80	1,2-DCE	NR**
5	CTS-CuSO ₄ (78.2 %pp)	10	80	Acetonitrilo	Trazas
6	CTS-CuSO ₄ (78.2 %pp)	10	80	Metanol	Trazas
Todas las reacciones se llevaron a cabo utilizando un equivalente (0.43 mmol) de 2 y dos equivalentes (0.85 mmol) de 1 , con un tiempo de reacción de 24 h. Los rendimientos se calcularon tras la purificación mediante cromatografía en columna. Todos los productos fueron caracterizados mediante RMN de ¹ H y ¹³ C.					
				*SD= Sin disolvente.	
				**NR= No reacciona.	

El estudio mostró que el CTS puro no presentó actividad catalítica, evidenciando que solo funcionó como soporte para el catalizador. Por otro lado, el CuSO₄ no soportado dio un rendimiento del 18 %, pero al ser soportado sobre el polvo de CTS, el rendimiento aumentó significativamente al 31 %, sin necesidad de disolvente. Este incremento en el rendimiento se debe a la mejor distribución del CuSO₄ sobre el soporte CTS, lo que evita la formación de cúmulos metálicos que podrían desactivar el catalizador [105]. El soporte también mejora la difusión de los sustratos y productos durante la catálisis, lo que incrementa la eficiencia [105].

Al evaluar la actividad del catalizador optimizado (CTS-CuSO₄ al 78.2 % p/p) con diferentes sustratos carbonílicos (Tabla 14), se observó una alta actividad catalítica, obteniendo productos con rendimientos que variaron entre 59 % y 74 %. En particular, se logró obtener el producto **15** en un rendimiento cuantitativo. Sin embargo, algunos aldehídos con sustituyentes como el grupo nitro mostraron rendimientos más bajos debido a su efecto desactivante. No obstante, no se encontró una tendencia clara sobre la influencia de los sustituyentes de los aldehídos, lo que sugiere que otros factores también afectan la reacción.

Tabla 14. Sustrato carbonilo evaluado bajo condiciones experimentales estandarizadas para la obtención de BIMs utilizando el catalizador CTS-CuSO₄ con un 78.2 % en peso.

Ensayo	Sustrato carbonílico	Producto	Rendimiento (%)
1	 12	 13	31
2	 14	 15	100
3	 16	 17	65
4	 18	 19	74
5	 20	 21	15
6	 22	 23	25
7	 24	 25	59

8	 26	 27	51
9	 28	 29	28
9	 30	 31	16
10	 32	 33	14
11	 34	 35	70
12	 36	 37	82
13	 38	 39	41

Todas las reacciones se llevaron a cabo utilizando 1 equivalente del derivado carbonílico indicado y 2 equivalentes de indol, empleando 10 mg de CTS-Cu 78.2 % p/p a 80° C durante 24 h y sin disolventes. Los rendimientos se calcularon tras la purificación mediante cromatografía en columna.

El catalizador heterogéneo CTS-CuSO₄ mostró ser altamente efectivo en la síntesis de bis(indolil)metanos (BIMs), alcanzando rendimientos de entre 70 % y 82 % cuando se utilizan los aldehídos aromáticos **34** y **36**. Sin embargo, con aldehídos alifáticos los rendimientos fueron considerablemente más bajos, como se observó en los ensayos realizados. Este rendimiento resalta la importancia de la estructura de los aldehídos en la reacción.

El catalizador CTS-CuSO₄ presenta varias ventajas, ya que se basa en un polímero natural de bajo costo, biocompatible y biodegradable [106]. Esta naturaleza lo hace adecuado para un uso más sostenible y facilita su recuperación y reutilización, lo que lo posiciona como opción viable para procesos a gran escala. A diferencia de otros estudios en los que el CTS ha sido empleado como soporte para catalizadores de cobre en diferentes tipos de reacciones, este trabajo es el primero en reportar su uso en la síntesis de BIMs [11]. Este catalizador se destaca por su eficiencia en la reacción sin la necesidad de disolventes, lo que contribuye a un proceso más limpio y simple.

Cuando se compara con otros catalizadores reportados en la literatura, como el CTS funcionalizado con ácido sulfónico (CTSA) [107], el CTS-CuSO₄ mostró mejores resultados en términos de rendimiento. Mientras que el catalizador CTSA requiere el uso de etanol como disolvente y presenta una disminución de actividad en ejecuciones repetidas; el CTS-CuSO₄ logró catalizar la obtención del producto **15** con un rendimiento cuantitativo en condiciones sin disolvente, utilizando solo 10 mg del catalizador. En comparación, el CTSA produjo rendimientos del 87 % en su mejor ejecución. Además, el proceso de obtención del CTS-CuSO₄ es más sencillo y limpio, sin la generación de subproductos como el HCl, que ocurre con el CTSA [107]. Esto demuestra que el CTS-CuSO₄ es una opción más eficiente y sostenible para la síntesis de BIMs en comparación con otros catalizadores funcionalizados.

7.3.4 Comparaciones del uso de diferentes materiales como catalizador en la síntesis de BIMs

Es fundamental comparar el rendimiento de este nuevo material con el de otros catalizadores reportados previamente, para evaluar su efectividad relativa en la misma aplicación. Este análisis permitirá identificar las ventajas y limitaciones del nuevo catalizador en comparación con los previamente utilizados, considerando factores como la actividad catalítica, la estabilidad a largo plazo, la selectividad de la reacción y la facilidad de regeneración. Además, al situar el rendimiento de este material en el contexto de estudios previos, se podrán identificar posibles mejoras y optimizaciones en el diseño del catalizador.

7.3.4.1 Empleo de SBA-15 funcionalizado con ácido sulfónico.

De acuerdo con la literatura [108], para la obtención del catalizador, el proceso comienza con la preparación de SBA-15 utilizando HCl concentrado como agente de disolución, sometiendo el material a temperaturas que varían entre los 35 y 100° C. Este rango de temperaturas facilita la formación de la estructura mesoporosa de SBA-15, un material de sílice altamente ordenado y poroso. Posteriormente, el SBA-15 se somete a lavados con etanol para eliminar impurezas y residuos de reactivos, y luego se seca a 80° C. A continuación, el material es calcinado a 550° C durante 6 h para eliminar cualquier materia orgánica residual y asegurar la estabilidad estructural del material.

La funcionalización del SBA-15 la llevaron a cabo mediante la adición de MPTMS (3-mercaptopropiltrimetoxisilano) en tolueno seco, lo que permite la introducción de grupos mercapto (-SH) en la superficie del material [108]. Este proceso de funcionalización se realiza a 120° C durante 24 h, lo que favorece la generación de enlaces covalentes entre el silano y la superficie del SBA-15, creando sitios activos que pueden interactuar con otras especies químicas en reacciones posteriores. Después de la funcionalización, se realiza una oxidación con H₂O₂ para asegurar que los grupos mercapto sean completamente oxidados a grupos sulfonato (-SO₃H), lo que mejora la capacidad de adsorción y actividad catalítica del material. El material se mantiene en agitación durante 24 h a 60° C durante esta oxidación. Finalmente, el material funcionalizado se filtra y es lavado con etanol en un extractor Soxhlet durante 10 h, eliminando impurezas y garantizando que el material funcionalizado esté completamente limpio y listo para su uso en reacciones catalíticas.

En cuanto a los estudios catalíticos, se reporta que en la síntesis de BIMs, se emplea acetonitrilo y 100 mg del catalizador funcionalizado [108]. Este enfoque contrasta con el presente, donde se emplea solo 10 mg de catalizador, lo que puede reflejar una diferencia en la eficiencia y en las condiciones de la reacción. El rendimiento reportado de 52 % para el producto obtenido a partir del sustrato carbonílico benzaldehído es considerablemente menor en comparación con el rendimiento cuantitativo (100 %) que alcanzamos en nuestro estudio. Esta diferencia puede atribuirse a varios factores, como las condiciones de reacción (por ejemplo, el disolvente y la cantidad de catalizador) o incluso a la naturaleza de los reactivos empleados, ya que en su estudio no se incluyen aldehídos alifáticos, los cuales fueron parte importante de esta investigación.

Además, el artículo menciona que el catalizador puede ser reutilizado únicamente en hasta tres ciclos de catálisis sin una disminución notable en su actividad, lo que indica una buena estabilidad del material en esas condiciones. Sin embargo, en el presente trabajo hemos logrado optimizar la recuperación y regeneración del catalizador, lo que permite una mayor cantidad de ciclos de reutilización sin pérdida significativa de actividad. Este aspecto es crucial en términos de la viabilidad económica y operativa del proceso, ya que la reutilización eficiente del

catalizador reduce el costo total de la reacción y mejora la sostenibilidad del proceso a largo plazo.

Cabe destacar que el uso de 100 mg de catalizador en lugar de los 10 mg que empleamos en este estudio podría indicar una diferencia en la densidad de sitios activos, lo que podría influir en la eficiencia global del proceso catalítico. Además, el enfoque de nuestro trabajo, al incluir aldehídos alifáticos, podría ampliar la gama de aplicaciones del catalizador, proporcionando una mayor versatilidad en la síntesis de diferentes productos.

7.3.4.2 Empleo de $\text{Mn}/\text{Al}_2\text{O}_3$ y Mn/ZrO_2

Para la preparación de los catalizadores $\text{Mn}/\text{Al}_2\text{O}_3$ and Mn/ZrO_2 [109], los autores utilizaron un método de precipitación similar para ambos materiales. En este proceso, se emplea una temperatura constante de 80° C y la precipitación se induce mediante la adición de amoníaco. Este paso facilita la formación de los compuestos metálicos en su forma deseada. Una vez completada la precipitación, el precipitado resultante se seca en un horno a 120° C durante 12 h para eliminar la humedad residual. Posteriormente, se calcina a 450° C durante 5 h en una mufla, lo que asegura la estabilización de los compuestos metálicos y la formación de la estructura final del catalizador, optimizando su actividad catalítica.

En los estudios catalíticos, enfocados en la síntesis de BIMs se emplea una cantidad de 0.2 g de catalizador [109], lo cual es considerablemente mayor que los 10 mg utilizados en este trabajo. Con esta cantidad de catalizador, se logra un rendimiento del 95 % para el producto **15**, lo que es notablemente alto. No obstante, al hacer una comparación de estos resultados con los obtenidos en esta investigación, donde se alcanza un rendimiento cuantitativo del 100 % con solo 10 mg de catalizador, se observa una mayor eficiencia en la cantidad de catalizador utilizada en el trabajo que ahora se describe, lo que refleja una optimización en la dosis y en el uso de material activo.

Este rendimiento sobresaliente puede atribuirse a varios factores, entre ellos, la mayor densidad de sitios activos en nuestro catalizador, que permite realizar la reacción de manera más eficiente incluso con una menor cantidad de material. Además, las condiciones específicas de la reacción que utilizamos, como la temperatura, el disolvente y el tipo de reactivos, pueden haber contribuido a una mayor eficiencia en la conversión, lo que no se detalla en los estudios previos.

En cuanto a la reutilización de los catalizadores, se informa que pueden ser reutilizados en hasta 5 ciclos de reacción sin una pérdida significativa de actividad [109]. No obstante, en cuanto al catalizador $\text{Mn}/\text{Al}_2\text{O}_3$, se puede ver que los rendimientos disminuyen a medida que aumenta del número de ciclos. Esta disminución podría deberse a la desactivación progresiva de los sitios activos, posiblemente a causa de la acumulación de productos o intermediarios en

la superficie del catalizador, o incluso a un posible colapso estructural o pérdida de estabilidad del soporte. Este fenómeno es común en muchos catalizadores heterogéneos y subraya la importancia de mejorar la estabilidad y la resistencia a la degradación del material para poder extender su vida útil y mantener la eficiencia en reacciones repetidas.

Por otro lado, en este trabajo, se han implementado estrategias para mejorar la recuperación y regeneración del catalizador, lo que permite una mayor cantidad de ciclos de reutilización sin pérdida significativa de actividad. Estas estrategias incluyen el lavado y tratamiento adecuados del catalizador entre ciclos para eliminar posibles contaminantes y asegurar que los sitios activos permanezcan accesibles. De esta forma, hemos logrado una mayor sostenibilidad del proceso, ya que la eficiencia del catalizador se mantiene a lo largo de un mayor número de ciclos, lo que reduce los costos operativos y mejora la viabilidad económica.

Además, mientras que el estudio mencionado no hace referencia al uso de aldehídos alifáticos, un reactivo que empleamos en la presente investigación, el rendimiento y la versatilidad de estos resultados podrían verse incrementados con la inclusión de una mayor variedad de sustratos. La capacidad de utilizar diferentes tipos de reactivos amplía las aplicaciones del catalizador, lo que puede ser crucial en la producción industrial de productos derivados de BIMs, permitiendo la adaptación del proceso a diversas necesidades del mercado.

En resumen, aunque los resultados reportados en el estudio mencionado son prometedores, nuestro enfoque ofrece ventajas significativas tanto en términos de rendimiento como de reutilización del catalizador.

7.3.4.3 Empleo de reactivos de Grignard

El bromuro de fenilmagnesio, un reactivo de Grignard [110], es un compuesto organometálico que se comercializa comúnmente en forma de disolución en éter dietílico o THF (tetrahidrofurano). Sin embargo, su manejo presenta ciertos riesgos, como la formación de peróxidos explosivos y la liberación de gases inflamables en contacto con agua, lo que requiere precauciones especiales durante su manipulación y almacenamiento.

En cuanto a los parámetros de reacción para la obtención de BIMs, se utiliza una mezcla de etanol y THF (2:1) como disolvente, y se lleva a cabo a temperaturas entre 0° y -20° C, en atmósfera de nitrógeno con el fin de prevenir la presencia de humedad y oxígeno que puedan interferir con la reactividad del reactivo de Grignard [110]. El proceso reporta la obtención del producto obtenido a partir del sustrato carbonílico benzaldehído con un rendimiento del 92 %. Sin embargo, no se mencionan detalles sobre la recuperación o reutilización del catalizador, lo que podría limitar la sostenibilidad y la eficiencia económica del proceso.

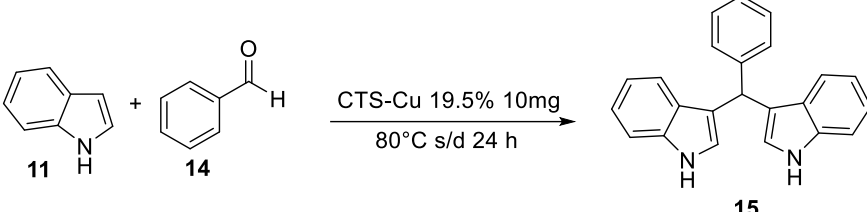
La ausencia de información sobre la reutilización del catalizador también plantea preguntas sobre su estabilidad y durabilidad durante ciclos repetidos de reacción, lo que podría ser una consideración importante para su uso.

7.3.5 Capacidad de recuperación y reutilización del catalizador heterogéneo CTS-CuSO₄

Este análisis se orienta hacia la evaluación de la recuperación y reutilización del catalizador CTS-CuSO₄ (78.2 % en peso) en la síntesis de BIMs, un proceso clave considerando los aspectos económicos y ambientales. La recuperación de catalizadores, en particular aquellos que contienen metales como el cobre, es fundamental para disminuir los costos de producción y minimizar los residuos químicos, contribuyendo a la sostenibilidad y la optimización de procesos en química verde.

En este caso, el catalizador CTS-CuSO₄ se recuperó del medio de reacción por medio de filtración y se reutilizó hasta en cinco ciclos consecutivos de reacción (Tabla 15). Durante los primeros cuatro ciclos, el catalizador mantuvo su actividad catalítica, mostrando una excelente estabilidad. La disminución del rendimiento observada a partir del cuarto ciclo se atribuyó a la pérdida de masa del catalizador, causada por el desgaste mecánico debido a la agitación durante la reacción y/o los procesos de filtrado repetidos, no a una pérdida de actividad catalítica.

Tabla 15. Análisis de recuperación y reutilización del catalizador CTS-CuSO₄ con un 78.2 % en peso.

	
Número de ciclo	Rendimiento (%)
1	100
2	100
3	100
4	94
5	60

Las imágenes FESEM (Figura 50) del catalizador antes y después del primer ciclo (Figuras 50a y 50c) mostraron que el polvo de CTS tenía una estructura irregular y amorfa, con una distribución homogénea del cobre en el material (Figuras 50b y 50d). El mapeo elemental indicó que las áreas ricas en cobre estaban distribuidas uniformemente a lo largo del polvo de CTS, lo que es crucial para mantener la actividad catalítica. Después del primer ciclo, no se observaron modificaciones significativas en la estructura del catalizador, lo que confirma su alta capacidad de recuperación y reutilización.

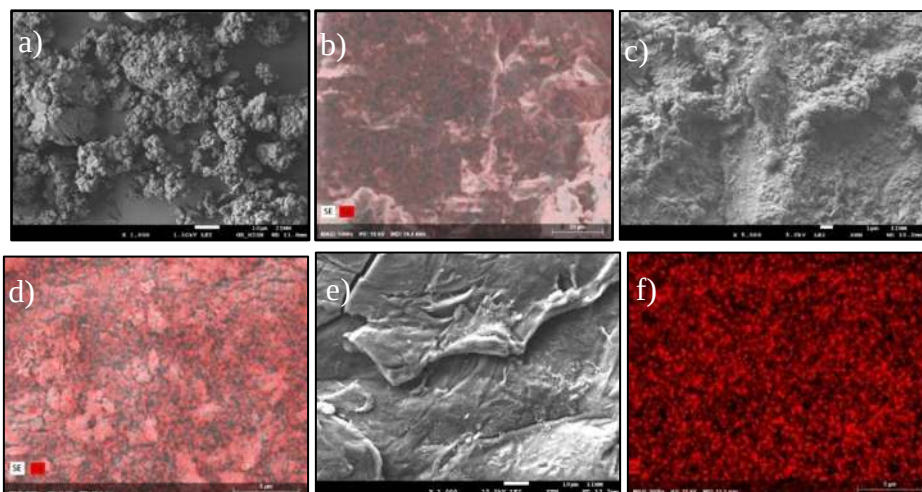


Figura 50. a) Catalizador CTS-CuSO₄ con un 78.2 % en peso antes de ser empleado como catalizador. b) Mapeo elemental del catalizador CTS-CuSO₄ con un 78.2 % en peso después de ser utilizado en el primer ciclo de reacción. c) Morfología del catalizador CTS-CuSO₄ con un 78.2 % en peso después de ser utilizado como catalizador (ciclo 1). d) Mapeo elemental de la morfología del catalizador CTS-CuSO₄ con un 78.2 % en peso después del primer ciclo de reacción. e) Catalizador CTS-CuSO₄ con un 78.2 % en peso después de ser empleado como catalizador (Ciclo 5) f) Mapeo elemental de la morfología del catalizador CTS-CuSO₄ con un 78.2 % en peso después de cinco ciclos de catálisis/recuperación.

Sin embargo, después del quinto ciclo de reacción, se evidenció un cambio en la morfología del polvo (Figura 50e), atribuible a la fragmentación causada por el desgaste mecánico durante los ciclos de reacción. A pesar de este cambio en la estructura, la distribución homogénea del cobre se mantuvo (Figura 50f), lo que sugiere que el soporte catalítico continuó reteniendo el metal activo. Este comportamiento demuestra que, aunque hubo una pérdida de masa en el catalizador durante la recuperación, la sal de cobre mantuvo su capacidad catalítica a lo largo de varios ciclos.

En resumen, el estudio resalta que el CTS-CuSO₄ tiene un alto potencial para ser recuperado y reutilizado sin pérdida significativa de actividad, lo que lo convierte en una opción viable y sostenible para procesos catalíticos a gran escala. La disminución del rendimiento observada se debe principalmente al desgaste físico por fricción del material y no a una desactivación química del catalizador.

7.3.6 Ensayo para determinar el desprendimiento de CuSO_4 del CTS durante la catálisis

Para monitorear la concentración efectiva de la sal que cargada tras el proceso de inmovilización y si se presenta un desprendimiento de la sal durante el uso y manipulación del catalizador heterogéneo, se llevaron a cabo experimentos adicionales. Esto es especialmente relevante, ya que los metales débilmente fijados suelen desorberse durante la etapa de lavado.

Se realizó un ensayo con el objetivo de determinar si el CuSO_4 se liberaba del soporte sólido CTS durante el proceso de catálisis. Para ello, los polvos de CTS- CuSO_4 fueron sometidos a agitación con agua destilada a temperatura ambiente durante 72 h. Además, el experimento se repitió utilizando diclorometano (DCM), un disolvente ampliamente empleado en la síntesis de BIMs. Posteriormente, la solución resultante fue analizada mediante UV-Vis, obteniendo una gráfica que permitió evaluar la liberación de CuSO_4 en ambos disolventes. El monitoreo UV-Vis de la concentración de la sal de cobre en el sobrenadante de los medios empleados se muestra en la Figura 51.

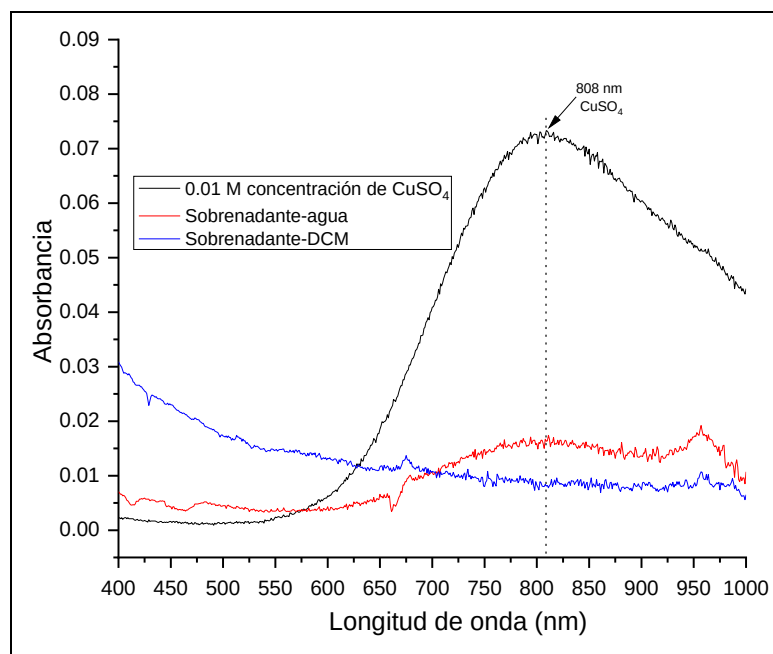


Figura 51. Gráfica obtenida de la evaluación de la liberación de CuSO_4 en diferentes disolventes.

A partir del análisis de la Figura 51 se observa que, después del tratamiento mencionado, la señal a 808 nm correspondiente a CuSO_4 [111], no aparece en los sobrenadantes obtenidos de los medios de reacción utilizados para la prueba de liberación. Este resultado sugiere que el CuSO_4 no se libera en el medio de reacción bajo las condiciones experimentales aplicadas, lo

que indica que el cobre permanece eficazmente retenido en el soporte CTS durante el proceso de catálisis. La ausencia de esta señal en los sobrenadantes refuerza la hipótesis de que el complejo CTS-CuSO₄ no se desintegra ni se dispersa en el medio, lo cual es fundamental para asegurar la utilización y reutilización del material catalítico sin pérdida del metal activo.

Este comportamiento puede atribuirse a la naturaleza quelante del CTS mencionada, que facilita la formación de un complejo estable con el CuSO₄, impidiendo que se libere o se disperse en el medio. Este tipo de interacción es esencial en aplicaciones catalíticas que requieren la conservación del metal activo a lo largo de múltiples ciclos de reacción.

Los resultados obtenidos indicaron que el CTS no solo mantiene el cobre retenido de manera más eficiente, sino que también ofrece una mayor estabilidad en condiciones de reacción más exigentes a las empleadas en la síntesis de BIMs.

Estos hallazgos son altamente relevantes para el diseño de materiales catalíticos en diferentes procesos, particularmente en áreas como la catálisis heterogénea y la producción de productos químicos finos, donde la estabilidad y la reutilización del catalizador son fundamentales. Además, la capacidad de mantener el cobre en el soporte sin liberarlo en el medio contribuye a la sostenibilidad del proceso, reduciendo la necesidad de recargar el sistema con metal y evitando problemas de contaminación ambiental.

7.3.7 Evaluación de la efectividad de CTS como soporte para la sal metálica

Con el fin de determinar la efectividad del CTS como soporte para la sal metálica, se tomaron alícuotas representativas de los medios de reacción a diferentes tiempos, las cuales fueron monitoreadas mediante espectroscopía UV-Vis para determinar la presencia de CuSO₄ en solución. Esta metodología permitió realizar un seguimiento detallado de la estabilidad del complejo CuSO₄ sobre el soporte CTS durante el proceso de catálisis. En este estudio, se verificó la presencia o ausencia de CuSO₄ en los medios de reacción para comprobar si el cobre se desprendía del soporte bajo las condiciones experimentales.

La reacción en las condiciones previamente mencionadas, y se monitoreó constantemente mediante UV-Vis para identificar la banda característica del CuSO₄ a 808 nm [111], que es un indicador de la disociación del cobre del soporte. El espectro obtenido se presenta a continuación en la Figura 52 donde se muestra la medición del medio de reacción utilizando un organocatalizador como referencia. Esta medición se realizó para asegurar la ausencia de la banda a 808 nm, que es exclusiva del CuSO₄. En contraste, en el medio de reacción en donde se utilizó el material CTS-CuSO₄ como catalizador, no se observó la banda a 808 nm, lo que indica que, durante el proceso de catálisis, el CuSO₄ permanece estabilizado en el soporte y no se

dispersa en el medio de reacción. Este resultado sugiere que el CTS actúa efectivamente como un soporte estable, evitando la liberación del CuSO_4 hacia el medio y garantizando la utilización y reutilización del material catalítico.

Además, se realizaron mediciones del producto puro de la reacción, el cual presentó una absorción característica a 531 nm. Esta banda también fue observada en las mediciones de los crudos de reacción, lo que permite confirmar la formación del producto esperado. El análisis UV-Vis del producto de reacción y de los crudos proporcionó información adicional sobre el avance de la reacción y la eficiencia del proceso catalítico, revelando que el CTS- CuSO_4 no solo mantiene el cobre retenido en su estructura durante la catálisis, sino que también favorece la formación del producto deseado, sin una liberación significativa del metal en el medio.

Estos resultados son fundamentales para validar el uso de CTS como soporte para sales metálicas en aplicaciones catalíticas, ya que demuestran su estabilidad, eficacia en la retención del cobre y la posibilidad de reutilizar el material sin pérdida significativa de actividad catalítica.

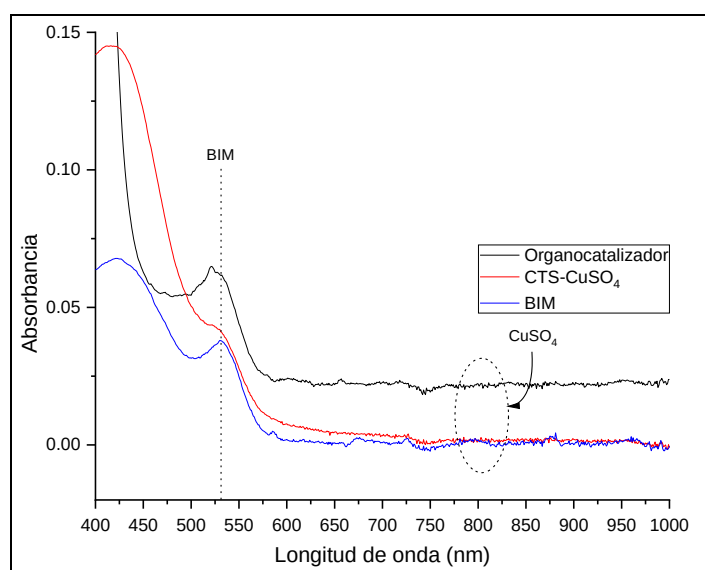


Figura 52. Espectro UV-Vis obtenido de la evaluación de la efectividad del CTS como soporte para especies metálicas.

7.3.8 Razones por las cuales aumenta el rendimiento cuando se utiliza CuSO_4 soportado

Dado que se ha reportado previamente que el CuSO_4 soportado en polvo de CTS muestra un rendimiento superior en la síntesis de BIMs [11], en comparación con el uso de CuSO_4 no soportado, resulta importante ampliar la discusión sobre las razones que explican esta diferencia.

Los soportes pueden proporcionar una restricción estérica que previene el crecimiento descontrolado de agrupaciones metálicas, las cuales tienden a causar aglomeración y, por lo tanto, la desactivación de las especies catalíticas. Esta restricción asegura una dispersión más homogénea del material catalítico sobre el soporte, lo que favorece una distribución uniforme de los sitios activos y aumenta la accesibilidad a estos sitios durante la reacción. Como resultado, se mejora la eficiencia y la actividad catalítica del material, lo cual se debe a varios factores. Entre estos, se destacan la mayor área superficial expuesta de los materiales, que ofrece más sitios activos para la reacción, y las interacciones electrónicas fuertes que se desarrollan entre el metal y el soporte, las cuales pueden modificar las propiedades electrónicas del metal y optimizar su reactividad. Estas interacciones también pueden facilitar la transferencia de electrones entre el metal y los reactivos, lo que resulta en una mayor eficiencia catalítica [112].

Además, al estar soportadas, las especies catalíticas presentan una mayor estabilidad en los medios de reacción, lo que es crucial para prolongar la vida útil del catalizador. Esto se debe a que el soporte no solo dispersa el metal y lo protege contra la aglomeración, sino que también puede actuar como un amortiguador frente a condiciones extremas, como altas temperaturas, disolventes agresivos o cambios en el pH, que podrían afectar negativamente la estabilidad del metal catalítico [113].

Por otro lado, la estabilidad adicional que proporciona el soporte permite que el catalizador sea reciclado y reutilizado en múltiples ciclos de reacción sin una pérdida significativa de actividad. Esto es especialmente relevante en procesos industriales, donde la eficiencia y la durabilidad del catalizador son factores clave para la rentabilidad y sostenibilidad de los procesos. Los soportes también pueden facilitar la recuperación del catalizador al final de la reacción, lo que mejora la viabilidad económica y reduce la necesidad de utilizar grandes cantidades de material catalítico en procesos repetitivos [114].

7.3.9 Síntesis de microcristales de Cu_2O y nanopartículas metálicas de Cu mediante reducción química de CuSO_4

En este estudio se profundizó en la síntesis de microcristales de Cu_2O y nanopartículas metálicas de Cu, que tienen aplicaciones potenciales en diversos campos debido a sus características como alta área superficial y alta actividad catalítica [115], [116], [117]. Se ha destacado que el Cu_2O , con sus propiedades semiconductoras, puede ser útil como fotocatalizador [118], aunque su uso en reacciones de química orgánica aún no ha sido ampliamente explorado. La reducción química de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ con ácido ascórbico, que es un agente reductor suave y no contaminante, fue el enfoque principal del estudio, comparado con otros reductores más agresivos como el NaBH_4 , que presenta riesgos de corrosividad y toxicidad [119].

La reducción se realizó en un baño de arena a 80°C , con diferentes concentraciones de CuSO_4 (0.05 M, 0.1 M, 0.2 M) y 1 mL de ácido ascórbico (10 % p/v). La variabilidad de la concentración de la sal precursora permitió ajustar la intensidad de la reducción, lo que se reflejó en los espectros de UV-Vis (Figura 53).

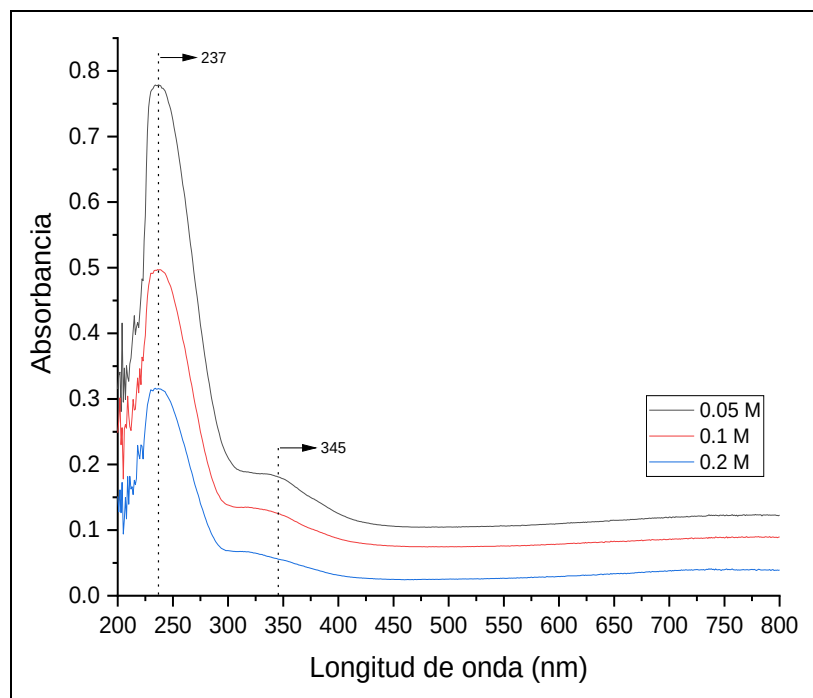


Figura 53. Seguimiento UV-Vis de la reducción química a diferentes concentraciones de CuSO_4 (después de 12 h de reacción).

Se observaron dos picos de absorción a 237 y 345 nm. Cabe destacar que la reducción química se realizó durante diferentes períodos, hasta un máximo de 24 h. Estos picos mostraron un incremento continuo en la absorbancia, alcanzando su máximo a las 12 h de reacción, y luego disminuyendo con tiempos de reacción. Conforme aumentaba el tiempo de reacción, los picos de absorción alcanzaban su valor máximo a las 12 h, para luego disminuir [120]. El pico a 237 nm se asoció con la presencia de nanopartículas coloidales de CuO [121]. Dagher et al. [121] informaron picos de absorción UV-vis entre 255 y 290 nm para nanopartículas coloidales de CuO con tamaños de partículas que oscilaban entre 10.1 y 1.2 nm, lo que indica un desplazamiento hacia el rojo conforme aumenta el tamaño de las partículas. Por otro lado, la banda característica de resonancia plasmónica superficial (SPR) para nanopartículas de Cu se reportó a 260 nm con un diámetro de 2 nm [122].

Este resultado sugiere que las nanopartículas de Cu podrían oxidarse fácilmente o que se formaron nanopartículas metálicas de diferentes tamaños. Para confirmar esto, se llevó a cabo un análisis de difracción de rayos X (XRD), cuyos patrones y discusión se presentan más adelante. Esto sugiere que, aunque las nanopartículas de Cu metálico se formaron, podrían haber sufrido una oxidación progresiva a CuO con el tiempo, dependiendo de las condiciones del proceso.

Los datos obtenidos mediante UV-Vis indicaban la formación de CuO o CuNPs, pero las imágenes FESEM (Figura 54) mostraron microcristales de Cu₂O con una distribución de tamaños de partículas estrecha, de aproximadamente 1 μm. Estos cristales tienen una morfología similar a la de los poliedros de 26 caras [123], característica de los óxidos metálicos complejos de Cu₂O. Al modificar la concentración de la sal precursora, se observó que al usar una solución acuosa de CuSO₄ 0.1 M, la distribución de tamaños de las partículas fue más amplia y la estructura cristalina fue menos definida, mientras que al utilizar una concentración de 0.2 M, la distribución de tamaños fue más homogénea y la estructura más definida, con una forma tipo cuboctaedro lo que coincide con estructuras previamente reportadas [124].

Además, se realizó un experimento a 100° C usando CuSO₄ 0.2 M, lo que resultó en microcristales alargados (Figura 54d), una morfología conocida como cables o alambres [125], [126]. Este crecimiento alargado se atribuye a una mayor velocidad de cristalización inducida por la temperatura, y su formación implica la fusión ordenada de partículas cúbicas y octaédricas [127].

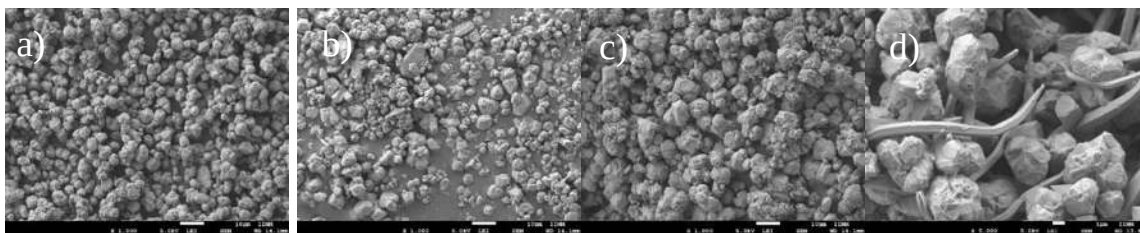


Figura 54. *Análisis FESEM de MCs de Cu_2O obtenidos de la reducción química a 80°C a partir de soluciones acuosas de CuSO_4 0.05 M, 0.1 M y 0.2 M a) 0.05, b) 0.1, c) 0.2 M CuSO_4 , y d) de la reducción química de la solución acuosa de CuSO_4 0.2 M a 100°C .*

Se destaca que los parámetros de reducción, como la concentración del precursor, la concentración del agente reductor, el tiempo de reacción y la temperatura, causan un efecto notable en la morfología final de los cristales [128]. Durante el proceso de reducción, se forman nanocristales de Cu_2O que, al agruparse y sufrir un proceso de maduración, evolucionan hacia las morfologías observadas. Esto sugiere que el proceso de formación y crecimiento de estos materiales cristalinos es complejo y que se puede controlar ajustando los parámetros de reacción para obtener diferentes estructuras.

Finalmente, se realizó un análisis de difracción de rayos X (XRD) (Figura 55) para confirmar la estructura, lo que permitió obtener una imagen más clara sobre el impacto de las condiciones de síntesis en la formación y características de las nanopartículas metálicas.

En los resultados obtenidos y mostrados en la Figura 55, se observó que los cristales producidos a 80°C (Figura 55a) presentaron una estructura cristalina cuboctaédrica, con cinco picos característicos correspondientes a Cu_2O , los cuales incluían tanto nanopartículas de Cu (CuNPs) como microcristales de Cu_2O . En el caso de la reducción química realizada a 100°C (Figura 8b), el patrón de difracción de rayos X (XRD) reveló los picos de difracción típicos de Cu_2O en los planos (110), (111), (200), (220) y (311) a 29.4° , 35.4° , 42.17° , 63.65° y 73.75° , respectivamente [129].

Al aumentar la temperatura, se apreció un aumento en la intensidad de los picos a 43.47° para el plano (111) y a 50.52° para el plano (200), correspondientes a CuNPs, lo que sugiere que con la temperatura más alta se favorece la formación de nanopartículas metálicas de cobre. También se identificó un sistema cristalino cúbico en los picos de difracción a 43.45° , 50.53° y 74.1° , correspondientes nuevamente a CuNPs [130], [131]. A partir de estos resultados, se confirmó que las bandas de absorción observadas previamente en los espectros UV-Vis (Figura 53) correspondían a la presencia de nanopartículas metálicas de cobre (CuNPs), y no se halló evidencia de la formación de CuO . En consecuencia, se concluyó que el catalizador sintetizado está compuesto principalmente por nanopartículas de Cu (CuNPs) y MCs de Cu_2O , sin indicios de CuO . Este importante resultado resultó de un análisis más profundo; también fue información crucial incluida en el artículo científico publicado.

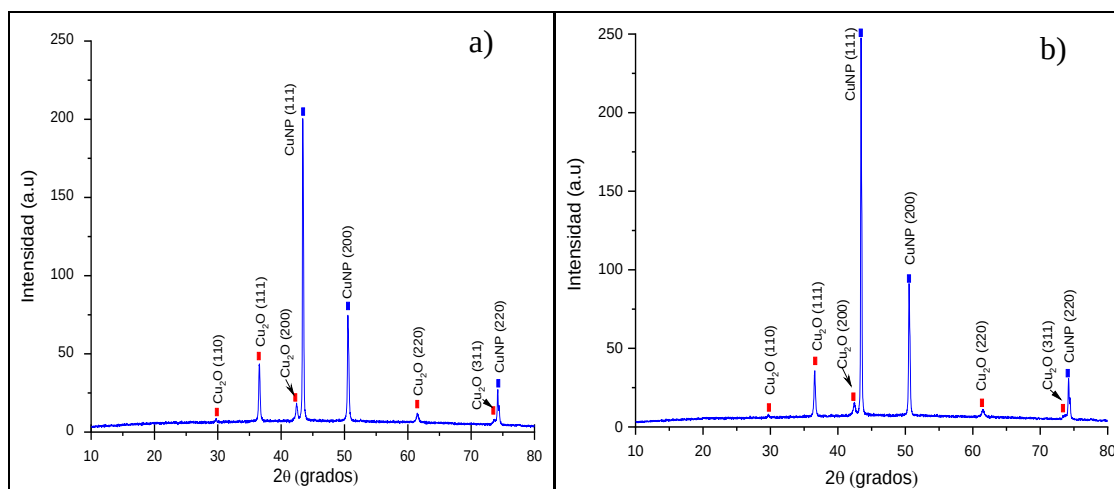


Figura 55. Patrones de difracción XRD de Cu₂OMCs obtenidos a partir de la solución acuosa de CuSO₄ 0.2 M a a) 80° C y b) 100° C.

7.3.10 Inmovilización de CuNPs/Cu₂OMCs sobre polvos de CTS

El soporte de CuNPs/Cu₂OMCs sobre el polvo de CTS se preparó utilizando la misma metodología aplicada para el catalizador CTS-CuSO₄, y se empleó la cantidad necesaria de CuNPs/Cu₂OMCs para obtener un catalizador CTS-CuNPs/Cu₂OMCs con una concentración del 78.2 % en peso, que había mostrado el mejor rendimiento en la preparación previa con CuSO₄, así mismo esta concentración se identificó como la máxima cantidad de CuSO₄ soportada por el polvo de CTS.

Después de la adsorción de CuNPs/Cu₂OMCs, se observó una variación notable en la coloración del polvo de CTS, que pasó de amarillo a marrón. Las imágenes FESEM mostraron una modificación evidente en la superficie del CTS, comparando el CTS puro (Figura 56a) con el CTS que soportaba CuNPs/Cu₂OMCs (Figura 56b). El mapeo elemental de cobre reveló una dispersión homogénea del metal a lo largo de la superficie del polvo de CTS (Figura 56c), lo que confirma una distribución uniforme de las nanopartículas sobre el soporte. Además, el patrón de XRD del catalizador CTS-CuNPs/Cu₂OMCs (Figura 56d) mostró los picos característicos de CuNPs/Cu₂OMCs previamente observados en la Figura 55, lo que indica que la estructura cristalina de CuNPs/Cu₂OMCs se mantuvo intacta tras el proceso de inmovilización. También se observaron picos característicos de CTS puro a 10° y 20° [132], lo que proporciona evidencia de la exitosa incorporación de las nanopartículas sobre el polvo de CTS.

En conjunto, estos resultados confirman que el material CTS-CuNPs/Cu₂OMCs fue preparado correctamente, con una dispersión homogénea del cobre y una estructura cristalina preservada, lo que sugiere su potencial para aplicaciones catalíticas.

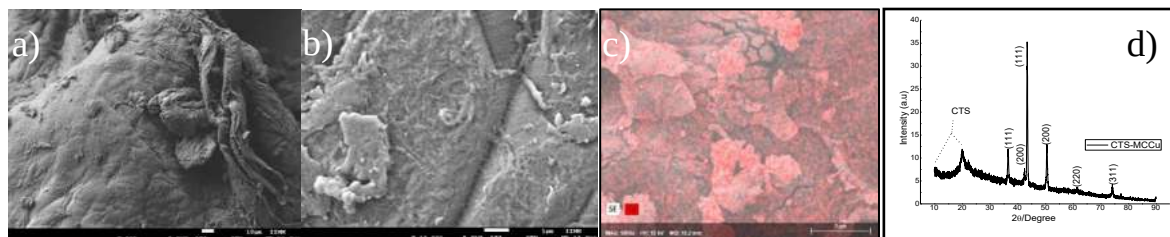
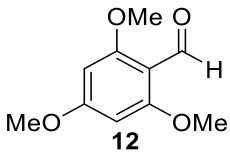
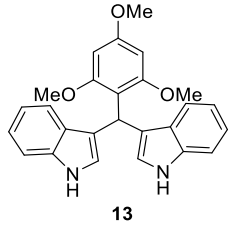
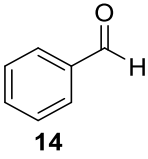
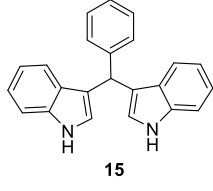
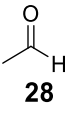
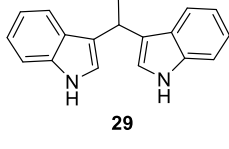
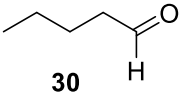
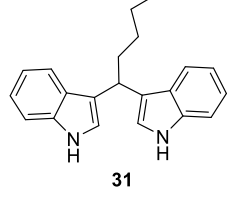
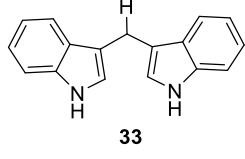


Figura 56. Imágenes FESEM de a) polvo de CTS, b) catalizador CTS-CuNPs/Cu₂OMCs, c) mapeo elemental de cobre de CTS-CuNPs/Cu₂OMCs, y d) patrón XRD de CTS-CuNPs/Cu₂OMCs.

7.3.11 Análisis del potencial catalítico del material CTS-CuNPs/Cu₂OMCs

La evaluación de la actividad catalítica del catalizador heterogéneo CTS-CuNPs/Cu₂OMCs se llevó a cabo para evaluar su desempeño en la síntesis de BIMs. Los ensayos iniciales se realizaron utilizando los aldehídos **12** y **14**, manteniendo las condiciones de reacción que se emplearon previamente con el catalizador CTS-CuSO₄ mencionado anteriormente. Los datos, presentados en la Tabla 16, indicaron la disminución en el rendimiento en el ensayo 1. Ante esta observación, se decidió continuar los experimentos con los aldehídos **28**, **30** y **32**, los cuales, al ser procesados con el catalizador CTS-CuSO₄, produjeron los productos con rendimientos bajos.

Tabla 16. Síntesis de los BIMs catalizada por CTS-CuNPs/Cu₂OMCs utilizando diferentes aldehídos.

Ensayo	Sustrato carbonílico	Producto	Rendimiento (%)
1			25
2			100
3			32
4			34
5			31
Todas las reacciones se realizaron con un equivalente del derivado de carbonilo indicado y dos equivalentes de indol, utilizando 10 mg de CTS-CuNPs/Cu ₂ OMCs a 80° C durante 24 h sin disolvente. Los rendimientos se determinaron después de la purificación por cromatografía en columna.			

Al comparar los resultados, se evidenció que el rendimiento aumentó considerablemente cuando se utilizó el catalizador CTS-CuNPs/Cu₂OMCs bajo iguales condiciones de reacción. Esto sugiere que el catalizador CTS-CuNPs/Cu₂OMCs es una alternativa prometedora al catalizador CTS-CuSO₄, con un aumento considerable en la eficiencia de la reacción. Dependiendo del aldehído utilizado, se puede seleccionar el catalizador más adecuado para obtener el mejor

rendimiento en la síntesis de los productos deseados. Todos los productos sintetizados fueron caracterizados por medio de espectroscopía de RMN de ^1H y ^{13}C [120].

7.3.12 Capacidad de recuperación y reutilización del catalizador heterogéneo CTS-CuNPs/Cu₂OMCs

Se evaluó la capacidad de recuperación y reutilización del catalizador heterogéneo CTS-CuNPs/Cu₂OMCs en la síntesis del producto **15**, debido al rendimiento cuantitativo en esta reacción. Después de cada ciclo de reacción y mediante filtración el catalizador fue recuperado. Los resultados, mostrados en la Tabla 17, mostraron que la actividad catalítica se mantuvo por encima del 90 % hasta el tercer ciclo. A partir del cuarto y quinto ciclo, los rendimientos disminuyeron, lo que se atribuyó a la pérdida de material durante la filtración, ya que se utilizó una menor cantidad de catalizador (5-6 mg) [120].

Tabla 17. Potencial de recuperación/reutilización del catalizador CTS-CuNPs/Cu₂OMCs.

Número de ciclo	Rendimiento (%)
1	100
2	95
3	90
4	77
5	68

7.3.13 Lavados de los catalizadores (CTS-CuSO₄ y CTS-CuNPsCu₂OMCs) posterior a la catálisis

En un experimento posterior, se tomaron las soluciones obtenidas de los lavados de los catalizadores (CTS-CuSO₄ y CTS-Cu₂OMC) después de la catálisis.

Los lavados se realizaron utilizando diclorometano (DCM) en cinco ensayos distintos, con el fin de eliminar posibles residuos del proceso catalítico y evaluar si los materiales metálicos (CuSO₄ u Cu₂O) se liberaban del soporte CTS durante la reacción. Esto se realizó con la finalidad de simular el medio de reacción en el cual estos materiales fueron empleados como catalizadores. Tras los lavados, las soluciones fueron analizadas por medio de espectroscopía UV-Vis para identificar las bandas características de los materiales soportados en CTS. Se esperaba la presencia dos bandas específicas: una a 245 nm para los microcristales de Cu₂O [121] y otra a 808 nm para el CuSO₄ [111], las cuales servirían como indicadores de la liberación de estos compuestos del soporte. Los espectros resultantes se muestran a continuación.

En los ensayos que emplearon CTS-CuSO₄ (Figura 58), no se observó la banda a 808 nm, indicando que no hubo liberación de CuSO₄ en los lavados, lo que sugiere que el CuSO₄ permaneció retenido en el soporte durante y después del proceso catalítico. De manera similar, en los ensayos con CTS-CuNPs/Cu₂OMCs, (Figura 59), no se detectó la banda característica a 245 nm para los MCs de Cu₂O, lo que también indica que no se produjo liberación de este material del soporte. Esto refuerza la hipótesis de que el CTS mantiene eficazmente inmovilizado a los metales en su estructura durante la catálisis. Estos resultados sugieren que ambos complejos de cobre permanecen estables en su forma soportada, lo que podría contribuir a la reutilización del material sin pérdidas de metal activo en ciclos subsecuentes.

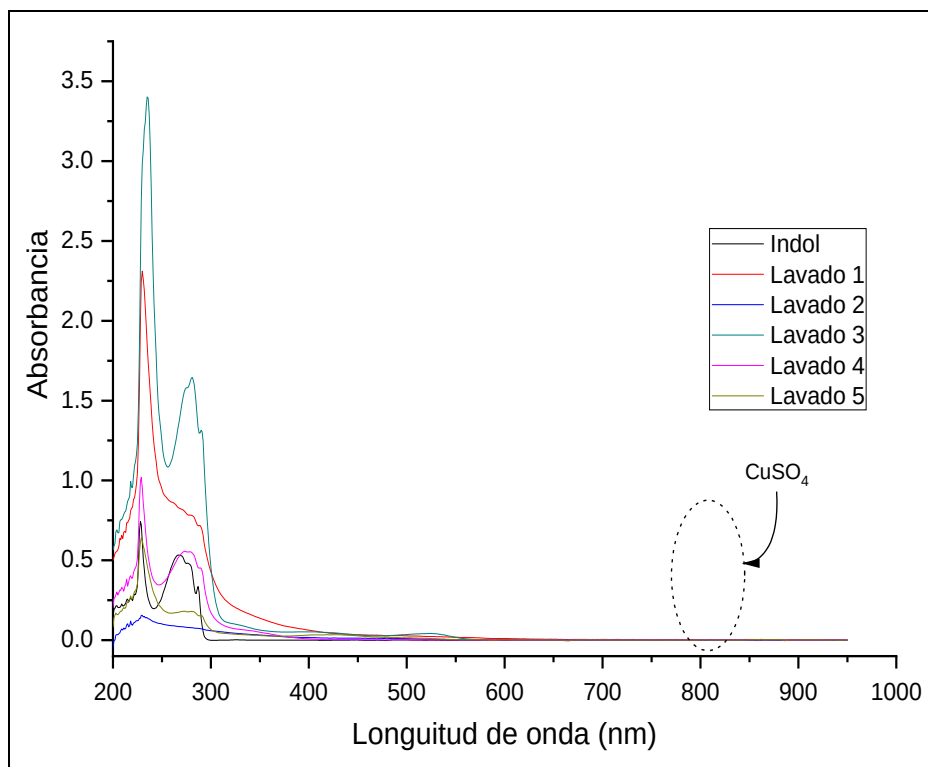


Figura 58. Lavados del catalizador CTS-CuSO₄ tras el proceso de catálisis.

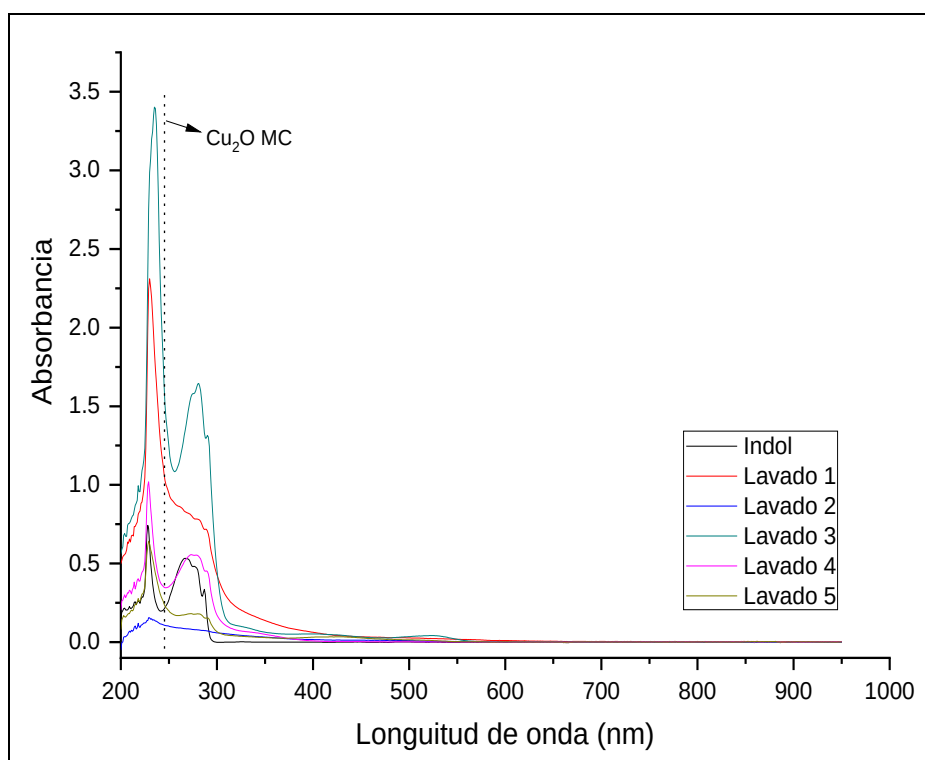


Figura 59. Lavados del catalizador CTS-Cu₂OMC tras el proceso de catálisis.

No obstante, en ambos espectros se evidencian bandas de absorción a 235 nm y 280 nm, que se atribuyen a la presencia de remanentes de indol, un reactivo utilizado en los ensayos de catálisis. Estas bandas son indicativas de que, aunque no se liberaron los materiales metálicos, el indol no fue completamente eliminado del sistema durante los lavados. Esta observación se confirma con la obtención del espectro UV-Vis de indol puro, que presenta bandas coincidentes con las observadas en los espectros de los lavados, lo que indica que el indol residual es responsable de las bandas de absorción a esas longitudes de onda.

La presencia de indol en los lavados sugiere que, aunque el proceso de lavado fue efectivo para eliminar el CuSO_4 y Cu_2O del medio, algunos compuestos orgánicos podrían permanecer adheridos a la superficie del catalizador o en el medio de reacción. Esto podría deberse a interacciones débiles entre el indol y el soporte de CTS, lo que resulta en una retención parcial del reactivo. Esta información es útil para comprender la dinámica de los procesos de adsorción y desorción en catalizadores heterogéneos, y para optimizar los procedimientos de lavado en estudios futuros.

Estos resultados también son importantes para evaluar la eficiencia de los catalizadores en términos de su capacidad para mantener los metales activos durante la catálisis y su capacidad de recuperación, lo que es crucial en aplicaciones industriales donde la estabilidad y reutilización del catalizador son esenciales para la sostenibilidad del proceso. Además, la observación de los remanentes de indol resalta la necesidad de mejorar los métodos de limpieza y recuperación del catalizador para maximizar la eficiencia y evitar la acumulación de contaminantes orgánicos que puedan afectar el rendimiento del sistema.

7.3.14 Estudio de la actividad catalítica del CuSO_4 en un soporte poroso

Dentro del grupo de trabajo y como parte de la tesis doctoral de Delgado-Rangel [135] se logró la obtención de materiales porosos de CTS, los cuales cuentan con dimensiones dentro del intervalo de los 100 nm a 35 μm . Estos materiales se lograron formar a partir de una disolución de CTS y Disolventes Eutécticos Profundos (DES). La mezcla resultante se sometió a calentamiento en estufa a 60° C para garantizar su homogeneización, manteniendo la temperatura por 72 h para permitir la evaporación total de los disolventes, los cuales constan de una solución acuosa de ácido acético al 40 %, lo que permitió una disolución eficiente del CTS, así mismo se asegura que el material obtenido mantuviera la estructura sin contaminantes residuales.

Posteriormente, se realizaron extracciones sucesivas del DES utilizando metanol, lo que ayudó a eliminar cualquier remanente del disolvente eutéctico en la estructura del material, asegurando su pureza y la formación de la matriz porosa durante la eliminación de los DES.

Finalmente, el material obtenido se secó completamente a 80° C en estufa, garantizando que el material poroso estuviera libre de humedad antes de su caracterización y posterior uso. Este proceso no solo resultó en materiales con alta superficie específica [136], sino que también se logra la estructura porosa novedosa para aplicaciones como la inmovilización de catalizadores.

La metodología mencionada anteriormente, se realizó empleando una disolución de las hojuelas de CTS que soportaban CuSO_4 en una solución acuosa de ácido acético, siguiendo el procedimiento descrito previamente. Este enfoque permitió una impregnación eficiente del CuSO_4 sobre las hojuelas de CTS, utilizando el ácido acético como disolvente para facilitar la disolución homogénea del CTS empleado como soporte catalítico. Las microfotografías obtenidas, extraídas del estudio doctoral de Delgado-Rangel [135], se presentan en la Figura 60a. En ellas, se aprecia una morfología porosa homogénea, con un aumento en el área superficial expuesta del soporte en comparación con las hojuelas de CTS. Esta expansión de la superficie es crucial para maximizar la interacción entre el catalizador y los reactantes, lo que a su vez podría traducirse como una mejora la eficiencia de la reacción.

El mapeo elemental Figura 60b revela que el cobre está distribuido de manera homogénea en todo el soporte, lo que resulta favorable para su utilización como catalizador heterogéneo. Una distribución homogénea del cobre garantiza que los sitios activos estén disponibles de manera eficiente a lo largo del material, optimizando así la actividad catalítica y asegurando que el proceso se efectúe de manera más efectiva. Además, esta estructura porosa podría facilitar la recuperación del catalizador.

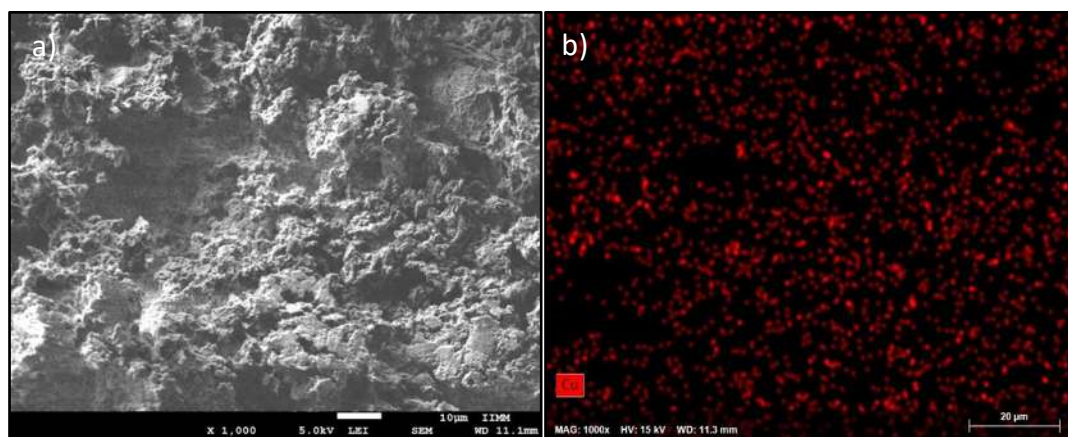


Figura 60. Imágenes de los materiales porosos inmovilizando CuSO_4 a) Estructura superficial del material, b) Análisis elemental de cobre. (Imágenes capturadas de la tesis doctoral Delgado-Rangel [135]).

Para fabricar estos materiales porosos cargados con cobre, se utilizó CTS en forma de hojuela impregnadas con CuSO_4 (CTS- CuSO_4). Este proceso de impregnación permite una distribución homogénea de la sal de cobre sobre la superficie de las hojuelas, favoreciendo la interacción entre el cobre y el soporte. El material resultante presenta una concentración de 7.5 % p/p de CuSO_4 en relación con el peso seco del CTS, lo que garantiza una cantidad significativa de cobre para desempeñar su función catalítica en las reacciones deseadas.

Esta concentración fue seleccionada en función de estudios previos que demostraron que niveles más bajos de cobre podrían resultar en una actividad catalítica insuficiente, mientras que concentraciones mayores podrían generar aglomeraciones o interferir con la estructura del material, no logrando la correcta formación del material poroso.

Además, la combinación del CTS con el CuSO_4 no solo mejora la actividad catalítica, sino que también preserva las propiedades estructurales del material a simple vista, lo que contribuye a su durabilidad y facilidad de manejo. Además, este material poroso con cobre incorporado puede ofrecer ventajas adicionales en términos de reciclabilidad y reutilización, características clave para su aplicación en procesos sostenibles.

Se evaluó la actividad catalítica de este material en reacciones de síntesis de BIMs, utilizando como sustrato carbonílico el benzaldehído **14** para la síntesis del BIM **15**. Se empleó una porción de 10 mg de peso del material como catalizador, en las condiciones de reacción previamente establecidas, logrando un 82 % de rendimiento. Este rendimiento, aunque ligeramente inferior al obtenido con otros soportes, demuestra la eficiencia del material en la catálisis de esta reacción específica. El catalizador fue recuperado de manera sencilla del medio de reacción sin necesidad de procedimientos adicionales, como la filtración utilizada para las hojuelas [120], lo que representa una ventaja significativa en términos de simplicidad y reducción de costos operativos. Solo se hicieron lavados sucesivos con DCM para eliminar residuos de los sustratos empleados en la síntesis, asegurando así la limpieza y reutilización del catalizador en futuras reacciones.

La facilidad de recuperación del material refleja su alta estabilidad y potencial de reutilización en procesos semicontinuos. El aspecto físico del material antes y después del proceso de catálisis se muestra en las Figuras 61a y 61b, respectivamente. En estas micrografías se puede observar que la estructura del material no presenta alteraciones significativas tras su uso, lo que refuerza la idea de que el material mantiene su integridad y capacidad catalítica a lo largo del proceso. Esto también sugiere que el material es adecuado para aplicaciones de larga duración y en condiciones de reacción exigentes, lo que lo hace en una opción atractiva por ejemplo dentro de la industria.

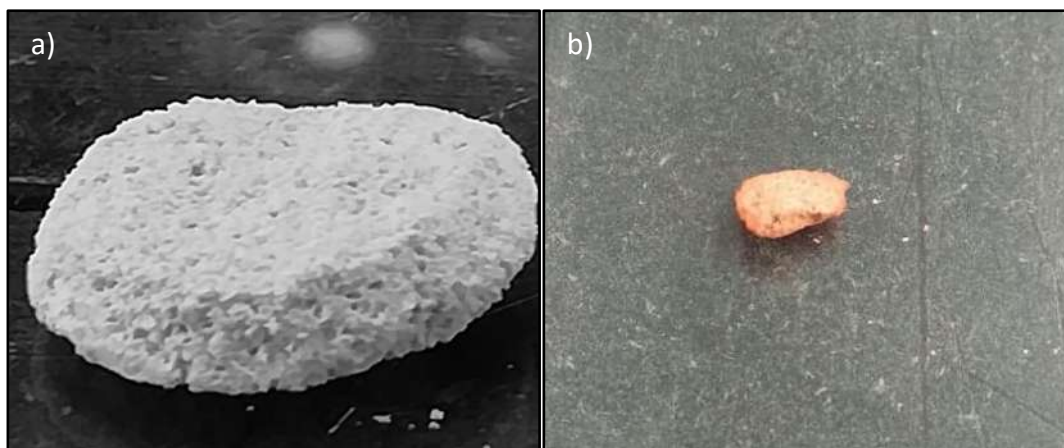


Figura 61. Material poroso inmovilizando CuSO_4 usado como catalizador en la obtención de BIM, a) Previo a ser empleado como catalizador, b) Una vez recuperado del medio de reacción.

En la Figura 62 se presentan las imágenes del catalizador recuperado después de la catálisis. Se aprecia que la estructura del material poroso se conserva tras la catálisis, lo que indica su alto potencial de reutilización. Este comportamiento es indicativo de que el material es robusto y resistente a los efectos adversos que pueden generar las condiciones de reacción, lo que lo hace adecuado para ciclos de operación prolongados sin degradarse.

Además, se comprueba que esta estructura de CTS, continúa siendo una excelente estrategia para la retención de materiales propiedades catalíticas de este tipo, dado que no afecta la actividad de Cu, permitiendo que el catalizador mantenga su efectividad en el proceso. Este fenómeno sugiere que la estructura porosa favorece la dispersión uniforme de los sitios activos, facilitando la interacción entre el reactante y el catalizador. Así mismo, resulta considerablemente más sencillo de separar del medio de reacción, sin pérdida de material, a diferencia de cuando se emplea en forma de hojuelas. Esta facilidad de recuperación es un aspecto clave para procesos, donde la minimización de pérdidas de material y la eficiencia operativa son esenciales para reducir costos y mejorar la sostenibilidad del proceso. Esto hace que el material poroso sea una opción prometedora para aplicaciones a gran escala, especialmente cuando se requieren procesos semicontinuos.

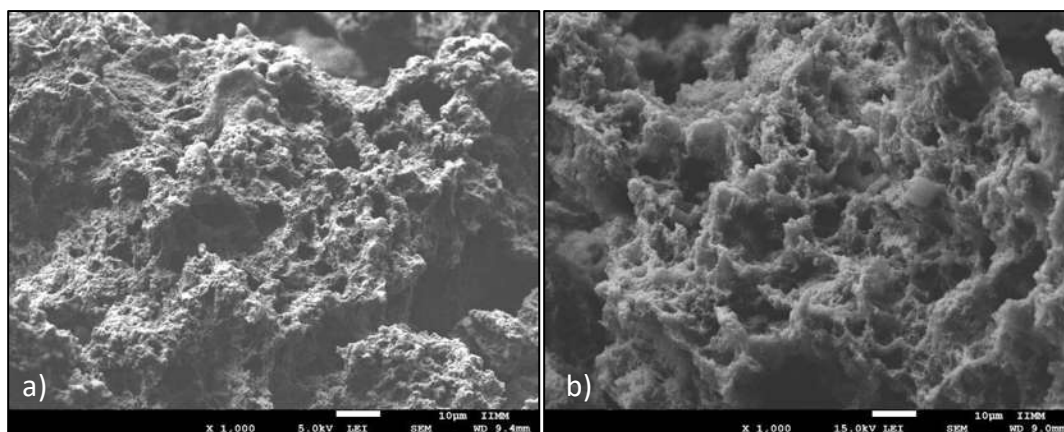


Figura 62. Microfotografías del material poroso a) antes y b) posterior a la recuperación del medio de reacción.

La distribución elemental y el análisis EDS (Figura 63) evidencian que el metal permanece disperso de manera homogénea en el material después de su recuperación, lo que nuevamente demuestra su potencial de reutilización. Esto indica que no solo se ha logrado una recuperación eficiente del metal, sino que también se conserva su integridad y distribución uniforme dentro de la matriz, lo que podría ser crucial para procesos posteriores. Además, la dispersión homogénea del cobre podría facilitar su reincorporación en nuevos procesos sin requerir una purificación extra, optimizando así los costos y reduciendo la demanda de recursos. Este comportamiento es especialmente relevante en la gestión de residuos y otros productos donde el reciclaje de metales es fundamental para una economía circular más sostenible.

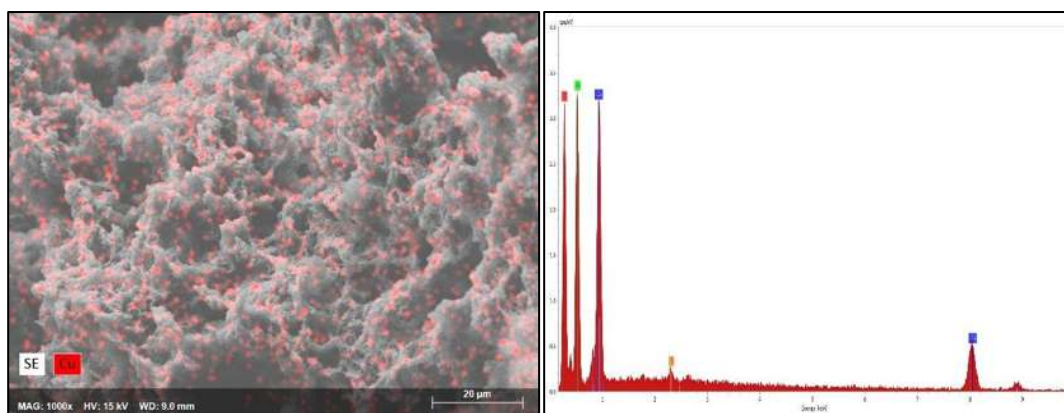


Figura 63. Análisis EDS y distribución elemental de cobre para el material poroso cargado con CuSO_4 .

De manera adicional, se llevó a cabo un ensayo utilizando el material en forma de hojuelas, empleando una concentración igual de CuSO_4 . El resultado obtenido en este experimento fue un rendimiento del 91 % en la síntesis del BIM **15**. La reducción del rendimiento al utilizar el material poroso, en comparación con las hojuelas, se debe en su mayoría a que, las reacciones se realizan sin disolvente, la distribución del catalizador en el medio de reacción es menos eficiente. Esto lleva a que el CTS en forma de hojuelas sean un mejor soporte, ya que son más fáciles de fabricar, manejar y proporcionan mejores rendimientos.

Sin embargo, no se descarta el uso del material poroso como soporte, debido a la facilidad con la que se recupera del medio de reacción, lo que puede ser particularmente ventajoso en aplicaciones a gran escala donde la facilidad de separación del catalizador es crítica para la eficiencia del proceso. Además, el material poroso podría ofrecer ventajas adicionales en términos de estabilidad y reutilización en ciclos sucesivos, ya que su estructura interna puede ser capaz de retener mayor cantidad de catalizador, dada su mayor área superficial expuesta. Esto podría reducir la necesidad de regeneración frecuente y mejorar la sostenibilidad del proceso en el largo plazo.

7.4 Conclusiones de la evaluación de catalizadores heterogéneos para la síntesis de BIMs

El CTS mostró una alta capacidad de quelación metálica, lo que favoreció la formación de catalizadores heterogéneos a base de cobre CTS-CuSO₄ y CTS-CuNPs/Cu₂OMCs. La interacción entre el CTS y los catalizadores fue confirmada mediante FTIR, mostrando que el cobre se une a los grupos NH₂ y OH del CTS, con una interacción más fuerte a concentraciones de hasta el 60 % de sal metálica. Esto permitió una inmovilización eficiente de cobre (782 mg por gramo de CTS). La metodología de inmovilización fue simple, ecológica, económica y eficiente. Los catalizadores obtenidos presentaron una distribución homogénea del cobre y mostraron una buena actividad catalítica en la síntesis de BIMs, alcanzando rendimientos cuantitativos tras cinco ciclos de catálisis y recuperación.

Los experimentos demostraron que, a pesar de este riesgo implicado dentro de las condiciones de reacción, el catalizador fue adecuadamente lavado y permaneció inmovilizado en el soporte cuando se realizan lavados consecutivos con DCM.

El uso de soportes no solo mejora la actividad catalítica y la estabilidad del material, sino que también optimiza la eficiencia del proceso catalítico, reduciendo el costo operativo y mejorando la sostenibilidad a largo plazo, lo cual es un factor crucial en aplicaciones que requieren catalizadores de alto rendimiento y durabilidad.

Los procesos reportados en los estudios citados muestran unos rendimientos relativamente altos de hasta el 92 % en la síntesis de BIMs, con ciertas limitaciones en cuanto a la reutilización del catalizador, la seguridad en el manejo de reactivos y la disminución en versatilidad en el uso al emplear una menor gama de reactivos. En este contexto nuestro catalizador ofrece ventajas significativas, ya que no solo mejora los rendimientos con la recuperación de este, sino que, reduce el uso del catalizador y permite una mayor flexibilidad en cuanto a los reactivos empleados.

La reducción química de CuSO₄ a Cu₂O permitió obtener diversos MCs combinados con CuNPs mediante un método sencillo y el uso de reactivos no tóxicos, todo bajo condiciones suaves. El catalizador heterogéneo CTS-CuNPs/Cu₂OMCs se preparó inmovilizando CuNPs/Cu₂OMCs sobre polvo de CTS, destacando la eficiencia y versatilidad de este polímero como soporte catalítico. Además, los catalizadores CTS-CuNPs/Cu₂OMCs fueron más efectivos que el CTS-CuSO₄ para mejorar los rendimientos en la síntesis de BIMs con aldehídos alifáticos, y demostraron una excelente capacidad de reutilización en hasta cinco ciclos de catálisis sin pérdida de actividad.

Además, se ha logrado aumentar la eficiencia y la sostenibilidad del proceso mediante una mejor recuperación y reutilización del material catalítico, lo que reduce costos. Con estos avances, el presente método se observa como una opción más eficiente, segura y rentable en

comparación con otros procesos, permitiendo una mayor viabilidad para la producción de productos de interés. La optimización de la seguridad en el manejo de reactivos, la reducción de riesgos asociados con sustancias peligrosas, de difícil acceso o manejo y la incorporación de prácticas que favorezcan la sostenibilidad son áreas clave en las que se destaca, haciendo que el proceso sea más adecuado para las aplicaciones propuestas.

El estudio destaca que los catalizadores desarrollados muestran una excelente actividad catalítica en la síntesis de BIMs, con alta eficiencia y selectividad, lo que los convierte en una alternativa prometedora con el fin de optimizar los rendimientos y disminuir el empleo de reactivos tóxicos. Sin embargo, aunque han demostrado un buen desempeño en la síntesis de BIMs, no fueron efectivos en las reacciones de Sonogashira, lo que sugiere que su aplicación podría ser limitada a ciertos tipos de reacciones. Este resultado abre la puerta a futuras investigaciones para mejorar estos catalizadores y ampliar su versatilidad en diversas reacciones químicas.

7.5 PERSPECTIVAS

Es fundamental completar la caracterización de los catalizadores heterogéneos utilizando técnicas como la espectroscopia de fotoelectrones de rayos X (XPS). Esta técnica permitirá corroborar el estado de oxidación del cobre presente en todos los materiales fabricados. Al obtener esta información, se podrá correlacionar la escasa actividad catalítica observada en las reacciones que generan enlaces C—C con la posible predominancia de un estado de oxidación que resulte inactivo en este tipo de reacciones. Esta comprensión no solo esclarecerá las limitaciones actuales, sino que también ofrecerá pautas para la optimización de los catalizadores en futuros estudios. Así mismo, la posibilidad de realizar caracterización de la porosidad y área superficial de los materiales utilizando métodos como absorción de nitrógeno y mercurio.

Se podrían realizar las modificaciones necesarias para lograr una inmovilización adecuada del paladio sobre un soporte sólido de CTS, lo que permitiría su empleo como catalizador heterogéneo. Esta inmovilización no solo facilitaría la recuperación del catalizador posterior a las reacciones, sino que también permitiría su reutilización en diferentes ciclos de catálisis. La optimización de este proceso es esencial para mejorar la sostenibilidad y la eficiencia de las reacciones catalíticas, maximizando así el rendimiento del Pd y minimizando su pérdida durante su manipulación y uso como catalizador.

Evaluar la centrifugación como una opción para recuperar el material en forma de hojuelas de los medios de reacción, con el fin de asegurar su recuperación total y extender su empleo en ciclos repetidos de catálisis y recuperación, lo que favorecería las propiedades del material como catalizador.

Seguir explorando el potencial de los materiales porosos como soportes en síntesis orgánica, con la posibilidad de desarrollar materiales de este tipo, con un contenido mayor de la sal metálica.

8 BIBLIOGRAFÍA

- [1] R. A. Sheldon, I. Arends, y U. Hanefeld, *Green Chemistry and Catalysis*. John Wiley & Sons, 2007.
- [2] P. Anastas y N. Eghbali, «Green Chemistry: Principles and Practice», *Chem. Soc. Rev.*, vol. 39, n.º 1, pp. 301-312, dic. 2009, doi: 10.1039/B918763B.
- [3] J. P. Brunelle, «Preparation of catalysts by metallic complex adsorption on mineral oxides», *Pure Appl. Chem.*, vol. 50, n.º 9-10, pp. 1211-1229, ene. 1978, doi: 10.1351/pac197850091211.
- [4] X. Liu, «Cu₂O microcrystals: a versatile class of self-templates for the synthesis of porous Au nanocages with various morphologies», *RSC Adv.*, vol. 1, n.º 6, pp. 1119-1125, oct. 2011, doi: 10.1039/C1RA00250C.
- [5] N. K. Ojha, G. V. Zyryanov, A. Majee, V. N. Charushin, O. N. Chupakhin, y S. Santra, «Copper nanoparticles as inexpensive and efficient catalyst: A valuable contribution in organic synthesis», *Coord. Chem. Rev.*, vol. 353, pp. 1-57, dic. 2017, doi: 10.1016/j.ccr.2017.10.004.
- [6] P. Cruz, Y. Pérez, I. del Hierro, y M. Fajardo, «Copper, copper oxide nanoparticles and copper complexes supported on mesoporous SBA-15 as catalysts in the selective oxidation of benzyl alcohol in aqueous phase», *Microporous Mesoporous Mater.*, vol. 220, pp. 136-147, ene. 2016, doi: 10.1016/j.micromeso.2015.08.029.
- [7] S. Bagherzadeh y N. P. Mankad, «Extremely efficient hydroboration of ketones and aldehydes by copper carbene catalysis», *Chem. Commun.*, vol. 52, n.º 19, pp. 3844-3846, feb. 2016, doi: 10.1039/C5CC09162D.
- [8] R. G. Salomon y J. K. Kochi, «Copper(I) catalysis in photocycloadditions. I. Norbornene», *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 96, n.º 4, pp. 1137-1144, feb. 1974, doi: 10.1021/ja00811a030.
- [9] K. Nakamura, H. Okubo, y M. Yamaguchi, «Low Temperature Sonogashira Coupling Reaction», *Synlett*, vol. 1999, pp. 549-550, dic. 1999, doi: 10.1055/s-1999-2684.
- [10] Y. L. Yang, N. N. Wan, W. P. Wang, Z. F. Xie, y J. De Wang, «Synthesis of bis(indolyl) methanes catalyzed by Schiff base–Cu (II) complex», *Chin. Chem. Lett.*, vol. 22, n.º 9, pp. 1071-1074, sep. 2011, doi: 10.1016/j.cclet.2011.04.014.
- [11] E. Reyes-Mercado, J. A. Rivas-Loaiza, J. P. García-Merinos, Y. López, y J. B. González-Campos, «Chitosan-supported copper salt and copper metal nanoparticles/copper (I) oxide microcrystals: Efficient and recyclable heterogeneous catalysts for the synthesis of bis(indolyl)methanes», *Chem. Eng. Process. - Process Intensif.*, vol. 159, p. 108201, feb. 2021, doi: 10.1016/j.cep.2020.108201.
- [12] Z. Chen y T. J. Meyer, «Copper (II) Catalysis of Water Oxidation», *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 52, n.º 2, pp. 700-703, 2013, doi: 10.1002/anie.201207215.
- [13] A. S. Medvedeva, M. M. Demina, T. V. Kon'kova, T. L. H. Nguyen, A. V. Afonin, y I. A. Ushakov, «Microwave assisted solvent- and catalyst-free three-component synthesis of NH-1,2,3-triazoloimines», *Tetrahedron*, vol. 73, n.º 27, pp. 3979-3985, jul. 2017, doi: 10.1016/j.tet.2017.05.077.
- [14] B. R. Kaafarani, B. Wex, F. Wang, O. Catanesu, L. C. Chien, y D. C. Neckers, «Synthesis of Highly Fluorescent Y-Enyne Dendrimers with Four and Six Arms», *J. Org. Chem.*, vol. 68, n.º 13, pp. 5377-5380, jun. 2003, doi: 10.1021/jo026718+.
- [15] R. Chinchilla y C. Nájera, «The Sonogashira Reaction: A Booming Methodology in Synthetic Organic Chemistry», *Chem. Rev.*, vol. 107, n.º 3, pp. 874-922, mar. 2007, doi: 10.1021/cr050992x.
- [16] A. Kayet y V. K. Singh, «A one-pot synthesis of 2,2'-disubstituted diindolylmethanes (DIMs) via a sequential Sonogashira coupling and cycloisomerization/C3-functionalization of 2-iodoanilines», *Org. Biomol. Chem.*, vol. 15, n.º 33, pp. 6997-7007, ago. 2017, doi: 10.1039/C7OB01701D.

- [17] P. Teli, S. Soni, S. Teli, y S. Agarwal, «Unlocking Diversity: From Simple to Cutting-Edge Synthetic Methodologies of Bis(indolyl)methanes», *Top. Curr. Chem.*, vol. 382, n.º 1, p. 8, feb. 2024, doi: 10.1007/s41061-024-00454-z.
- [18] V. R. Choudhary, R. Jha, N. K. Chaudhari, y P. Jana, «Supported copper oxide as a highly active/selective catalyst for the epoxidation of styrene by TBHP to styrene oxide», *Catal. Commun.*, vol. 8, n.º 10, pp. 1556-1560, oct. 2007, doi: 10.1016/j.catcom.2007.01.005.
- [19] S. Verbych, M. Bryk, G. Chornokur, y B. Fuhr, «Removal of Copper (II) from Aqueous Solutions by Chitosan Adsorption», *Sep. Sci. Technol.*, vol. 40, n.º 8, pp. 1749-1759, jun. 2005, doi: 10.1081/SS-200059623.
- [20] M. N. V. Ravi Kumar, «A review of chitin and chitosan applications», *React. Funct. Polym.*, vol. 46, n.º 1, pp. 1-27, nov. 2000, doi: 10.1016/S1381-5148(00)00038-9.
- [21] C. Freire, C. Pereira, y S. Rebelo, «Green oxidation catalysis with metal complexes: from bulk to nano recyclable hybrid catalysts», *RSC Chem.* vol. 24, pp. 116-203, feb. 2012, doi: <https://doi.org/10.1039/9781849734776-00116>.
- [22] D. J. Cole-Hamilton, «Homogeneous Catalysis--New Approaches to Catalyst Separation, Recovery, and Recycling», *Science*, vol. 299, n.º 5613, pp. 1702-1706, mar. 2003, doi: 10.1126/science.1081881.
- [23] J. C. Bailar Jr., «“Heterogenizing” Homogeneous Catalysts», *Catal. Rev.*, vol. 10, n.º 1, pp. 17-36, ene. 1974, doi: 10.1080/01614947408079625.
- [24] A. Zapf y M. Beller, «Fine Chemical Synthesis with Homogeneous Palladium Catalysts: Examples, Status and Trends», *Top. Catal.*, vol. 19, n.º 1, pp. 101-109, mar. 2002, doi: 10.1023/A:1013889401432.
- [25] P. Y. S. Lam *et al.*, «Copper Promoted Aryl/Saturated Heterocyclic C-N Bond Cross-Coupling with Arylboronic Acid and Arylstannane», *Synlett*, vol. 2000, pp. 674-676, dic. 2000, doi: 10.1055/s-2000-6628.
- [26] S. Bhunia, G. G. Pawar, S. V. Kumar, Y. Jiang, y D. Ma, «Selected Copper-Based Reactions for C-N, C-O, C-S, and C-C Bond Formation», *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 56, n.º 51, pp. 16136-16179, 2017, doi: 10.1002/anie.201701690.
- [27] R. Ocampo y W. R. Dolbier, «The Reformatsky reaction in organic synthesis. Recent advances», *Tetrahedron*, vol. 60, n.º 42, pp. 9325-9374, oct. 2004, doi: 10.1016/j.tet.2004.07.018.
- [28] A. B. Charette y A. Beauchemin, «Simmons-Smith Cyclopropanation Reaction», en *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Ltd, 2004, pp. 1-415. doi: 10.1002/0471264180.or058.01.
- [29] Q. Cao, J. L. Howard, E. Wheatley, y D. L. Browne, «Mechanochemical Activation of Zinc and Application to Negishi Cross-Coupling», *Angew. Chem.*, vol. 130, n.º 35, pp. 11509-11513, 2018, doi: 10.1002/ange.201806480.
- [30] R. V. Arroyo, «Catálisis con zinc como herramienta en síntesis orgánica», *An. Quím. RSEQ*, vol. 111, n.º 1, Art. n.º 1, mar. 2015.
- [31] W. A. Herrmann, «N-heterocyclic carbenes: a new concept in organometallic catalysis», *Angew. Chem. Int. Ed Engl.*, vol. 41, n.º 8, pp. 1290-1309, abr. 2002, doi: 10.1002/1521-3773(20020415)41:8<1290::aid-anie1290>3.0.co;2-y.
- [32] R. B. N. Baig y R. S. Varma, «Copper on chitosan: a recyclable heterogeneous catalyst for azide-alkyne cycloaddition reactions in water», *Green Chem.*, vol. 15, n.º 7, pp. 1839-1843, jun. 2013, doi: 10.1039/C3GC40401C.
- [33] J. H. Clark y D. J. Macquarrie, «Environmentally friendly catalytic methods», *Chem. Soc. Rev.*, vol. 25, n.º 5, pp. 303-310, ene. 1996, doi: 10.1039/CS9962500303.
- [34] L.-P. Mo y Z. Ma, «CuBr₂-Catalyzed Synthesis of Bis(indolyl)methanes», *Cheminform*, vol. 36, dic. 2005, doi: 10.1002/chin.200550113.

- [35] C.-H. Kuo y M. H. Huang, «Morphologically controlled synthesis of Cu₂O nanocrystals and their properties», *Nano Today*, vol. 5, n.º 2, pp. 106-116, abr. 2010, doi: 10.1016/j.nantod.2010.02.001.
- [36] M. Bagherzadeh, N. Mousavi, M. Amini, S. Gautam, J. P. Singh, y K. H. Chae, «Cu₂O nanocrystals with various morphology: Synthesis, characterization and catalytic properties», *Chin. Chem. Lett.*, vol. 28, n.º 5, pp. 1125-1130, may 2017, doi: 10.1016/j.cclet.2017.01.022.
- [37] A. B. Stiles, «Catalyst supports and supported catalysts», ene. 1987, pp. 1125-1130, ene. 1987.
- [38] P. McMorn y G. J. Hutchings, «Heterogeneous enantioselective catalysts: strategies for the immobilisation of homogeneous catalysts», *Chem. Soc. Rev.*, vol. 33, n.º 2, pp. 1-296, feb. 2004, doi: 10.1039/B200387M.
- [39] E. Mohammadi y B. Movassagh, «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», *J. Organomet. Chem.*, vol. 822, pp. 62-66, nov. 2016, doi: 10.1016/j.jorganchem.2016.08.017.
- [40] B. Movassagh, F. Hajizadeh, y E. Mohammadi, «Polystyrene-supported Pd (II)-*N*-heterocyclic carbene complex as a heterogeneous and recyclable precatalyst for cross-coupling of acyl chlorides with arylboronic acids», *Appl. Organomet. Chem.*, vol. 32, n.º 1, p. e3982, 2018, doi: 10.1002/aoc.3982.
- [41] A. El Kadib, «Chitosan as a Sustainable Organocatalyst: A Concise Overview», *ChemSusChem*, vol. 8, n.º 2, pp. 217-244, 2015, doi: 10.1002/cssc.201402718.
- [42] M. Oa y A. C., «Some Thermodynamic Data on Copper-Chitin and Copper-Chitosan Biopolymer Interactions», *J. Colloid Interface Sci.*, vol. 212, n.º 2, abr. 1999, doi: 10.1006/jcis.1998.6063.
- [43] A. Domard, «pH and c.d. measurements on a fully deacetylated chitosan: application to CuII—polymer interactions», *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 9, n.º 2, pp. 98-104, abr. 1987, doi: 10.1016/0141-8130(87)90033-X.
- [44] E. Guibal, «Interactions of metal ions with chitosan-based sorbents: a review», *Sep. Purif. Technol.*, vol. 38, n.º 1, pp. 43-74, jul. 2004, doi: 10.1016/j.seppur.2003.10.004.
- [45] S. Mekahlia y B. Bouzid, «Chitosan-Copper (II) complex as antibacterial agent: synthesis, characterization and coordinating bond- activity correlation study», *Phys. Procedia*, vol. 2, n.º 3, pp. 1045-1053, nov. 2009, doi: 10.1016/j.phpro.2009.11.061.
- [46] K. Tokarek, J. L. Hueso, P. Kuśtrowski, G. Stochel, y A. Kyzioł, «Green Synthesis of Chitosan-Stabilized Copper Nanoparticles», *Eur. J. Inorg. Chem.*, vol. 2013, n.º 28, pp. 4940-4947, 2013, doi: 10.1002/ejic.201300594.
- [47] C. E. Song, «5 Immobilisation of chiral catalysts: easy recycling of catalyst and improvement of catalytic efficiencies», *Annu. Rep. Sect. C Phys. Chem.*, vol. 101, n.º 0, pp. 143-173, oct. 2005, doi: 10.1039/B408828J.
- [48] M. O. Ivanytsya, S. V. Ryabukhin, D. M. Volochnyuk, y S. V. Kolotilov, «Modern Approaches to the Creation of Immobilized Metal-Complex Catalysts for Hydrogenation, Alkene Metathesis, and Cross-Coupling Processes: A Review», *Theor. Exp. Chem.*, vol. 56, n.º 5, pp. 283-308, nov. 2020, doi: 10.1007/s11237-020-09660-4.
- [49] M. Karak, L. C. A. Barbosa, y G. C. Hargaden, «Recent mechanistic developments and next generation catalysts for the Sonogashira coupling reaction», *RSC Adv.*, vol. 4, n.º 96, pp. 53442-53466, 2014, doi: 10.1039/C4RA09105A.
- [50] V. P. Mehta y E. V. V. der Eycken, «Microwave-assisted C–C bond forming cross-coupling reactions: an overview», *Chem. Soc. Rev.*, vol. 40, n.º 10, pp. 4925-4936, sep. 2011, doi: 10.1039/C1CS15094D.

- [51] A. Corma, R. Juárez, M. Boronat, F. Sánchez, M. Iglesias, y H. García, «Gold catalyzes the Sonogashira coupling reaction without the requirement of palladium impurities», *Chem. Commun.*, vol. 47, n.º 5, pp. 1446-1448, feb. 2011, doi: 10.1039/C0CC04564K.
- [52] B. Wang, Y. Wang, X. Guo, Z. Jiao, G. Jin, y X. Guo, «Reduced graphene oxide supported Cu₂O nanoparticles as an efficient catalyst for Sonogashira coupling reaction», *Catal. Commun.*, vol. 101, pp. 36-39, nov. 2017, doi: 10.1016/j.catcom.2017.07.020.
- [53] J. F. Austin y D. W. C. MacMillan, «Enantioselective Organocatalytic Indole Alkylations. Design of a New and Highly Effective Chiral Amine for Iminium Catalysis», *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 124, n.º 7, pp. 1172-1173, feb. 2002, doi: 10.1021/ja017255c.
- [54] P. J. Praveen, P. S. Parameswaran, y M. S. Majik, «Bis(indolyl)methane Alkaloids: Isolation, Bioactivity, and Syntheses», *Synthesis*, vol. 47, pp. 1827-1837, may 2015, doi: 10.1055/s-0034-1380415.
- [55] X. He, S. Hu, K. Liu, Y. Guo, J. Xu, y S. Shao, «Oxidized Bis(indolyl)methane: A Simple and Efficient Chromogenic-Sensing Molecule Based on the Proton Transfer Signaling Mode», *Org. Lett.*, vol. 8, n.º 2, pp. 333-336, ene. 2006, doi: 10.1021/ol052770r.
- [56] B. J. Khairnar y B. R. Chaudhari, «Microwave-promoted Zirconium (IV) Chloride as an efficient, environmentally benign and recyclable homogeneous catalytic system to synthesis of bis(indolyl)methanes, in PEG as a solvent», *J. Chem. Pharm. Res.*, vol. 7, n.º 5, may 2015, Accedido: 3 de diciembre de 2024. [En línea]. Disponible en: <https://www.jocpr.com/abstract/microwavepromoted-zirconium-iv-chloride-as-an-efficientenvironmentally-benign-and-recyclable-homogeneous-catalytic-sys-7556.html>
- [57] A. Srivastava, S. S. Patel, N. Chandna, y N. Jain, «Copper-Catalyzed anti-Markovnikov Hydroindolation of Terminal Alkynes: Regioselective Synthesis of Bis(indolyl)alkanes», *J. Org. Chem.*, vol. 81, n.º 23, pp. 11664-11670, dic. 2016, doi: 10.1021/acs.joc.6b02058.
- [58] S. Sobhani, E. Safaei, A.-R. Hasaninejad, y S. Rezazadeh, «An eco-friendly procedure for the efficient synthesis of bis(indolyl)methanes in aqueous media», *J. Organomet. Chem.*, vol. 694, n.º 18, pp. 3027-3031, ago. 2009, doi: 10.1016/j.jorganchem.2009.05.004.
- [59] Y. L. Yang, N. N. Wan, W. P. Wang, Z. F. Xie, y J. De Wang, «Synthesis of bis(indolyl) methanes catalyzed by Schiff base–Cu (II) complex», *Chin. Chem. Lett.*, vol. 22, n.º 9, pp. 1071-1074, sep. 2011, doi: 10.1016/j.cclet.2011.04.014.
- [60] A. Radhakrishnan y U. G. Panicker, «Sustainable chitosan-based biomaterials for the future: a review», *Polym. Bull.*, vol. 82, n.º 3, pp. 661-709, feb. 2025, doi: 10.1007/s00289-024-05561-x.
- [61] W. L. F. Armarego, C. Li Chai, «*Purification of Laboratory Chemicals*», J & Books ed. 6, pp. 6-79, ago. 2003, doi: <https://doi.org/10.1016/C2009-0-26589-5>.
- [62] «Seguridad de los productos». Accedido: 30 de octubre de 2024. [En línea]. Disponible en: <https://www.sigmaaldrich.com/MX/es/life-science/safety>
- [63] B. Li, Y. Li, Y. Zhao, y L. Sun, «Shape-controlled synthesis of Cu₂O nano/microcrystals and their antibacterial activity», *J. Phys. Chem. Solids*, vol. 74, n.º 12, pp. 1842-1847, dic. 2013, doi: 10.1016/j.jpcs.2013.07.017.
- [64] S. Dehghanpour, A. Mahmoudi, M. Mirsaeed-Ghazi, N. Bazvand, S. Shadpour, y A. Nemati, «Cu₂O microsphere, microspherical composite of Cu₂O/Cu nanocrystals and various Cu microcrystals: In situ hydrothermal conversion of Cu-aminodiphosphonate complexes», *Powder Technol.*, vol. 246, pp. 148-156, sep. 2013, doi: 10.1016/j.powtec.2013.04.046.
- [65] J. Xu y D. Xue, «Five branching growth patterns in the cubic crystal system: A direct observation of cuprous oxide microcrystals», *Acta Mater.*, vol. 55, n.º 7, pp. 2397-2406, abr. 2007, doi: 10.1016/j.actamat.2006.11.032.

- [66] S. Ghosh, R. Das, y M. K. Naskar, «Morphological evolution of hexapod Cu₂O microcrystals by a rapid template-free autoclaving technique», *Mater. Lett.*, vol. 183, pp. 325-328, nov. 2016, doi: 10.1016/j.matlet.2016.07.118.
- [67] J. Zhu, D. Li, H. Chen, X. Yang, L. Lu, y X. Wang, «Highly dispersed CuO nanoparticles prepared by a novel quick-precipitation method», *Mater. Lett.*, vol. 58, n.º 26, pp. 3324-3327, oct. 2004, doi: 10.1016/j.matlet.2004.06.031.
- [68] H. Förster, «UV/VIS Spectroscopy», en *Characterization I: -/-*, H. G. Karge y J. Weitkamp, Eds., Berlin, Heidelberg: Springer, 2004, pp. 337-426. doi: 10.1007/b94239.
- [69] B.-G. Mao, D.-Q. Chu, L.-M. Wang, A.-X. Wang, Y.-J. Wen, y X.-Z. Yang, «Ultrasound-assisted synthesis of sea urchin-like Cu₂O architectures», *Mater. Lett.*, vol. 109, pp. 62-65, oct. 2013, doi: 10.1016/j.matlet.2013.07.046.
- [70] X. Tao, L. Sun, y Y. Zhao, «Sonochemical synthesis and characterization of disk-like copper microcrystals», *Mater. Chem. Phys.*, vol. 125, n.º 1, pp. 219-223, ene. 2011, doi: 10.1016/j.matchemphys.2010.09.010.
- [71] C.-H. Kuo y M. H. Huang, «Facile Synthesis of Cu₂O Nanocrystals with Systematic Shape Evolution from Cubic to Octahedral Structures», *J. Phys. Chem. C*, vol. 112, n.º 47, pp. 18355-18360, nov. 2008, doi: 10.1021/jp8060027.
- [72] S. Sahoo, P. Mishra, y B. K. Mohapatra, «Morphological and microstructural characteristics of bauxite developed over a part of Precambrian Iron Ore Group of rocks, Sundergarh District, Eastern India», *Arab. J. Geosci.*, vol. 10, n.º 1, p. 12, ene. 2017, doi: 10.1007/s12517-016-2767-1.
- [73] X. Liang, L. Gao, S. Yang, y J. Sun, «Facile Synthesis and Shape Evolution of Single-Crystal Cuprous Oxide», *Adv. Mater.*, vol. 21, n.º 20, pp. 2068-2071, 2009, doi: 10.1002/adma.200802783.
- [74] P. Liu, X. Zhang, L. Yao, y C. Han, «Controllable synthesis of cuprite (Cu₂O) microcrystals and their shape-dependent photocatalytic performances», *Micro Nano Lett.*, vol. 13, n.º 7, pp. 985-988, 2018, doi: 10.1049/mnl.2017.0495.
- [75] H. Y. Zhao, Y. F. Wang, y J. H. Zeng, «Hydrothermal Synthesis of Uniform Cuprous Oxide Microcrystals with Controlled Morphology», *Cryst. Growth Des.*, vol. 8, n.º 10, pp. 3731-3734, oct. 2008, doi: 10.1021/cg8003678.
- [76] Z. Wang, H. Wang, L. Wang, y L. Pan, «Controlled synthesis of Cu₂O cubic and octahedral nano- and microcrystals», *Cryst. Res. Technol.*, vol. 44, n.º 6, pp. 624-628, 2009, doi: 10.1002/crat.200900136.
- [77] X. Zhao, Z. Bao, C. Sun, y D. Xue, «Polymorphology formation of Cu₂O: A microscopic understanding of single crystal growth from both thermodynamic and kinetic models», *J. Cryst. Growth*, vol. 311, n.º 3, pp. 711-715, ene. 2009, doi: 10.1016/j.jcrysgro.2008.09.081.
- [78] F. Hu, K. C. Chan, T. M. Yue, y C. Surya, «Electrochemical synthesis of transparent nanocrystalline Cu₂O films using a reverse potential waveform», *Thin Solid Films*, vol. 550, pp. 17-21, ene. 2014, doi: 10.1016/j.tsf.2013.10.008.
- [79] Aguilar Granca, Santillan Baca, y Y. López Castro, Y, «Estudio supramolecular en nuevos derivados del etinilestradiol obtenidos vía acoplamiento de Sonogashira», Tesis de Maestría, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo., Morelia Michoacán.
- [80] D. Domyati, R. Latifi, y L. Tahsini, «Sonogashira-type cross-coupling reactions catalyzed by copper complexes of pincer N-heterocyclic carbenes», *J. Organomet. Chem.*, vol. 860, pp. 98-105, abr. 2018, doi: 10.1016/j.jorganchem.2018.02.028.
- [81] J.-H. Li *et al.*, «CuI-Catalyzed Suzuki-Miyaura and Sonogashira Cross-Coupling Reactions Using DABCO as Ligand», *J. Org. Chem.*, vol. 72, n.º 6, pp. 2053-2057, mar. 2007, doi: 10.1021/jo0623742.
- [82] M. B. Thathagar, J. Beckers, y G. Rothenberg, «Palladium-free and ligand-free Sonogashira cross-coupling», *Green Chem.*, vol. 6, n.º 4, p. 215, 2004, doi: 10.1039/b401586j.

- [83] S. M. Guo, C. L. Deng, y J. H. Li, «Cu(OAc)₂ catalyzed Sonogashira cross-coupling reaction in amines», *Chin. Chem. Lett.*, vol. 18, n.º 1, pp. 13-16, ene. 2007, doi: 10.1016/j.cclet.2006.11.019.
- [84] S. B. Patel y D. V. Vasava, «The Study on Encapsulation of Copper Nanoparticles in Modified Poly-Styrene Resin Metrix and its Catalytic Evaluation in Microwave-Assisted Sonogashira Coupling», *ChemistrySelect*, vol. 5, n.º 23, pp. 7040-7048, 2020, doi: 10.1002/slct.202001106.
- [85] F. Khoerunnisa *et al.*, «Chitosan/PEG/MWCNT/Iodine composite membrane with enhanced antibacterial properties for dye wastewater treatment», *J. Environ. Chem. Eng.*, vol. 8, n.º 2, p. 103686, abr. 2020, doi: 10.1016/j.jece.2020.103686.
- [86] J. L. Cortes Muñoz, Y. López Castro, Y. y R. L. Santillan Baca, «Síntesis de esteroides con características estructurales luminiscentes.», Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo., Morelia Michoacán, 2018.
- [87] S. Dhanavel, N. Manivannan, N. Mathivanan, V. K. Gupta, V. Narayanan, y A. Stephen, «Preparation and characterization of cross-linked chitosan/palladium nanocomposites for catalytic and antibacterial activity», *J. Mol. Liq.*, vol. 257, pp. 32-41, may 2018, doi: 10.1016/j.molliq.2018.02.076.
- [88] P. Chassary, T. Vincent, J. Sanchez Marcano, L. E. Macaskie, y E. Guibal, «Palladium and platinum recovery from bicomponent mixtures using chitosan derivatives», *Hydrometallurgy*, vol. 76, n.º 1, pp. 131-147, ene. 2005, doi: 10.1016/j.hydromet.2004.10.004.
- [89] E. Guibal, N. Von Offenber Sweeney, M. C. Zikan, T. Vincent, y J. M. Tobin, «Competitive sorption of platinum and palladium on chitosan derivatives», *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 28, n.º 5, pp. 401-408, jun. 2001, doi: 10.1016/S0141-8130(01)00130-1.
- [90] E. Guibal, N. Von Offenber Sweeney, T. Vincent, y J. M. Tobin, «Sulfur derivatives of chitosan for palladium sorption», *React. Funct. Polym.*, vol. 50, n.º 2, pp. 149-163, ene. 2002, doi: 10.1016/S1381-5148(01)00110-9.
- [91] M. Beller, J. Seayad, A. Tillack, y H. Jiao, «Catalytic Markovnikov and anti-Markovnikov Functionalization of Alkenes and Alkynes: Recent Developments and Trends», *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 43, n.º 26, pp. 3368-3398, 2004, doi: 10.1002/anie.200300616.
- [92] R. Akhtar y A. F. Zahoor, «Transition metal catalyzed Glaser and Glaser-Hay coupling reactions: Scope, classical/green methodologies and synthetic applications», *Synth. Commun.*, vol. 50, n.º 22, pp. 3337-3368, nov. 2020, doi: 10.1080/00397911.2020.1802757.
- [93] D. Ma, Q. Cai, y H. Zhang, «Mild Method for Ullmann Coupling Reaction of Amines and Aryl Halides», *Org. Lett.*, vol. 5, n.º 14, pp. 2453-2455, jul. 2003, doi: 10.1021/ol0346584.
- [94] R. B. N. Baig y R. S. Varma, «Alternative energy input: mechanochemical, microwave and ultrasound-assisted organic synthesis», *Chem. Soc. Rev.*, vol. 41, n.º 4, pp. 1559-1584, ene. 2012, doi: 10.1039/C1CS15204A.
- [95] A. M. Thomas, A. Sujatha, y G. Anilkumar, «Recent advances and perspectives in copper-catalyzed Sonogashira coupling reactions», *RSC Adv.*, vol. 4, n.º 42, pp. 21688-21698, may 2014, doi: 10.1039/C4RA02529F.
- [96] A. C. Pereira, G. B. Braga, A. E. F. Oliveira, R. C. Silva, y K. B. Borges, «Synthesis and characterization of molecularly imprinted polymer for ethinylestradiol», *Chem. Pap.*, vol. 73, n.º 1, pp. 141-149, ene. 2019, doi: 10.1007/s11696-018-0557-9.
- [97] M. E. Ochoa *et al.*, «Designed synthesis of “L” shaped 17-halo-aryl-ethynyl steroids», *CrystEngComm*, vol. 18, n.º 36, pp. 6830-6840, sep. 2016, doi: 10.1039/C6CE01056C.
- [98] Z. Modrzejewska, M. Dorabalska, R. Zarzycki, y A. Wojtasz-Pająk, «THE MECHANISM OF SORPTION OF Ag⁺ IONS ON CHITOSAN MICROGRANULES: IR AND NMR STUDIES», 2009.
- [99] M. Jr. Oyrton A.C., «Some Thermodynamic Data on Copper–Chitin and Copper–Chitosan Biopolymer Interactions» ScienceDirect, vol. 212, n.º 2, pp. 212-219, abr. 1999, doi: <https://doi.org/10.1006/jcis.1998.6063>.

- [100] Z. Modrzejewska, G. Rogacki, W. Sujka, y R. Zarzycki, «Sorption of copper by chitosan hydrogel: Kinetics and equilibrium», *Chem. Eng. Process. - Process Intensif.*, vol. 109, pp. 104-113, nov. 2016, doi: 10.1016/j.cep.2016.08.014.
- [101] P. O. Boamah *et al.*, «Sorption of copper onto low molecular weight chitosan derivative from aqueous solution», *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, vol. 129, pp. 154-163, jul. 2016, doi: 10.1016/j.ecoenv.2016.01.014.
- [102] K. Gautschi, B. Keller, H. Keller, P. Pei, y D. J. Vonderschmitt, «A New Look at the Limits of Detection (LD), Quantification (LQ) and Power of Definition (PD)», vol. 31, n.º 7, pp. 433-440, ene. 1993, doi: 10.1515/cclm.1993.31.7.433.
- [103] M. E. Zorn, R. D. Gibbons, y W. C. Sonzogni, «Evaluation of Approximate Methods for Calculating the Limit of Detection and Limit of Quantification», *Environ. Sci. Technol.*, vol. 33, n.º 13, pp. 2291-2295, jul. 1999, doi: 10.1021/es981133b.
- [104] J. A. Rivas-Loaiza, C. E. Reyes-Escobedo, Y. Lopez, S. Rojas-Lima, J. P. García-Merinos, y H. López-Ruiz, «(Thio)urea-catalyzed Friedel-Crafts Reaction: Synthesis of Bis(indolyl)-methanes», *Lett. Org. Chem.*, vol. 16, n.º 12, pp. 959-968, dic. 2019, doi: 10.2174/1570178616666190222150915.
- [105] W. Bing y M. Wei, «Recent advances for solid basic catalysts: Structure design and catalytic performance», *J. Solid State Chem.*, vol. 269, pp. 184-194, ene. 2019, doi: 10.1016/j.jssc.2018.09.023.
- [106] F. Quignard, A. Choplin, y A. Domard, «Chitosan: A Natural Polymeric Support of Catalysts for the Synthesis of Fine Chemicals», *Langmuir*, vol. 16, n.º 24, pp. 9106-9108, nov. 2000, doi: 10.1021/la000937d.
- [107] A. Kumar, C. Patel, P. Patil, S. Vyas, y A. Sharma, «Chemoselective synthesis of bis(indolyl)methanes using sulfonic acid-functionalized chitosan», *Chem. Pap.*, vol. 73, n.º 12, pp. 3095-3104, dic. 2019, doi: 10.1007/s11696-019-00846-2.
- [108] M. A. Naik, D. Sachdev, y A. Dubey, «Sulfonic acid functionalized mesoporous SBA-15 for one-pot synthesis of substituted aryl-14H-dibenzo xanthenes and bis(indolyl) methanes», *Catal. Commun.*, vol. 11, n.º 14, pp. 1148-1153, ago. 2010, doi: 10.1016/j.catcom.2010.06.004.
- [109] M. Rekha, H. R. Manjunath, y N. Nagaraju, «Mn/Al₂O₃ and Mn/ZrO₂ as selective catalysts for the synthesis of bis(indolyl)methanes: The role of surface acidity and particle morphology», *J. Ind. Eng. Chem.*, vol. 19, n.º 1, pp. 337-346, ene. 2013, doi: 10.1016/j.jiec.2012.08.022.
- [110] A. Bahuguna, R. Sharma, P. S. Sagara, y P. C. Ravikumar, «Exploration of Aberrant Behaviour of Grignard Reagents with Indole-3-carboxaldehyde: Application to the Synthesis of Turbomycin B and Vibrindole A Derivatives», *Synlett*, vol. 28, pp. 117-121, sep. 2016, doi: 10.1055/s-0036-1588885.
- [111] R. Li, Y. Shi, L. Shi, M. Alsaedi, y P. Wang, «Harvesting Water from Air: Using Anhydrous Salt with Sunlight», *Environ. Sci. Technol.*, vol. 52, n.º 9, pp. 5398-5406, may 2018, doi: 10.1021/acs.est.7b06373.
- [112] R. Schlögl, «Heterogeneous Catalysis», *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 54, n.º 11, pp. 3465-3520, 2015, doi: 10.1002/anie.201410738.
- [113] E. Guibal, «Heterogeneous catalysis on chitosan-based materials: a review», *Prog. Polym. Sci.*, vol. 30, n.º 1, pp. 71-109, ene. 2005, doi: 10.1016/j.progpolymsci.2004.12.001.
- [114] N. Tahir, C. Krishnaraj, K. Leus, y P. Van Der Voort, «Development of Covalent Triazine Frameworks as Heterogeneous Catalytic Supports», *Polymers*, vol. 11, n.º 8, Art. n.º 8, ago. 2019, doi: 10.3390/polym11081326.
- [115] G. A. Somorjai, H. Frei, y J. Y. Park, «Advancing the Frontiers in Nanocatalysis, Biointerfaces, and Renewable Energy Conversion by Innovations of Surface Techniques», *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 131, n.º 46, pp. 16589-16605, nov. 2009, doi: 10.1021/ja9061954.

- [116] D. Wei, Y. Ye, X. Jia, C. Yuan, y W. Qian, «Chitosan as an active support for assembly of metal nanoparticles and application of the resultant bioconjugates in catalysis», *Carbohydr. Res.*, vol. 345, n.º 1, pp. 74-81, ene. 2010, doi: 10.1016/j.carres.2009.10.008.
- [117] L. Guo *et al.*, «Synthesis and Characterization of Poly(vinylpyrrolidone)-Modified Zinc Oxide Nanoparticles», *Chem. Mater.*, vol. 12, n.º 8, pp. 2268-2274, ago. 2000, doi: 10.1021/cm9907817.
- [118] B.-G. Mao, D.-Q. Chu, L.-M. Wang, A.-X. Wang, Y.-J. Wen, y X.-Z. Yang, «Ultrasound-assisted synthesis of sea urchin-like Cu₂O architectures», *Mater. Lett.*, vol. 109, pp. 62-65, oct. 2013, doi: 10.1016/j.matlet.2013.07.046.
- [119] F. C. de Godoi, R. B. Rabelo, M. A. Silva, E. Rodríguez-Castellón, E. Guibal, y M. M. Beppu, «Introduction of copper nanoparticles in chitosan matrix as strategy to enhance chromate adsorption», *Chem. Eng. Process. Process Intensif.*, vol. 83, pp. 43-48, sep. 2014, doi: 10.1016/j.cep.2014.07.002.
- [120] E. Reyes-Mercado, J. B. González-Campos, y Y. Lopez, «Catalizadores de cobre soportados en estructuras de quitosano para la obtención de BIMs.», Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia Michoacán, 2019.
- [121] S. Dagher, Y. Haik, A. I. Ayes, y N. Tit, «Synthesis and optical properties of colloidal CuO nanoparticles», *J. Lumin.*, vol. 151, pp. 149-154, jul. 2014, doi: 10.1016/j.jlumin.2014.02.015.
- [122] P. Christian y M. Bromfield, «Preparation of small silver, gold and copper nanoparticles which disperse in both polar and non-polar solvents», *J. Mater. Chem.*, vol. 20, n.º 6, pp. 1135-1139, ene. 2010, doi: 10.1039/B920301J.
- [123] S. Sun y Z. Yang, «Recent advances in tuning crystal facets of polyhedral cuprous oxide architectures», *RSC Adv.*, vol. 4, n.º 8, pp. 3804-3822, dic. 2013, doi: 10.1039/C3RA45445B.
- [124] Y. Zhang, B. Deng, T. Zhang, D. Gao, y A.-W. Xu, «Shape Effects of Cu₂O Polyhedral Microcrystals on Photocatalytic Activity», *J. Phys. Chem. C*, vol. 114, n.º 11, pp. 5073-5079, mar. 2010, doi: 10.1021/jp9110037.
- [125] G. Prabhakaran y R. Murugan, «Synthesis of Cu₂O microcrystals with morphological evolution from octahedral to microrod through a simple surfactant-free chemical route», *CrystEngComm*, vol. 14, n.º 24, pp. 8338-8341, nov. 2012, doi: 10.1039/C2CE26239H.
- [126] J. Shi, J. Li, X. Huang, y Y. Tan, «Synthesis and enhanced photocatalytic activity of regularly shaped Cu₂O nanowire polyhedra», *Nano Res.*, vol. 4, n.º 5, pp. 448-459, may 2011, doi: 10.1007/s12274-011-0101-5.
- [127] S. Y. Ng y A. H. W. Ngan, «One- and two-dimensional cuprous oxide nano/micro structures fabricated on highly orientated pyrolytic graphite (HOPG) by electrodeposition», *Electrochimica Acta*, vol. 114, pp. 379-386, dic. 2013, doi: 10.1016/j.electacta.2013.10.067.
- [128] W. Zhang, L. Shi, K. Tang, y S. Dou, «Controllable Synthesis of Cu₂O Microcrystals via a Complexant-Assisted Synthetic Route», *Eur. J. Inorg. Chem.*, vol. 2010, n.º 7, pp. 1103-1109, 2010, doi: 10.1002/ejic.200900866.
- [129] L. Xiong *et al.*, «Fast and simplified synthesis of cuprous oxide nanoparticles: annealing studies and photocatalytic activity», *RSC Adv.*, vol. 4, n.º 107, pp. 62115-62122, nov. 2014, doi: 10.1039/C4RA12406E.
- [130] N. A. Dhas, C. P. Raj, y A. Gedanken, «Synthesis, Characterization, and Properties of Metallic Copper Nanoparticles», *Chem. Mater.*, vol. 10, n.º 5, pp. 1446-1452, may 1998, doi: 10.1021/cm9708269.
- [131] M. Fernández-Arias *et al.*, «Fabrication and Deposition of Copper and Copper Oxide Nanoparticles by Laser Ablation in Open Air», *Nanomaterials*, vol. 10, n.º 2, Art. n.º 2, feb. 2020, doi: 10.3390/nano10020300.
- [132] J. Kumirska *et al.*, «Application of Spectroscopic Methods for Structural Analysis of Chitin and Chitosan», *Mar. Drugs*, vol. 8, n.º 5, Art. n.º 5, may 2010, doi: 10.3390/md8051567.

- [133] K. D. Khalil y H. M. Al-Matar, «Chitosan Based Heterogeneous Catalyses: Chitosan-Grafted-Poly(4-Vinylpyridine) as an Efficient Catalyst for Michael Additions and Alkylpyridazinyl Carbonitrile Oxidation», *Molecules*, vol. 18, n.º 5, Art. n.º 5, may 2013, doi: 10.3390/molecules18055288.
- [134] E. B. Pereira, G. M. Zanin, y H. F. Castro, «Immobilization and catalytic properties of lipase on chitosan for hydrolysis and esterification reactions», *Braz. J. Chem. Eng.*, vol. 20, pp. 343-355, oct. 2003, doi: <https://doi.org/10.1590/S0104-66322003000400002>.
- [135] L. H. Delgado-Rangel, J. B. González-Campos, y J. D. Mota-Morales, «Síntesis de Materiales Nanoestructurados Base Biopolímeros Asistida por Disolventes Eutécticos Profundos (DES)», Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo., Morelia Michoacán, 2023.
- [136] L. H. Delgado-Rangel, A. Huerta-Saquero, N. Eufracio-García, A. Meza-Villezcás, J. D. Mota-Morales, y J. B. González-Campos, «Deep eutectic solvent-assisted phase separation in chitosan solutions for the production of 3D monoliths and films with tailored porosities», *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 164, pp. 4084-4094, dic. 2020, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.08.254.

9 APÉNDICE



Contents lists available at ScienceDirect

Chemical Engineering and Processing - Process Intensification

journal homepage: www.elsevier.com/locate/cep

Chitosan-supported copper salt and copper metal nanoparticles/copper (I) oxide microcrystals: Efficient and recyclable heterogeneous catalysts for the synthesis of bis(indolyl)methanes

Estefania Reyes-Mercado, Juan Antonio Rivas-Loaiza, Juan Pablo García-Merinos, Yliana López*, J. Betzabe González-Campos*

Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Mich, 58030, Mexico

ARTICLE INFO

Keywords:

Chitosan catalyst support
Cu₂O microcrystals
Cu metal nanoparticles
Bis(indolyl)methane synthesis

ABSTRACT

Chitosan (CTS)-supported-CuSO₄ (CTS-CuSO₄) and CTS-supported-Cu metal nanoparticles/Cu₂O microcrystals (CuNPs/Cu₂OMCs) heterogeneous catalysts were developed through a simple, eco-friendly, efficient, and homogeneous immobilization methodology, by exploiting the chelation capacity of CTS. Notably, the CTS-CuSO₄ and CTS-CuNPs/Cu₂OMCs catalysts lead to process intensification for the synthesis of bis(indolyl)methanes (BIMs) through the promotion of catalyst recovery and reusability in up to five catalysis/recovery cycles, solvent-free reactions under mild conditions, high product yields, low amounts of catalysts, and no metal waste, owing to catalyst recovery and reuse. Different crystal structures of Cu₂OMCs are obtained in combination with CuNPs through the chemical reduction of CuSO₄ using ascorbic acid as a reducing agent, which is a simple procedure that can be conducted under mild reaction conditions. Moreover, we establish that the CTS-CuNPs/Cu₂OMCs heterogeneous catalyst is an effective alternative to CTS-CuSO₄ in BIM synthesis when aliphatic aldehydes are used. This is the first report on the use of CTS-CuSO₄ and CTS-CuNPs/Cu₂OMCs catalysts for the synthesis of BIMs through a low-cost, simple, eco-friendly, and sustainable approach.

1. Introduction

Indoles and their derivatives have attracted great attention in recent years, owing to their wide range of biological properties, such as antimicrobial, antibacterial, antiviral, antifungal, anti-inflammatory, anti-metastatic, analgesic, and radical scavenging activities [1]. Bis(indolyl)methanes (BIMs) contain two indole units in a molecule, which is a particular feature of the bioactive metabolites of terrestrial and marine origins [2]. BIMs are active substances that promote beneficial estrogen metabolism and induce apoptosis in human cancer cells [3], in addition to their wide range of biological, industrial, and synthetic applications [4]. Therefore, significant efforts have been made to synthesize BIMs [5].

Synthetically, these compounds are obtained by the condensation of indole with aldehydes and ketones in the presence of protic Lewis acids [6] and organocatalysis [7] or by the chemoselective dithioacetalization of aldehydes [8]. Different catalysts containing metallic compounds

have been used for the synthesis of BIMs, such as ZrCl₄ [9], FeCl₃·6H₂O [10], AlPW₁₂O₄₀ [11], Mn/Al₂O₃ [12], SiO₂/AlCl₃ [13], iron (II) dodecyl sulfate [14], and ZnO [15]. Nonetheless, most of these catalytic systems use toxic and expensive reagents, require longer reaction times or drastic conditions for catalyst preparation, generate moderate to low yields, and are not easily recovered and non-recyclable [4]. Copper-based catalysts have been successfully used in organic synthesis, leading to more effective systems [16]. BIMs have been obtained using copper (II) bromide [17], Cu(NO₃)₂·3H₂O [18], Cu(ClO₄)₂·6H₂O [19], and microwave-assisted anhydrous CuSO₄ under solvent-free conditions [8], which are readily available and inexpensive catalysts for the synthesis of BIMs. The use of copper-based catalysts in the synthesis of BIMs has the following advantages: mild reaction conditions at room temperature, moderate to excellent yields, greater selectivity, and operational and experimental simplicity; besides, a wide range of structurally different aldehydes can be studied [18].

Currently, copper structures, especially their oxides, have been

Abbreviations: CTS, Chitosan; Cu₂OMCs, Cu₂O microcrystals; CuNPs, Copper metal nanoparticles; BIMs, bis(indolyl)methanes.

* Corresponding authors at: Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Av. Fco. J. Múgica S/N, 58030, Morelia, Mexico.

E-mail addresses: ylopez@umich.mx (Y. López), jbgonzalez@umich.mx (J.B. González-Campos).

<https://doi.org/10.1016/j.cep.2020.108201>

Received 24 July 2020; Received in revised form 23 September 2020; Accepted 19 October 2020

Available online 27 October 2020

0255-2701/© 2020 Published by Elsevier B.V.

considered as an alternative in organic synthesis because of their potential as catalysts. The use of CuO nanoparticles for the catalysis of the cross-coupling reactions of diaryl disulfides with aryl halides [20], and for the synthesis of aryl sulfides through the cascade reaction of aryl halides with thiourea have been reported [21]. Similarly, Cu₂O nanoparticles were reported to be effective catalysts in imidazole *N*-arylation [22], Friedel–Crafts-type condensation reactions [23] as well as efficient photocatalysts with high activity in the catalytic oxidation of CO [24–26]. Cu₂O microcrystals (Cu₂OMCs) have gained attention because of their optical, mechanical, electric, and catalytic properties; they are obtained via ultrasound [27], electrochemical [28,29], thermal [30–32], and chemical reduction methods [33]. When the structure of a material is reduced to a smaller scale, the surface/volume ratio significantly increases [34]; therefore, copper nanoparticles (CuNPs) and microcrystals are a sustainable alternative to conventional heterogeneous catalysts that provide greater dispersion of the catalyst in the reaction medium, which consequently improves the accessibility of the reagents to the catalytic centers. However, despite all these advantages, there are no previous reports on the use of a catalyst comprising a combination of CuNPs/Cu₂OMCs in the synthesis of BIMs.

In general, copper-based catalysts are advantageous in terms of product yield and efficiency; however, their recovery and recyclability as well as the problem of residual catalyst in the synthesized molecules are major drawbacks. In this regard, the immobilization of active catalytic species on the solid supports is an efficient strategy to obtain hybrid heterogeneous systems that offer easy separation, simple recovery, and reusability of the catalyst as well as convenient handling, milder reaction conditions, and non-toxicity [35]. This methodology has been applied for the synthesis of BIMs using silica [36], and more recently, graphene oxide [35] as a support material. Inorganic materials are widely utilized as supports to produce hybrid catalysts for a wide range of reactions. Some examples are porous solids, such as mesoporous silica [37], active carbon [38], clays [39], and zeolites [40], which can improve the stability of the immobilized complex [39] and increase the enantioselectivity through the confinement effect in some reactions.

An important structural characteristic of catalyst supports is the easy attachment or anchorage of catalytic compounds in their structure. In this regard, polymers are materials that offer unique advantages compared with inorganic supports; they are inert materials that enable the attachment of other components, which leads to systems with great complexity and rich chemical functionality. Additionally, polymer materials can be processed into different structures, such as porous films or monoliths, gels, and nanofibers, which have an attractive surface architecture that can provide better results.

Chitosan (CTS) is a biopolymer that exhibits a strong affinity for the complexation with suitable metal ions for the preparation of hybrid heterogeneous catalysts. It presents amino (NH₂) and hydroxyl (OH) free groups, which from a chemical aspect, makes it highly reactive to metallic ions, thereby enabling the distribution of metallic ions along the polymer structure [41]. CTS is obtained through the deacetylation of chitin (one of the most abundant biopolymers in nature), and is nontoxic, biocompatible, biodegradable, and cost-effective [42]; therefore, it is an ideal component for the preparation of bio-organic–inorganic hybrid heterogeneous catalysts. This biopolymer is extremely versatile in terms of processing, whereby different macro- and nanometric structures, such as sponges, fibers, microspheres, and hydrogels, can be obtained for a wide range of applications [42].

Sulfonic acid-functionalized chitosan has been proven to be a heterogeneous and efficient as well as chemoselective and reusable catalyst for the synthesis of BIM derivatives [43]. To the best of our knowledge, this is the only report on the use of CTS-based heterogeneous catalysts in the synthesis of BIMs. Nonetheless, functionalized chitosan compounds have been successfully used as catalysts in organic synthesis [44,45]. However, the use of chitosan as a supporting material for metal ions, complexes, and metal particles as catalysts in organic transformations, such as C–C coupling reactions, C-heteroatom couplings, oxidations,

hydrogen addition, multicomponent synthesis, and click reactions, is well documented [46].

CTS supported-copper-based catalysts have been used as environmentally benign heterogeneous catalysts to obtain β -silyl carbonyl compounds [47], C–S coupling in the synthesis of zolimidine, C–N cross coupling between aryl and aliphatic diamines [48], and for the A³/decarboxylative A³-coupling reaction [49].

Owing to the growing interest in the preparation of new catalysts derived from CTS and its potential application in synthetic organic chemistry, the immobilization of CuSO₄ and CuNPs/Cu₂OMCs on CTS powder as heterogeneous catalysts for the synthesis of BIMs, which are of great interest because of their wide range of biological, industrial, and synthetic applications, is reported herein. The heterogenization of such catalysts can be performed to ensure the easy catalyst recovery and reuse after reaction and the compatibility with continuous operational modes. To improve current the processes and implement intensified ones, new catalyst formulations and designs are required. Adopting the catalysts and designing new and more active ones are the only approaches toward increasing the intrinsic reaction rates and consequently, the productivity of the processes. Therefore, this study focuses on the aspects of process intensification for the synthesis of BIMs seeking catalytic efficiency through the development of a greener, facile, and efficient approach that avoids the use of hazardous organic solvents and generation of reaction waste. Notably, CTS-CuSO₄ and CTS-CuNPs/Cu₂OMCs catalysts can be easily recovered and reused for several recovery/reuse cycles. These catalysts are highly reactive, easily available, and cost-effective compared to other expensive catalysts [9–15], which are not reusable. In addition, they require specific reaction conditions, such as dry solvents and inert atmospheres, and are sensitive to humidity and oxygen, making them more expensive even in terms of synthetic spending. These are some of the reasons for which CTS-CuSO₄ and CTS-CuNPs/Cu₂OMCs are efficient catalysts for the synthesis of BIMs based on simplicity, cost, mild reaction conditions (free solvent), and environmental impact.

2. Experimental

2.1. Materials

CTS powder (75–85 % deacetylation degree and medium molecular weight) and CuSO₄·5H₂O were purchased from Sigma-Aldrich® and used as received, while ascorbic acid was purchased from Karal, S.A. de C. V. All the reagents and solvents used for the synthesis of BIMs were purchased from Sigma-Aldrich® and used as received.

2.2. CuSO₄ support on CTS powder (CTS-CuSO₄ catalyst)

The immobilization of CuSO₄ was performed using 0.5 wt.% CTS powder suspensions in water. The corresponding amount of CuSO₄ with respect to the dry weight of CTS was used to obtain 20, 40, 60, and 80 wt.% CTS powder charged with the catalyst. These ratios were tested to determine the maximum amount of CuSO₄ supported on CTS powder. The mixtures were stirred for 12 h to ensure proper immobilization, followed by oven-drying at 60 °C overnight. These samples were labeled as CTS-CuSO₄.

2.3. Synthesis of CTS-supported-CuNPs/Cu₂OMCs (CTS-CuNPs/Cu₂OMCs) catalysts

To obtain the copper microcrystals and metal nanoparticles, different assays were performed. Here, 4 mL of CuSO₄ distilled water solutions at 0.05, 0.1, and 0.2 M concentrations were used. They were magnetically stirred for 30 min in a sand bath at 80, 100, and 120 °C. Subsequently, 0.5 mL of ascorbic acid (10 % w/v) was added dropwise. The reaction was maintained under the same conditions with vigorous stirring for 12 h. The solution was allowed to reach room temperature to subsequently separate the precipitate and supernatant. The precipitate

containing the materials of interest was washed several times with distilled water and placed in an oven at 50 °C for 10 min until the fine powder was completely dry. The support of CuNPs/Cu₂OMCs to obtain the CTS-CuNPs/Cu₂OMCs heterogeneous catalysts was achieved following the methodology previously described for CuSO₄ support.

2.4. Determination of the maximum CuSO₄ concentration supported by the CTS powder

The maximum concentration of CuSO₄ supported on the CTS powder was determined using an ultraviolet-visible (UV-vis) calibration curve. Standard CuSO₄ aqueous solutions in the 0.01–0.1 M concentration range were used to construct the calibration curve by measuring the maximum absorbance of the characteristic UV-vis band of CuSO₄ at 808 nm [50]. The absorbance of an aliquot from the supernatant of the remaining solution resulting from the immobilization of the 80 wt.% CTS powder was measured. From the calibration curve, the molar concentration of this solution was determined, and the corresponding CuSO₄ weight was calculated (W_p). The CuSO₄ before immobilization was known (W_0); therefore, the maximum CuSO₄ concentration supported with respect to the dry weight of CTS was calculated by the difference in weight, i.e., $W_f - W_0$.

2.5. Analysis of catalytic activity in the synthesis of BIMs

BIM synthesis was performed in a 20 mL balloon flask equipped with magnetic stirring, using two equivalents of indole per one equivalent of the corresponding aldehyde and 10 mg of CTS-CuSO₄ or CTS-Cu₂OMC as the catalyst. The reaction mixture was heated at 80 °C for 24 h under constant stirring. The crude reaction mixture was dissolved in dichloromethane (DCM) and filtered using a cotton filter to remove the catalyst. After solvent evaporation, the resulting mixture was purified by chromatography column eluting with hexane/ethyl acetate (AcOEt) mixtures.

2.6. Characterization

The production of the CuNPs was monitored using a UV-vis Thermo-Scientific Spectrophotometer (Genesys 10S) with a 1 cm quartz cell. The chemical interactions were analyzed by the Fourier-transform infrared (FTIR) spectra obtained in a Thermo-Scientific Spectrophotometer (Nicolet iS10) using the attenuated total reflection technique. Structural characterization was performed via field emission scanning electron microscopy (FESEM, JEOL JEM-2100 F). X-ray powder diffraction (XRD) patterns were obtained using a D8 ADVANCE DAVINCI XRD system. The ¹H and ¹³C nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were obtained on a Varian Mercury Plus 400 MHz spectrophotometer using tetramethylsilane (TMS) for ¹H or the solvent signal for ¹³C as reference. The samples were dissolved in CDCl₃. The samples were dissolved in CDCl₃.

3. Results and discussion

The methodology to obtain the CTS-CuSO₄ heterogeneous catalyst is facile, eco-friendly, and inexpensive. It involves the immobilization of CuSO₄ on the CTS powder by a chelation mechanism [51–53]. The immobilization procedure was performed using different concentrations of CuSO₄ to determine the maximum salt concentration supported by the biopolymer powder. The appropriate immobilization of the salt was corroborated by FTIR, and the maximum amount of copper salt supported on the CTS powder was determined as explained in Section 2.4.

After the addition of CuSO₄ to the CTS suspension, the suspension turned from light yellow to the characteristic bright blue color of the copper salt; after a few minutes of mixing, the light yellow in color CTS powder turned bright blue, and the blue coloration of the aqueous solution gradually decreased over time. The appropriate amount of CuSO₄

with respect to the dry weight of CTS to obtain the CTS-CuSO₄ powder with 20, 40, 60, and 80 wt.% of copper salt was added to the suspension.

3.1. FTIR spectroscopy

The FTIR spectra of pure CTS and the 20, 40, 60, and 80 wt.% CTS-CuSO₄ samples are shown in Fig. 1. The characteristic vibration bands of pure CTS were observed [54]. The broad band at 3356 cm⁻¹ was ascribed to the OH and NH₂ stretching overlapping vibrations due to intramolecular hydrogen bonds, the vibrations at 2921 cm⁻¹ and 2870 cm⁻¹ belonging to the C–H asymmetric and symmetric stretching, respectively. The C=O stretching of amide I from acetylated amino groups was observed at 1655 cm⁻¹, N–H bending of NH₂ at 1573 cm⁻¹, CH₂ bending due to the rearrangements of hydrogen bonds on the most favorable orientation of primary –OH groups at 1420 cm⁻¹, C–N vibrations of the secondary amine at 1369 cm⁻¹, stretching of the C–O bond of C3 (secondary –OH) at 1071 cm⁻¹, and characteristic vibration of C–O–C bonds of the glycosidic bond at 1038 cm⁻¹ [41,52]. From Fig. 1, it is evident that all these vibrations undergo major changes in intensity and wavenumber. This was a clear evidence of the interaction between copper and the –NH₂ and –OH reactive groups, given the chelating nature of the CTS, which indicated the involvement of these groups in the complex formation [41,53–56]. Moreover, the shape of the characteristic peak of the glycosidic bond at 1038 cm⁻¹ changed, owing to the increase in the glycosidic bond length by steric effects as a consequence of the cross-coordination of copper ions with adjacent CTS chains [57,58].

The higher the salt concentration, the stronger the interaction between the polymer and salt; the 80 wt.% CTS-CuSO₄ sample exhibited a drastic decrease in the intensity of the –OH and –NH₂ overlapping vibrations, which was displayed as a broad band in the 3000–3700 cm⁻¹ region. This band is broad because of the hydrogen bonds; if chitosan interacts with metal ions, the band becomes unfolded, and the stretching vibration bands of –OH and –NH₂ are observed as two adjacent peaks. This is observed in the 60 wt.% CTS-CuSO₄ sample in Fig. 1, and is in agreement with previous reports [59]. The shifting and loss of the 2921 cm⁻¹ and 2870 cm⁻¹ bands at salt concentrations above 60 wt.% are caused by the environmental change of protonated amino groups (–NH₃⁺) [59]. These results suggest that the CTS-Cu complex was formed in the bridge model, wherein copper ions are bound with several CTS functional groups (–OH and –NH₂), from the same backbone or from different ones, via inter- and/or intramolecular complexation [59].

The interaction of CTS with copper ions can affect its swelling ratio [58], thermal degradation [60], and biodegradation [59] because of the complex formation. CTS is a polysaccharide containing breakable glycosidic bonds that are involved in its biodegradability; CTS undergoes enzymatic degradation to nontoxic oligosaccharides. It seems to

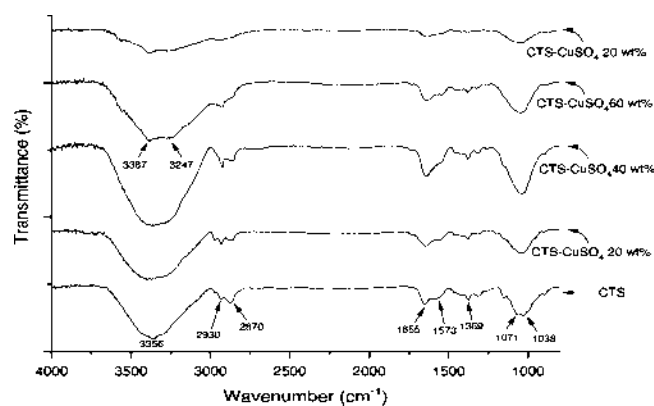


Fig. 1. FTIR spectra of the pure CTS powder and CTS powder supporting different concentrations of CuSO₄ (from 20–80 wt.% with respect to the dry weight of CTS).

be degraded *in vivo* by unspecific enzymes, but lysozyme has been reported to have such a property [61]. The possible mechanism of CTS degradation usually begins with the random splitting of α -1,4-glycosidic bonds, followed by hydrolysis of the N-acetyl linkage [62]. As shown by FTIR analysis, copper ions interact with $-\text{OH}$ and $-\text{NH}_2$ functional groups because these groups are good ligands to coordinate with the transition metal ions to form a CTS metal complex. The coordination bond between the CTS functional groups and copper ions weakens the bond near the coordination site bond [59], which is the case with the $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ bond of the glycosidic linkage as evidenced by the drastic change in its FTIR vibration band. This causes some weak points on the CTS chain, thereby inducing CTS degradation [59]; a slightly lower *in vitro* degradation rate was observed in copper-CTS samples compared with that of pure CTS [58].

3.2. Determination of the maximum CuSO_4 concentration supported by the CTS powder

The maximum concentration of CuSO_4 supported on the CTS powder was determined as explained in Section 2.4. From the calibration curve ($R^2 = 0.99946$), the limit of detection ($\text{LOD} = 0.002 \text{ M}$) was calculated according to the literature [63]. The calculated value of W_f was 5.4 mg, and knowing the initial CuSO_4 weight ($W_0 = 240 \text{ mg}$) to be supported on 300 mg of CTS, by the difference $W_f - W_0$, it was determined that 300 g of CTS powder could support a maximum of 234.6 mg of CuSO_4 ; which corresponded to 78.2 wt.% of CuSO_4 with respect to the dry weight of CTS. It is important to note that after CuSO_4 immobilization, the catalyst is washed several times, and no remaining CuSO_4 is detected by the UV-vis analysis of the washing solution (Figure S1, supplementary material).

3.3. Analysis of the catalytic activity of the CTS- CuSO_4 heterogeneous catalyst

The catalytic activity of the CTS- CuSO_4 heterogeneous catalyst was analyzed in the synthesis of BIMs. The use of different catalysts, such as ionic liquids [6], iodine [64], various metal sulfates [65], and zinc [15], have been previously reported. In this regard, the use of copper-based catalysts is noteworthy because of their high efficiency and low cost compared to other catalysts [17,18,65–68].

The optimal reaction conditions for the synthesis of BIMs were determined through an optimization study of the Friedel-Crafts-type reaction. The reaction was performed using indole 1 and 2,4,6-trimethoxybenzaldehyde 2 (see Table 1), changing the amount of the catalyst, temperature, and solvents, with a reaction time of 24 h for all

assays. Initially, the influence of pure CTS on the reaction was evaluated using 10 mg of pure CTS powder as a catalyst at 80°C without the use of solvent; under these conditions, the reaction did not proceed, thereby proving the role of CTS exclusively as a catalyst support.

Similarly, this reaction was realized using 10 mg of non-supported CuSO_4 , yielding 18 % of 3 after purification by column chromatography. The higher yield of supported CuSO_4 compared with that of non-supported CuSO_4 is because the surface of the catalytic supports offers steric restriction to prevent the growth of metal clusters, which causes agglomeration and the subsequent deactivation of the active catalyst species [69]. The catalytic support provides a well-dispersed and uniform catalyst distribution, thereby improving its catalytic activity because of the more exposed surface area and strong electronic interactions between the metallic catalyst and support. This enables the facile diffusion of the substrates and products during catalysis [69].

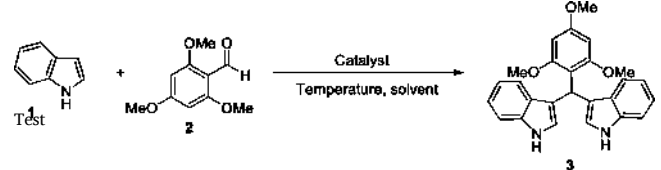
The catalyst with the highest CuSO_4 content (78.2 wt.% CTS- CuSO_4) was investigated. The reaction proceeded using 10 mg of the catalyst at 80°C to obtain a yield of 31 % without the use of a solvent; a higher yield was obtained using CuSO_4 supported on the CTS powder compared with that of non-supported CuSO_4 (see Table 1). These results highlight the efficiency of CuSO_4 supported on the CTS powder. It is important to note that the reaction did not proceed using 1,2-dichloroethane, acetonitrile, and methanol as solvents; therefore, the use of the 78.2 wt.% CTS- CuSO_4 heterogeneous catalyst was conducted to a process under solvent-free conditions.

After optimizing the reaction conditions, the catalytic activity of this heterogeneous catalyst was evaluated using different aldehydes, and the results are shown in Table 2. From this table, the catalytic activity of 78.2 wt.% CTS- CuSO_4 for the successful synthesis of BIMs is evident. All the reaction products were characterized by ^1H NMR (supplementary material). For assay 1, where product 5 was obtained in a quantitative yield, it is notable that obtaining 5 with a yield of 60 % using non-supported $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ as the catalyst and ethanol as the solvent at room temperature for 15 h had been previously reported; the product was obtained using a saturated sodium chloride solution, extracted with ethyl acetate and dried with magnesium sulfate without catalyst recovery [68].

Products 9, 13, and 15 (assays 3, 5, and 6) were obtained in moderate yields of 59–74 %, while the rest of the assays display lower yields, which was ascribed to the influence of the substituents of the aldehydes. This was because the nitro group was a deactivating group and had the ability to form hydrogen bridges [68]. However, no trend was found to formulate a theory about the influence of aldehyde substituents on the synthesis of BIMs.

The effectiveness of the catalyst was also demonstrated with the use

Table 1
Optimization of the reaction conditions for the synthesis of BIMs.

					
	Catalyst	Catalyst weight (mg)	Temperature ($^\circ\text{C}$)	Solvent	Yield (%)
1	CTS	10	80	SF*	NR**
2	CuSO_4	10	80	SF*	18
3	CTS- CuSO_4 (78.2 wt.%)	10	80	SF*	31
4	CTS- CuSO_4 (78.2 wt.%)	10	80	1,2-Dichloroethane	NR**
5	CTS- CuSO_4 (78.2 wt.%)	10	80	Acetonitrile	Traces
6	CTS- CuSO_4 (78.2 wt.%)	10	80	Methanol	Traces

All reactions were performed using one equivalent (0.43 mmol) of 2 and two equivalents (0.85 mmol) of 1, and a reaction time of 24 h. Yields were determined after purification by column chromatography. All products were characterized by ^1H and ^{13}C .

* Solvent free.

** Do not react.

Table 2

Carbonyl substrate tested under standardized reaction conditions for the synthesis of BIMs using 78.2 wt.% CTS-CuSO₄ as a catalyst.

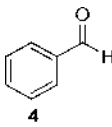
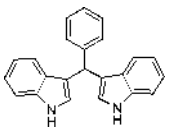
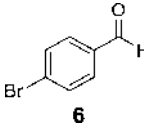
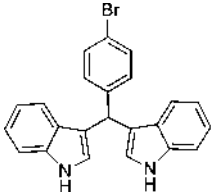
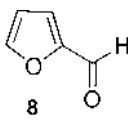
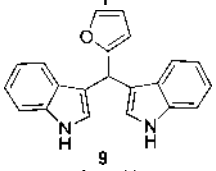
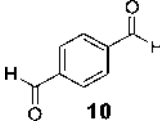
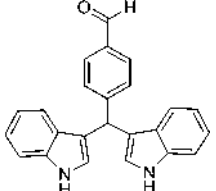
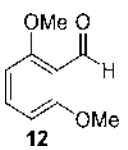
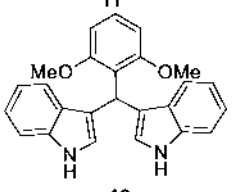
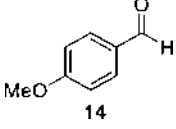
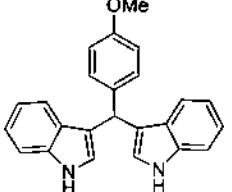
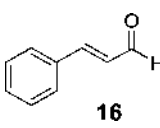
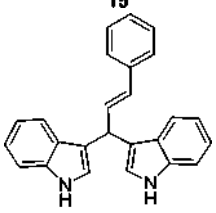
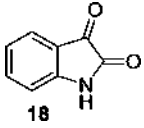
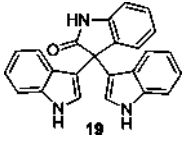
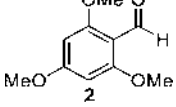
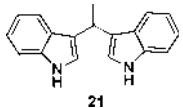
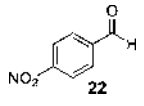
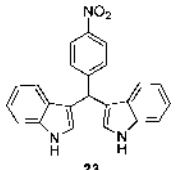
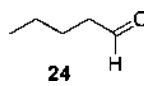
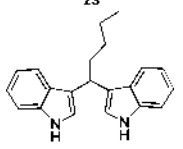
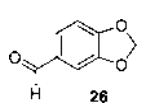
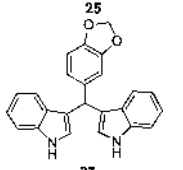
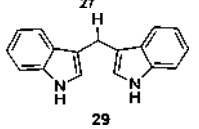
Assay	Carbonyl substrate	Product	Yield (%)
1			100
2			82
3			74
4			70
5			65
6			59
7			51
8			41
9			31

Table 2 (continued)

Assay	Carbonyl substrate	Product	Yield (%)
10			28
11			25
12			16
13			15
14			14

All reactions were performed with one equivalent (0.43 mmol) of the carbonyl derivative and two equivalents (0.85 mmol) of indole, using 10 mg of 78.2 wt.% CTS-CuSO₄ at 80 °C for 24 h without solvent. Yields were determined after purification by column chromatography. All products were characterized by ¹H and ¹³C.

of ketone-type carbonyls, as observed in assay 8. Nonetheless, if the aldehyde was aliphatic, lower yields were observed (assays 4, 10, and 14). The best results in terms of yields were obtained with the use of aryl-aldehydes *para*-substituents (70–82 %), as shown in assays 2 and 4.

One of the primary and recent applications of the BIMs synthesized by the condensation of indoles with the appropriate aryl aldehyde was described as the design of molecules used as highly selective chemosensors for the determination of ions, such as Cu²⁺; the ion recognition is through a naked-eye observable color change [70].

Utilizing the 78.2 wt.% CTS-CuSO₄ heterogeneous catalyst provides a simple, clean, and solvent-free reaction for the synthesis of BIMs. In addition, the catalyst support is a low-cost natural polymer, biocompatible, biodegradable, and presents a high recovery and reuse potential. There are some reports on the use of CTS as a support for the copper catalysts used in organic synthesis. The catalytic activity of the 100 mg CTS scaffold copper (II) catalyst was previously described for the C–N cross coupling between aryl halides and aliphatic diamines using CH₃CN as the solvent, and the catalyst was recovered by simple filtration and reused five times [48]. However, CuSO₄ immobilized on CTS was demonstrated to be an efficient catalyst for azide–alkyne cycloaddition in water; the reaction proceeded using 5 mg of the catalyst, which was recovered by simple decantation. The catalyst could be reused at least five times without any change in its activity [71]. Nonetheless, there are no previous reports on the use of the CTS-CuSO₄ catalyst for the synthesis of BIMs.

Table 3

Reaction of indole with benzaldehyde in the presence of different catalysts for the synthesis of product 5.

	Product 5 yield	Catalyst	Solvent
This work	Quantitative	CTS-CuSO ₄ 78.2 wt.% (10 mg)	–
García Merinos et al. [5]	32 %	(Et ₃ B/O ₂)/1,2-DCE	ClCH ₂ CH ₂ Cl
Kumar et al. [43]	87 %	Sulfonic acid-functionalized CTS (100 mg)	Ethanol
Rekha et al. [12]	95 %	Mn/ZrO ₂ -450 (0.2 g)	–
Naik et al. [4]	52 %	SBA-15/SO ₃ H (100 mg)	CCl ₄
Bahuguna et al. [72]	92 %	Grignard reagent	Ethanol/THF
Nguyen et al. [73]	92 %	Copper based metal-organic framework (13 mg)	<i>m</i> -xylene
Azizi et al. [74]	90 %	Squaric acid (10 mg)	Water
Shun-Jun et al. [6]	96 %	In(OTf) ₃ (5 mol%)	Ionic liquid
Moghaddam et al. [8]	87 %	CuSO ₄ (anhydr.)/microwave	–
Firouzabadi et al. [11]	92 %	AlPW ₁₂ O ₄₀ (2 mol%)	CH ₃ CN

The excellent performance of the CTS-CuSO₄ catalyst compared with that of some reported in the literature for the reaction of indole with benzaldehyde is shown in Table 3. The use of a sulfonic acid-functionalized CTS (CTSA) catalyst is notable. This approach requires the use of ethanol as a solvent, 100 mg of CTSA, and reflux of the reaction mixture [43]. The authors reported that reactions did not proceed under solvent-free conditions and the decrease of catalytic activity in the third run of the reaction. Using the CTS-CuSO₄ catalyst, product 5 was obtained in quantitative yield under solvent-free conditions, adding only 10 mg compared with the 87 % yield obtained using the CTSA catalyst [43]. Products 7 and 9 were obtained in 79 % and 71 % yields, respectively, using the CTSA catalyst, whereas yields of 82 % and 74 %, respectively, were obtained with the CTS-CuSO₄ catalyst. Additionally, obtaining the CTS-CuSO₄ catalyst is a simpler and cleaner method than that for obtaining the CTSA catalyst, which requires a low temperature and produces HCl as a side reaction product [43].

3.4. Recovery and reuse capacity of CTS-CuSO₄ heterogeneous catalyst

Catalyst recovery and reuse are crucial issues with respect to economic and green chemistry concerns as well as process intensification. Catalyst recovery entails not only retrieving and recycling the metal catalyst (in some cases very expensive metals), but reducing the production costs and chemical waste, which are important factors of environmental impact and sustainability. Therefore, the recovery and reuse capacity of the 78.2 wt.% CTS-CuSO₄ catalysts in the synthesis of BIMs were analyzed. In this study, the recovery of the catalyst from the reaction medium was performed by filtration.

Notably, the 78.2 wt.% CTS-CuSO₄ catalyst was recovered and reused in five subsequent reaction cycles without the loss of its catalytic activity up to cycle number four (Table 4). The decrease in yield after the third reaction cycle could be associated with the loss of the catalysts, owing to the mechanical wear caused by stirring during the reaction and/or during four consecutive filtering processes, and not with the loss of its catalytic activity. The CTS-CuSO₄ catalyst recovery and reuse capacity had been previously demonstrated for the azide-alkyne cycloaddition reactions in water, where it was used in up to five reaction cycles and was recovered by simple decantation [71].

Fig. 2 illustrates the SEM images and structure of the 78.2 wt.% CTS-CuSO₄ catalyst before and after the first catalytic cycle. These images display a powder with irregular sizes and amorphous shapes (Fig. 2A). It is noteworthy that the methodology used herein to obtain a heterogeneous catalyst is very simple and effective for the homogeneous immobilization of the copper salt. Fig. 2B illustrates the elemental mapping of the distribution of copper in the CTS powder, wherein the red regions indicate the copper-rich zones, which are homogeneously distributed along the CTS powder.

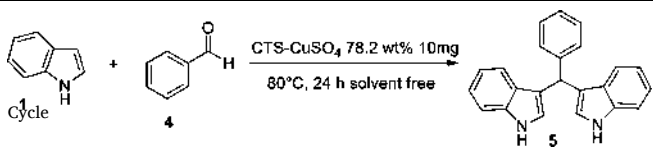
Fig. 2C and D illustrate the morphology of the CTS powder loaded with CuSO₄ and Cu elemental mapping after the first reaction cycle, respectively. No significant changes were observed, which confirmed the high recovery and reuse potentials of the heterogeneous catalyst. A significant change in the powder topology (Fig. 2E) was observed after five catalytic cycles. The observed change is attributed to powder fragmentation after five reaction cycles, owing to the mechanical wear caused by stirring during the reaction. Nonetheless, the homogeneous distribution of copper along the CTS powder support remained even after five reaction cycles (Fig. 2F), indicating that the CTS powder retained the metal catalyst in place after these cycles. This confirmed that the copper salt preserved its catalytic activity after several reaction cycles, and the decrease in yield after the fourth cycle is ascribed to the loss of the catalyst mass during the filtering recovery process and/or because of the mechanical wear caused by stirring during the reaction, and not to the loss of catalytic activity.

3.5. Synthesis of Cu₂O microcrystals and Cu metal nanoparticles through CuSO₄ chemical reduction

It is known that the reduction of particle sizes of catalysts to the micrometer or nanometer scale leads to substantial changes in the material properties, by either enhancing their activity or obtaining new attributes compared with their macroscopic analogs [75–78]. Micro- and nanostructures have large external surface areas and high surface activity. Therefore, we explored the production of the Cu₂O microcrystals and Cu metal nanoparticles from the chemical reduction of a copper salt. Notably, Cu₂OMC has semiconductor characteristics and potential uses as a photocatalyst [27]; however, its use as heterogeneous catalysts in organic chemistry has not been described.

In this study, the chemical reduction of CuSO₄·5H₂O was performed using ascorbic acid as a reducing agent, which is a mild and non-

Table 4
78.2 wt.% CTS-CuSO₄ catalyst recovery and reuse analysis.

	
	Yield (%)
1	100
2	100
3	100
4	94
5	60

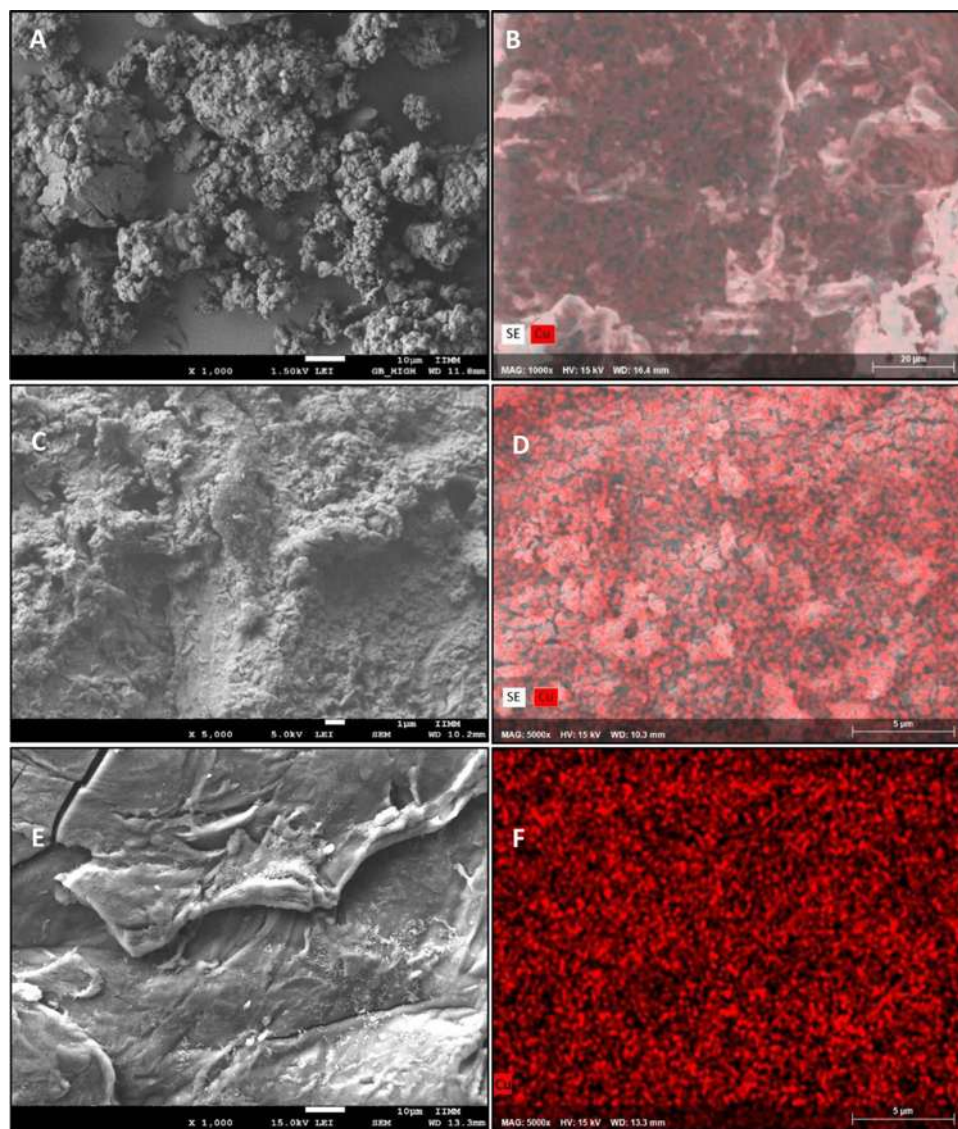


Fig. 2. A) 78.2 wt.% CTS-CuSO₄ morphology before being used as a catalyst, B) elemental mapping of 78.2 wt.% CTS-CuSO₄ morphology before being used as a catalyst, C) 78.2 wt.% CTS-CuSO₄ sample after being used as a catalyst (cycle 1), D) elemental mapping of 78.2 wt.% CTS-CuSO₄ sample after the first reaction cycle, E) 78.2 wt.% CTS-CuSO₄ catalyst morphology, and F) elemental mapping of the 78.2 wt.% CTS-CuSO₄ catalyst after five catalysis/recovery cycles.

contaminating reagent. NaBH₄ is the most common reducing agent used for this purpose [79]; however, it is corrosive, water-reactive, and causes skin and dermal toxicity. The use of ascorbic acid as a reducing agent had been previously described to obtain the Cu₂O microstructures from CuSO₄·5H₂O chemical reduction, wherein polyvinylpyrrolidone was used as a dispersing agent, and the reduction was performed in a nitrogen atmosphere at 40 °C for 2 h [24]. After the reaction time, the solution was filtered, the precipitate was washed more than twice with purified water and ethanol, and vacuum-dried at 80 °C for 6 h. The samples were finally calcined for 3 h in a tube oven at 550 °C under nitrogen conditions [24]. However, octahedral Cu₂OMCs were prepared by the reduction of CuSO₄·5H₂O at 100 °C for 3 h, using KNaC₄H₄O₆·4H₂O and gelatin as reducing agents [80].

To establish the optimal reduction conditions, different amounts of ascorbic acid and precursor salt were used. After chemical reduction, the powder obtained was dispersed in a CTS solution to obtain the UV-vis absorption spectra shown in Fig. 3. The chemical reduction was performed at 80 °C in a sand bath starting with a 0.2 M CuSO₄ aqueous solution using 1 mL of ascorbic acid (10 % w/v). Two absorption peaks were observed at 237 and 345 nm. It is important to mention that the

chemical reduction was performed at different durations up to 24 h. These absorption peaks exhibited a continuous increase in absorbance, and displayed the maximum absorbance at 12 h of reaction, followed by a decrease at longer durations. The absorption peak at 237 nm was ascribed to the presence of the colloidal CuO nanoparticles [81]. Dagher et al. [81] reported UV-vis absorptions from 255 to 290 nm of the colloidal CuO nanoparticles with average nanoparticle sizes from 10.1–1.2 nm; in other words, a red shift was observed with increasing particle size. Nonetheless, the characteristic surface plasmon resonance (SPR) band for CuNPs was reported at 260 nm with a particle diameter of 2 nm [82]. This result suggested that CuNPs could be readily oxidized or that the metal nanoparticles of different sizes were obtained. Therefore, XRD analysis was performed to clarify this point; the XRD patterns and discussion are presented later.

Different concentrations of the precursor salt were used, preserving the aqueous medium and aforementioned reaction temperature. CuSO₄ aqueous solutions of 0.05 M, 0.1 M, and 0.2 M were used, adding 1 mL of ascorbic acid in each case. These reaction conditions led to an effective reduction of the metal salt, which was verified by the presence of the previously mentioned SPR bands. A higher absorbance was observed

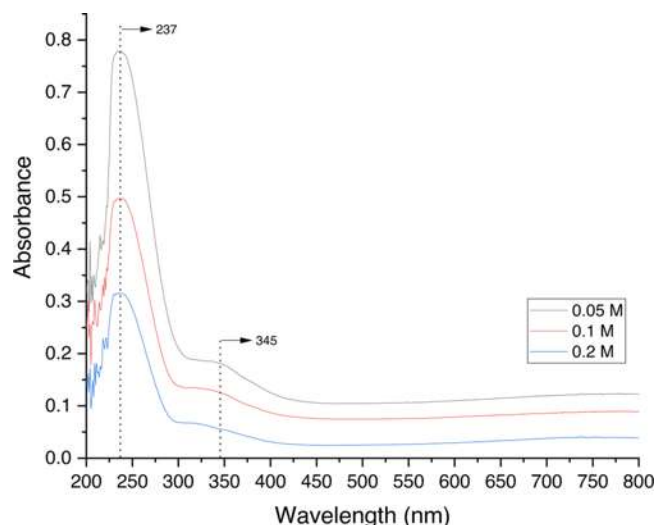


Fig. 3. UV-vis monitoring of the chemical reduction at different CuSO_4 concentrations (after 12 h of reaction).

when using a lower concentration of the precursor salt (Fig. 3).

From the UV-vis results, CuO or CuNPs were expected to be discovered from the microscopic analysis; nonetheless, through FESEM images (Fig. 4A–4C), microcrystals with a narrow crystal size distribution of approximately $1\ \mu\text{m}$ were observed. This structure is in agreement with that previously reported for Cu_2OMCs [83], with a crystal structure similar to the so-called 26 facet-polyhedron [84]. The microcrystals obtained from the reduction of the 0.1 M CuSO_4 aqueous solution have a broader particle size distribution with a less-defined crystal structure (Fig. 4B). The FESEM analysis of the product obtained from the reduction of the 0.2 M CuSO_4 aqueous solution (Fig. 4C) displayed a

narrower particle size distribution with a more defined crystal structure, which is in agreement with the so-called cuboctahedra crystal structure [83]. From these results, it could be concluded that the Cu_2OMC structures were obtained by a simple methodology. To date, they have been achieved using complex methodologies and drastic reaction conditions [31,83,85–87].

An additional assay was performed at $100\ ^\circ\text{C}$ using a 0.2 M CuSO_4 aqueous solution for chemical reduction. The chemical reduction at higher temperatures produced elongated microcrystal structures, as shown in Fig. 4D. This elongated crystal growth is ascribed to a higher crystal-growth velocity induced by temperature. These morphologies are called cables or wires that are obtained using electrodes, high temperature, or select reagents [88–91]. This elongated shape is formed by the union of initially formed cubic and octahedral shapes, which merge in an orderly manner until this elongated morphology is reached, and is constituted by nanometric particles [91]. A peculiarity of these structures is that they are more active than the spherical particles [92,93].

The influence of reduction parameters has been established as determining parameters of crystal morphology [85,86]; however, a precise understanding of the formation and growth of these diverse crystalline materials remains challenging. It is suggested that a large amount of Cu_2O nanocrystals are formed at the beginning of the chemical reduction, nucleation, and growth of the small particles [94,95]. These nanocrystals aggregate to reduce their energy, and the aggregates are transformed through a maturation process; hence, it can be concluded that a morphology arises from a previously formed one during the reaction. These changes can be modified by varying the chemical reduction parameters, such as precursor concentration, reducing agent concentration, temperature, and reaction time [94,96,97].

It has been reported that the use of saturated concentrations of copper ions for chemical reduction produces a combination of crystal structures in the form of pentagons, cubes, and triangles as well as flattened forms [98]. In this case, it was observed that particles

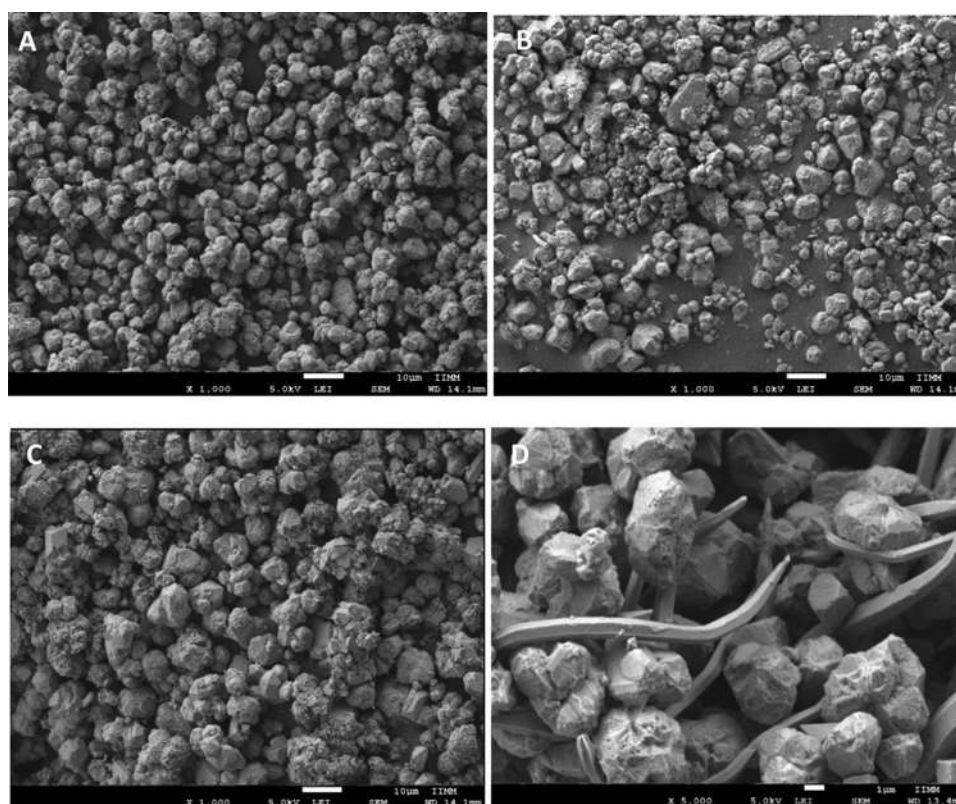


Fig. 4. Cu_2OMCs obtained from the chemical reduction at $80\ ^\circ\text{C}$ of A) 0.05, B) 0.1, C) 0.2 M CuSO_4 aqueous solutions, and D) from the chemical reduction of the 0.2 M CuSO_4 aqueous solution at $100\ ^\circ\text{C}$.

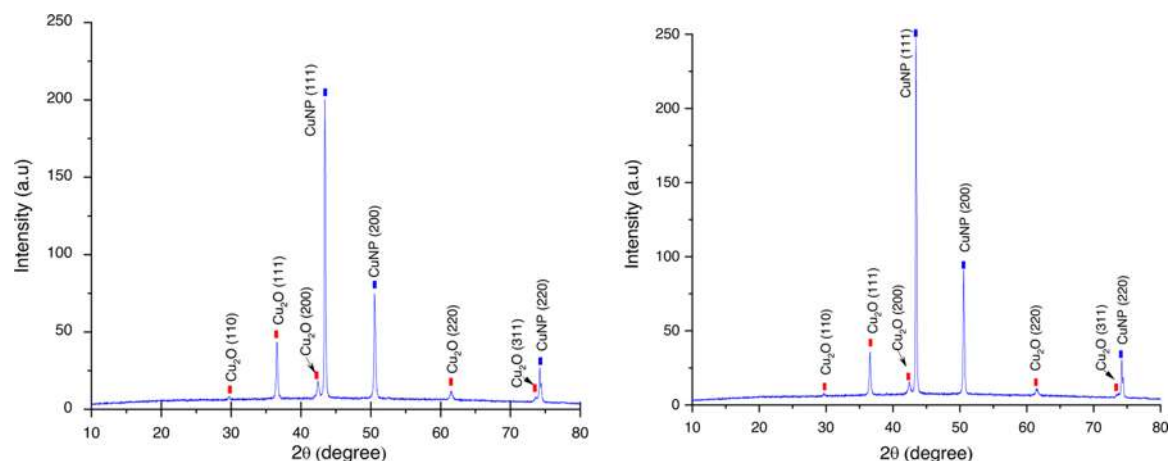


Fig. 5. XRD patterns of Cu_2OMCs produced from 0.2 M CuSO_4 aqueous solution at A) 80 °C and B) 100 °C.

crystallize faster when chemical reduction was performed at higher temperatures, which also induced the variability of the crystalline structures obtained. It has been found that there are fast and slow reducing processes [94]; the fast reduction produces particles with undefined morphologies because nuclei are formed very quickly, while the slow reduction favors the formation of microcrystals, owing to nuclei formation; they induce the formation of aggregates to reduce the energy of the entire reaction system.

The XRD patterns of the microcrystals obtained from the chemical reduction of the 0.2 M CuSO_4 aqueous solution at 80 °C and 100 °C are

shown in Fig. 5. The crystals produced at 80 °C (Fig. 5A) displayed five characteristic Cu_2OMC peaks with a cuboctahedral crystal structure corresponding to Cu_2O (110) at 29.4°, Cu_2O (111) at 35.40°, Cu_2O (200) at 42.17°, Cu_2O (220) at 63.65°, and Cu_2O (311) at 73.75° [99]. A cubic crystal system with characteristic diffraction peaks (111), (220), and (220) at 43.45°, 50.53°, and 74.1°, respectively, corresponding to CuNPs, was also observed [95,100–103]. Based on these results, it was confirmed that the SPR absorption bands shown in Fig. 3 corresponded to the presence of CuNPs, and no evidence of CuO nanoparticle production was observed. Therefore, the synthesized catalyst was

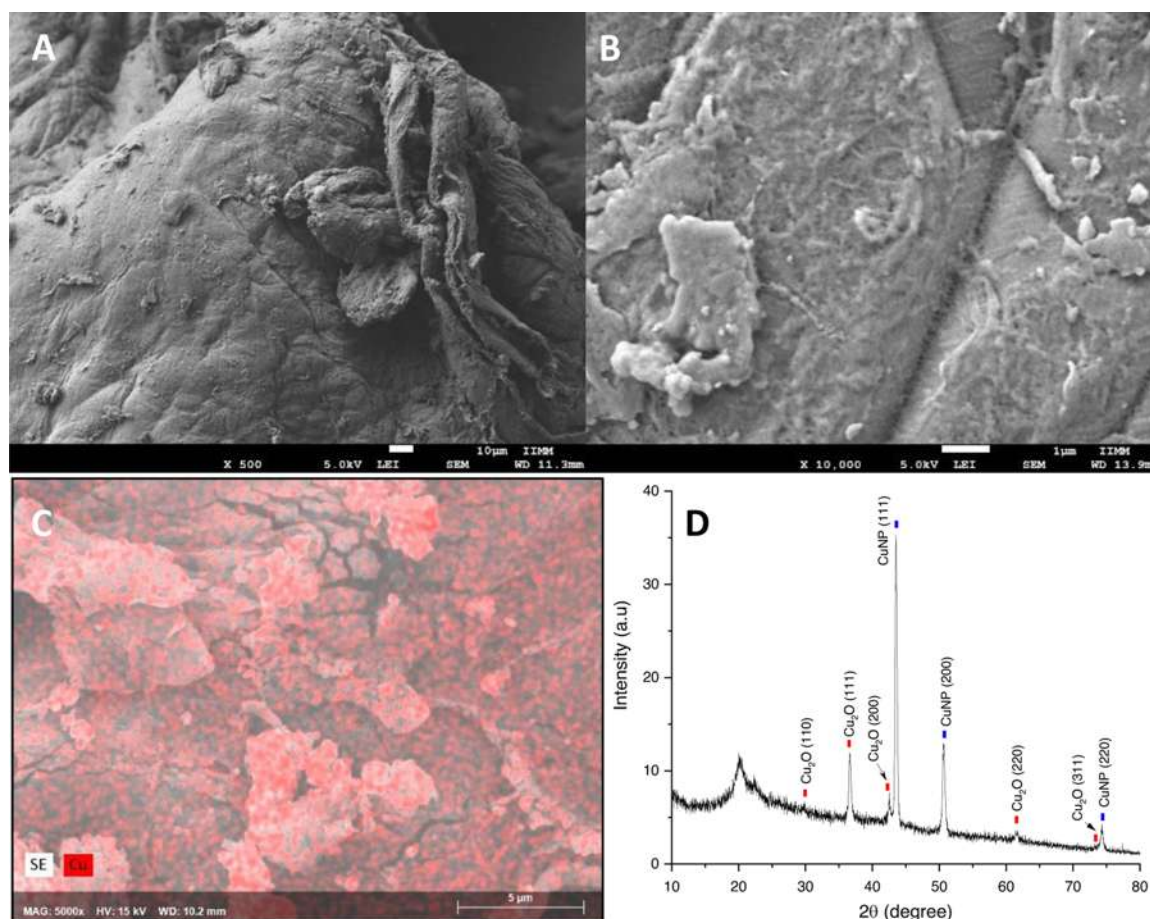


Fig. 6. FESEM images of A) CTS powder, B) CTS-CuNPs/ Cu_2OMCs catalyst, C) CTS-CuNPs/ Cu_2OMCs copper elemental mapping, and D) CTS-CuNPs/ Cu_2OMCs XRD pattern.

comprised CuNPs and Cu₂OMCs.

The chemical reduction performed at 100 °C exhibited the XRD pattern shown in Fig. 5B. The diffraction peaks of Cu₂O(110) at 29.4°, Cu₂O(111) at 35.40°, Cu₂O(200) at 42.17°, Cu₂O(220) at 63.65°, and Cu₂O(311) at 73.75° are shown. In this case, with increasing temperature, more intense peaks at 43.47° of the plane (111) and at 50.52° of the plane (200), corresponding to CuNPs, were observed [99].

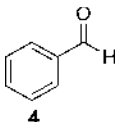
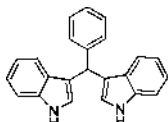
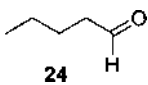
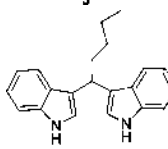
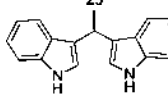
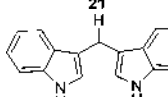
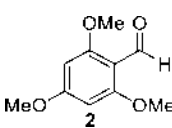
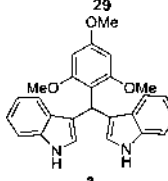
3.6. Support of CuNPs/Cu₂OMCs on the CTS powder

The support of CuNPs/Cu₂OMCs on the CTS powder was determined using the same methodology previously described for the preparation of the CTS-CuSO₄ catalyst. An appropriate amount of the CuNPs/Cu₂OMCs powder was used to prepare a 78.2 wt.% CTS-CuNPs/Cu₂OMCs catalyst; this was the same concentration previously analyzed for the CTS-CuSO₄ catalyst with the best performance, and identified as the maximum concentration of CuSO₄ supported by the CTS powder.

After the CuNPs/Cu₂OMCs support, an evident change was observed in the color of the CTS powder from yellowish to brown. The FESEM images demonstrated a significant change in the surface of pure CTS (Fig. 8A) with respect to the CTS-supported CuNPs/Cu₂OMCs (Fig. 6B). The copper elemental mapping of the CTS-CuNPs/Cu₂OMCs catalyst demonstrated a homogeneous dispersion of this metal along the surface of the CTS powder (Fig. 6C). The XRD pattern of the CuNPs/Cu₂OMCs catalyst (Fig. 6D) displayed the characteristic XRD peaks of CuNPs/Cu₂OMCs described above (Fig. 5). This confirms that the crystal structure of CuNPs/Cu₂OMCs was maintained after the supporting process. In addition, the characteristic XRD peaks of pure CTS at 10° and 20° were observed [104]. These results provide evidence for the successful immobilization of CuNPs/Cu₂OMCs on the CTS powder to obtain

Table 5

Synthesis of the BIMs catalyzed by CTS-CuNPs/Cu₂OMCs using different aldehydes.

Assay	Aldehydes	Product	Yield (%)
1			100
2			34
3			32
4			31
5			25

All reactions were performed with one equivalent of the indicated carbonyl derivative and two equivalents of indole, using 10 mg of CTS-CuNPs/Cu₂OMCs at 80 °C for 24 h without solvent. Yields were determined after the purification by column chromatography.

a CTS-CuNPs/Cu₂OMCs material with catalytic potential.

3.7. Analysis of the catalytic activity of the CTS-CuNPs/Cu₂OMCs heterogeneous catalyst

It has been reported that copper (I) favors the synthesis of BIMs [66]; therefore, the catalytic activity of the CTS-CuNPs/Cu₂OMCs catalyst was analyzed in these reactions. Initially, the assays were performed using aldehydes 2 and 4, while maintaining the reaction conditions previously used with the CTS-CuSO₄ catalyst (Tables 1 and 2). The results are shown in Table 5, wherefrom we observe a decrease in the yield in assay 5. Therefore, we decided to continue the experiments with aldehydes 20, 24, and 28, which formed the products 21, 25, and 29 in low yields with the CTS-CuSO₄ catalyst (Table 2). From comparison, it was evident that the yield increased when the CTS-CuNPs/Cu₂OMCs catalyst was used under the same reaction conditions. Therefore, the CTS-CuNPs/Cu₂OMCs catalyst is a viable alternative to the CTS-CuSO₄ catalyst; depending on the aldehyde used, the appropriate catalyst to achieve the best performance can be selected. All the reaction products were characterized by ¹H NMR (supplementary material).

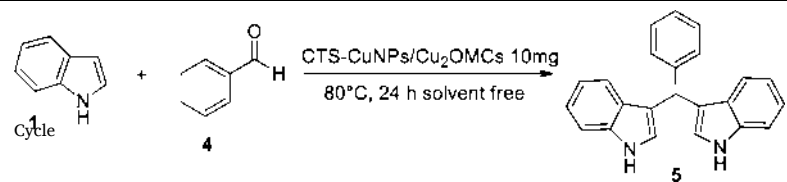
3.8. Recovery and reuse capacity of the CTS-CuNPs/Cu₂OMCs heterogeneous catalyst

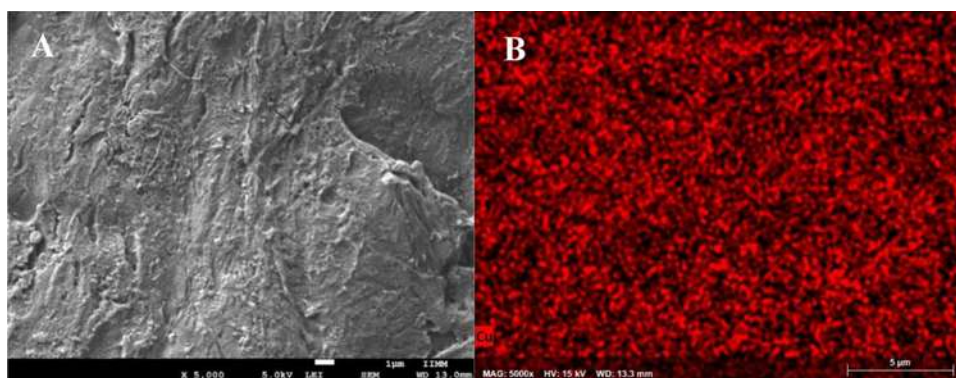
The recovery and reuse capacities of the CTS-CuNPs/Cu₂OMCs heterogeneous catalyst were analyzed in the synthesis of 5 (Table 4, assay number 1) because a quantitative yield was obtained in this reaction. After each reaction cycle, the catalyst was recovered from the reaction medium by filtration. The recovery/reuse potential of this catalyst is shown in Table 6; it was observed that after the third cycle, the catalytic activity remained above 90 %. The decrease in yields in the fourth and fifth cycles is associated with the loss of material during handling and filtration, i.e., a lower catalyst mass was used (5–6 mg) in the fourth and fifth cycles. Fig. 7 demonstrates that after five catalytic/recovery cycles, the catalyst preserved its structure and the homogeneous distribution of copper along the CTS powder, verifying the higher retention of microcrystals on the CTS support. This fact supports the idea that the decrease in yields after three cycles was effectively because of the loss of the catalyst, owing to the mechanical wear caused by stirring during reaction and handling during filtration, and not because of the loss of catalytic activity.

According to the literature, CTS-grafted-poly(4-vinylpyridine) and CTS-grafted-poly(4-vinylpyridine)-Fe heterogeneous catalysts could be regenerated and reactivated at least five times without any appreciable loss of activity [105]; the lipase immobilized on the CTS with catalytic properties for hydrolysis and esterification reactions displayed the best results for the recovery of total activity after immobilization for microbial lipase and porous CTS beads [106]. The regeneration of the CTS-FeCr catalysts was demonstrated at the end of six reaction cycles [107].

The synthesis of product 5 produced in quantitative yields using CTS-CuSO₄ and CTS-CuNPs/Cu₂OMCs catalysts had been previously reported to generate a yield of 87 % using the CTSA catalyst [43]. In addition, products 7 and 9 were obtained in 79 % and 71 % yields, respectively, using the CTSA catalyst, whereas yields of 82 % and 74 %, respectively, were achieved with the CTS-CuSO₄ catalyst. The synthesis of the BIM derivatives using the CTSA catalyst uses aggressive reagents, ethanol as solvent, 100 mg of the catalyst, and reflux of the reaction mixture. The authors reported that the reactions did not proceed under solvent-free conditions and the decrease of catalytic activity in the third run of the reaction. No quantitative yields were obtained in any of the reported reactions [43]. The present protocol is superior to the aforementioned approach because using the CTS-CuSO₄ and CTS-CuNPs/Cu₂OMCs catalysts, the syntheses of BIMs were performed under solvent-free conditions, adding only 10 mg of the catalyst in each case. Another advantage of the use of CTS-CuSO₄ and CTS-CuNPs/Cu₂OMCs

Table 6Recovery/reuse potential of the CTS-CuNPs/Cu₂OMCs heterogeneous catalyst.

	
	Yield (%)
1	100
2	95
3	90
4	77
5	68

**Fig. 7.** A) Catalyst topology and B) elemental mapping of the CTS-CuNPs/Cu₂OMCs heterogeneous catalyst after five catalysis/recovery cycles.

catalysts is that they are easier and cleaner to synthesize, without the production of secondary products compared with the CTSA catalyst.

4. Conclusions

The metal chelation capacity of CTS favored the formation of CTS-CuSO₄ and CTS-CuNPs/Cu₂OMCs heterogeneous catalysts. The chemical interaction between CTS and the copper-based catalysts was evidenced by FTIR through the interaction between the metal and NH₂ and OH groups of CTS. The interaction was more evident up to 60 wt.% metal salt concentration. This interaction allowed an efficient immobilization of up to 782 mg of the copper salt per 1 g of CTS. The copper-based catalyst immobilization methodology is simple, efficient, eco-friendly, and cost-effective. The resulting catalysts displayed a homogeneous distribution of copper species throughout the CTS support and exhibited effective catalytic activity when the synthesis of BIMs was performed using different aldehydes, achieving quantitative yields in up to five catalysis/recovery cycles.

The chemical reduction of CuSO₄ enabled us to obtain different crystal structures of Cu₂OMCs combined with CuNPs by a simple methodology and nontoxic reagents under mild reaction conditions. The CTS-CuNPs/Cu₂OMCs heterogeneous catalyst was obtained through CuNPs/Cu₂OMCs immobilization on the CTS powder, thereby demonstrating the efficiency and versatility of this polymer as a catalytic support. Furthermore, CTS-CuNPs/Cu₂OMCs heterogeneous catalysts are an effective alternative to CTS-CuSO₄ for increasing yields in the synthesis of BIMs when aliphatic aldehydes are used; this is in addition to offering a reuse capacity of up to five catalysis/recovery cycles without the loss of catalytic activity.

To the best of our knowledge, this is the first study on the use of CTS-CuSO₄ and CTS-CuNPs/Cu₂OMCs heterogeneous catalysts as an efficient alternative for the process intensification for the synthesis of BIMs. This study highlights their catalyst recovery and reusability, solvent-free

reaction under mild conditions, high product yield, low catalyst requirement, and absence of metal waste, which is a common issue in this type of reaction, thereby contributing to the development of sustainable processes in economic, environmental, and practical terms.

CRediT authorship contribution statement

Estefania Reyes-Mercado: Methodology, Investigation, Writing - original draft. **Juan Antonio Rivas-Loaiza:** Methodology, Validation. **Juan Pablo García-Merinos:** Methodology, Validation, Writing - review & editing. **Yliana López:** Conceptualization, Supervision, Investigation, Funding acquisition, Writing - review & editing. **J. Betzabe González-Campos:** Investigation, Conceptualization, Supervision, Resources, Project administration, Funding acquisition, Writing - review & editing, Writing - original draft.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgments

The authors thank CONACyT for financial support (A1-S-21845: Project supported by the Sectoral Fund for Education and Project No. 286638) and CIC-UMSNH.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary material related to this article can be found, in the online version, at doi:<https://doi.org/10.1016/j.cep.2020.108201>.

References

- [1] B. Khairnar, B. Chaudhari, Microwave-promoted zirconium(IV) chloride as an efficient, environmentally benign and recyclable homogeneous catalytic system to synthesis of bis(indolyl)methanes, in PEG as a solvent, *J. Chem. Pharm.* 7 (2015) 241–245. ISSN: 0975-7384.
- [2] R. Bell, S. Carmeli, N. Sar, A. Vibrindole, A metabolite of the marine bacterium, *Vibrio parahaemolyticus*, isolated from the toxic mucus of the boxfish ostracion cubicus, *J. Nat. Prod.* 57 (1994) 1587–1590, <https://doi.org/10.1021/np50113a022>.
- [3] X. Ge, S. Yannai, G. Rennert, N. Gruener, F.A. Fares, 3,3'-diindolylmethane induces apoptosis in human cancer cells, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 228 (1996) 153–158, <https://doi.org/10.1006/bbrc.1996.1631>.
- [4] M.A. Naik, D. Sachdev, A. Dubey, Sulfonic acid functionalized mesoporous SBA-15 for one-pot synthesis of substituted aryl-14H-dibenzo xanthenes and bis(indolyl)methanes, *Catal. Commun.* 11 (2010) 1148–1153, <https://doi.org/10.1016/j.catcom.2010.06.004>.
- [5] J.P. García-Merinos, H. López-Ruiz, Y. López, S. Rojas-Lima, Synthesis of bis(indolyl)methanes catalyzed by triethylborane, *Lett. Org. Chem.* 12 (2015) 332–336, <https://doi.org/10.2174/1570178612666150220225335>.
- [6] J. Shun-Jun, Z. Min-Feng, G. Da-Gong, W. Shun-Ti, L. Teck-Peng, Efficient synthesis of bis(indolyl)methanes catalyzed by Lewis acids in ionic liquids, *Synlett.* 2003 (2003) 2077–2079, <https://doi.org/10.1055/s-2003-41464>.
- [7] J.A. Rivas-Loaiza, C.E. Reyes-Escobedo, Y. Lopez, S. Rojas-Lima, J.P. García-Merinos, H. López-Ruiz, (Thio)urea-catalyzed Friedel-Crafts reaction: synthesis of bis(indolyl)-methanes, *Lett. Org. Chem.* 16 (2019) 959–968. DOI: 10.21.74/1570178616666190222150915.
- [8] F.M. Moghaddam, G.R. Bardajee, H. Ismaili, Synthesis of bis(indolyl)methanes in presence of anhydrous copper(II) sulfate, *Asian J. Chem.* 20 (2008) 1063–1067. ISSN: 0970-7077.
- [9] M. Jafarpour, A. Rezaeifard, S. Gazkar, M. Danehchin, Catalytic activity of a zirconium(IV) Schiff base complex in facile and highly efficient synthesis of indole derivatives, *Transit. Met. Chem.* 36 (2011) 685–690, <https://doi.org/10.1007/s11243-011-9519-6>.
- [10] W. Wen-Bo, Z. Yan-Shuo, G. Sheng-Qiang, W. Qi-Lin, B. Zhan-Wei, A FeCl₃-catalyzed highly regioselective 1,2-addition/substitution sequence for the construction of coumarin-substituted bis(indolyl)methanes, *Org. Biomol. Chem.* 14 (2016) 4420–4425, <https://doi.org/10.1039/C6OB00515B>.
- [11] H. Firouzabadi, N. Iranpoor, A.A. Jafari, Aluminumdodecatungstophosphate (AIPW₁₂O₄₀), a versatile and a highly water tolerant green Lewis acid catalyzes efficient preparation of indole derivatives, *J. Mol. Catal. A-Chem.* 244 (2006) 168–172, <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2005.09.005>.
- [12] M. Rekha, H.R. Manjunath, N. Nagaraju, Mn/Al₂O₃ and Mn/ZrO₂ as selective catalysts for the synthesis of bis(indolyl)methanes: the role of surface acidity and particle morphology, *J. Ind. Eng. Chem.* 19 (2013) 337–346, <https://doi.org/10.1016/j.jiec.2012.08.022>.
- [13] K.P. Boroujeni, K. Parvanak, Efficient and solvent-free synthesis of bis-indolylmethanes using silica gel supported aluminium chloride as a reusable catalyst, *Chin. Chem. Lett.* 22 (2011) 939–942, <https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2011.01.039>.
- [14] H. Veisi, B. Maleki, F.H. Eshbala, H. Veisi, R. Masti, S.S. Ashrafi, M. Beghayeri, In situ generation of iron(III) dodecyl sulfate as Lewis acid-surfactant catalyst for synthesis of bis-indolyl, tris-indolyl, di(bis-indolyl), tri(bis-indolyl), tetra(bis-indolyl)methanes and 3-alkylated indole compounds in water, *RSC Adv.* 4 (2014) 30683–30688, <https://doi.org/10.1039/C4RA03194F>.
- [15] M. Hosseini-Sarvari, Synthesis of bis(indolyl)methanes using a catalytic amount of ZnO under solvent-free conditions, *Synth. Commun.* 38 (2008) 832–840, <https://doi.org/10.1080/00397910701845274>.
- [16] G. Evano, C. Theunissen, A. Pradal, Impact of copper-catalyzed cross-coupling reactions in natural product synthesis: the emergence of new retrosynthetic paradigms, *Nat. Prod. Rep.* 30 (2013) 1467–1489, <https://doi.org/10.1039/C3NP70071B>.
- [17] M. Li-Ping, M. Zi-Chuan, Z. Zhan-Hui, CuBr₂-catalyzed synthesis of bis(indolyl)methanes, *Synth. Commun.* 35 (2005) 1997–2004, <https://doi.org/10.1081/SCC-200066653>.
- [18] A. Nasreen, R. Varala, S.R. Adapa, Copper nitrate trihydrate catalyzed efficient synthesis of bis(indolyl)methanes in acetonitrile at room temperature, *J. Heterocycl. Chem.* 44 (2007) 983–987, <https://doi.org/10.1002/jhet.5570440440>.
- [19] M. Baruah, Facile Synthesis of bis(indolyl)alkanes catalyzed by Cu(ClO₄)₂·6H₂O under Solvent free conditions, *Lett. Org. Chem.* 8 (2011) 461–463, <https://doi.org/10.2174/157017811796504963>.
- [20] V.P. Reddy, A.V. Kumar, K. Swapna, K.R. Rao, Copper oxide nanoparticle-catalyzed coupling of diaryl diselenide with aryl halides under ligand-free conditions, *Org. Lett.* 11 (2009) 951–953, <https://doi.org/10.1021/ol802734f>.
- [21] K.H.V. Reddy, V.P. Reddy, J. Shankar, B. Madhav, Kumar B.S.P.A., Y.V. D. Negeswar, Copper oxide nanoparticles catalyzed synthesis of aryl sulfides via cascade reaction of aryl halides with thiourea, *Tetrahedron Lett.* 52 (2011) 2679–2682, <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.03.070>.
- [22] M.A. Bhosale, B.M. Bhanage, A simple approach for sonochemical synthesis of Cu₂O nanoparticles with high catalytic properties, *Adv. Powder Technol.* 27 (2016) 238–244, <https://doi.org/10.1016/j.apt.2015.12.008>.
- [23] S. Saiadian, A. Khorshidi, Comparison of the catalytic activity of copper nanostructures in Friedel-Crafts-Type condensation reactions, *ChemistrySelect* 3 (2018) 142–146, <https://doi.org/10.1002/slct.201702438>.
- [24] C. Xiao-Zhong, C. Zhi-Peng, Z. Yi-Jiang, X. Ji-Ming, L. Mei-Sheng, L. Hua, Z. Shou-Yong, W. Fei-Yue, L. Chang-Ha, Morphology control of mesoporous Cu₂O by reductants and its photocatalytic activity, *Ceram. Int.* 43 (2017) 8222–8229, <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2017.03.150>.
- [25] H. Yang, L. Zhi-Hong, Facile synthesis, shape evolution, and photocatalytic activity of truncated cuprous oxide octahedron microcrystals with hollows, *Cryst. Growth Des.* 10 (2010) 2064–2067, <https://doi.org/10.1021/cg900110u>.
- [26] M. Leng, L. Mingzhu, Y. Zhang, Z. Wang, C. Yu, X. Yang, H. Zhang, C. Wang, Polyhedral 50-facet Cu₂O microcrystals partially enclosed by {311} high-index planes: synthesis and enhanced catalytic CO oxidation activity, *J. Am. Chem. Soc.* 132 (2010) 17084–17087, <https://doi.org/10.1021/ja106788x>.
- [27] M. Bao-Guang, C. De-Qing, W. Li-Min, W. Ao-Xuan, W. Ying-Jie, Ultrasound-assisted synthesis of sea urchin-like Cu₂O architectures, *Mater. Lett.* 109 (2013) 62–65, <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2013.07.046>.
- [28] S.Y. Ng, A.H.W. Ngan, Fabrication of nanometer-to-micron sized Cu₂O single crystals by electrodeposition, *Electrochim. Acta* 56 (2011) 7686–7695, <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2011.06.053>.
- [29] F. Hu, K.C. Chan, T.M. Yue, C. Surya, Electrochemical synthesis of transparent nanocrystalline Cu₂O films using a reverse potential waveform, *Thin Solid Films* 550 (2014) 17–21, <https://doi.org/10.1016/j.tsf.2013.10.008>.
- [30] S. Dehghanpour, A. Mahmoudi, M. Mirsaeed-Ghazi, N. Bazvand, S. Shadpour, A. Nemati, Cu₂O microsphere, microspherical composite of Cu₂O/Cu nanocrystals and various Cu microcrystals: in situ hydrothermal conversion of Cu-aminodiphosphonate complexes, *Powder Technol.* 246 (2013) 148–156, <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2013.04.046>.
- [31] S. Ghosh, R. Das, M.K. Naskar, Morphological evolution of hexapod Cu₂O microcrystals by a rapid template-free autoclaving technique, *Mater. Lett.* 183 (2016) 325–328, <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2016.118>.
- [32] H.Y. Zhao, Y.F. Wang, J.H. Zeng, Hydrothermal synthesis of uniform cuprous oxide microcrystals with controlled morphology, *Cryst. Growth Des.* 8 (2008) 3731–3734, <https://doi.org/10.1021/cg8003678>.
- [33] B. Li, Y. Li, Y. Zhao, L. Sun, Shape-controlled synthesis of Cu₂O nano/microcrystals and their antibacterial activity, *J. Phys. Chem. Solids* 74 (2013) 1842–1847, <https://doi.org/10.1016/j.jpcs.2013.07.017>.
- [34] A. Schätz, O. Reiser, W.J. Stark, Nanoparticles as semi-heterogeneous catalyst supports, *Chem. Eur. J.* 16 (2010) 8950–8967, <https://doi.org/10.1002/chem.200903462>.
- [35] A. Srivastava, A. Agarwal, S.K. Gupta, N. Jain, Graphene oxide decorated with Cu(I)Br nanoparticles: a reusable catalyst for the synthesis of potent bis(indolyl)methane based anti HIV drugs, *RSC Adv.* 6 (2016) 23008–23011, <https://doi.org/10.1039/C6RA02458K>.
- [36] C. Ramesh, N. Ravindranath, B. Das, Simple, efficient, and selective deprotection of phenolic methoxymethyl ethers using silica-supported sodium hydrogen sulfate as a heterogeneous catalyst, *Beilstein J. Org. Chem.* 68 (2003) 7101–7103, <https://doi.org/10.1021/jo030088+>.
- [37] F. Jiao, H. Frei, Nanostructured manganese oxide clusters supported on mesoporous silica as efficient oxygen-evolving catalysts, *ChemComm.* 46 (2010) 2920–2922, <https://doi.org/10.1039/B921820C>.
- [38] G.L. Puma, A. Bono, D. Krishnaiah, J.G. Collin, Preparation of titanium dioxide photocatalyst loaded onto activated carbon support using chemical vapor deposition: a review paper, *J. Hazard. Mater.* 157 (2008) 209–219, <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2008.01.040>.
- [39] C. Min-Yun, J. Ruey-Shin, Use of chitosan–clay composite as immobilization support for improved activity and stability of β-glucosidase, *Biochem. Eng. J.* 35 (2007) 93–98, <https://doi.org/10.1016/j.bej.2007.01.003>.
- [40] E.P. Reddy, L. Davydov, P. Smirniotis, TiO₂-loaded zeolites and mesoporous materials in the sonophotocatalytic decomposition of aqueous organic pollutants: the role of the support, *Appl. Catal. B-Environ* 42 (2003) 1–11, [https://doi.org/10.1016/S0926-3373\(02\)00192-3](https://doi.org/10.1016/S0926-3373(02)00192-3).
- [41] O.A. Monteiro Jr., C. Airolidi, Some thermodynamic data on copper–chitin and copper–chitosan biopolymer interactions, *J. Colloid Interface Sci.* 212 (1999) 212–219, <https://doi.org/10.1006/jcis.1998.6063>.
- [42] A. El Kadib, Chitosan as a sustainable organocatalyst: a concise overview, *ChemSusChem.* 8 (2015) 217–244, <https://doi.org/10.1002/cssc.201402718>.
- [43] A. Kumar, C. Patel, P. Patil, S. Vyas, A. Sharma, Chemoselective synthesis of bis(indolyl)methanes using sulfonic acid-functionalized chitosan, *Chem. Pap.* 73 (2019) 3095–3104, <https://doi.org/10.1007/s11696-019-00846-2>.
- [44] E. Valiey, M.G. Dekamin, Z. Alirezvani, Melamine-modified chitosan materials: an efficient and recyclable bifunctional organocatalyst for green synthesis of densely functionalized bioactive dihydropyran [2,3-c]pyrazole and benzylpyrazolyl coumarin derivatives, *Int. J. Biol. Macromol.* 129 (2019) 407–421, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.01.027>.
- [45] Z. Alirezvani, M.G. Dekamin, E. Valiey, Cu(II) and magnetite nanoparticles decorated melamine-functionalized chitosan: a synergistic multifunctional catalyst for sustainable cascade oxidation of benzyl alcohols/Knoevenagel condensation, *Sci. Rep.* 9 (2019) 11758, <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53765-3>.
- [46] Á. Molnár, The use of chitosan-based metal catalysis in organic transformations, *Coordination Chem. Rev.* 388 (2019) 126–171, <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2019.02.018>.
- [47] L. Zhu, B. Li, S. Wang, W. Wang, L. Wang, L. Ding, C. Qin, Recyclable heterogeneous chitosan copper catalyst for silyl conjugate addition to f061; β-unsaturated acceptors in water, *Polymers.* 10 (2018) 385–393, <https://doi.org/10.3390/polym10040385>.
- [48] C. Bodhak, A. Kundu, A. Pramanik, An efficient and recyclable chitosan supported copper(II) heterogeneous catalyst for C-N cross coupling between aryl halides

- aliphatic diamines, *Tetrahedron Lett.* 56 (2015) 419–424, <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.11.120>.
- [49] P. Kaur, B. Kumar, V. Kumar, R. Kumar, Chitosan-supported copper as an efficient and recyclable heterogeneous catalyst for the A3/decarboxylative A3-coupling reaction, *Tetrahedron Lett.* 59 (2018) 1986–1991, <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.03.053>.
- [50] R. Li, Y. Shi, L. Shi, M. Alsaedi, P. Wang, Harvesting water from air: using anhydrous salt with sunlight, *Environ. Sci. Technol.* 52 (2018) 5398–5406, <https://doi.org/10.1021/acs.est.7b06373>.
- [51] E. Guibal, Interactions of metal ions with chitosan-based sorbents: a review, *Sep. Purif. Technol.* 38 (2004) 43–74, <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2003.10.004>.
- [52] Z. Modrzejewska, M. Dorabalska, R. Zarzycki, A. Wojtasz-Pajak, The mechanism of sorption of Ag⁺ ions on chitosan microgranules: IR and NMR studies, *Prog. Chem. Appl. Chitin Deriv.* 14 (2009) 49–64, Corpus ID: 102180630.
- [53] Z. Modrzejewska, G. Rogacki, W. Sujka, R. Zarzycki, Sorption of copper by chitosan hydrogel: kinetics and equilibrium, *Chem. Eng. Process. Process Intensif.* 109 (2016) 104–113, <https://doi.org/10.1016/j.cep.2016.08.014>.
- [54] Y.J. Zhang, J.Q. Xue, F. Li, J.Z. Dai, X.Z.Y. Zhang, Preparation of polypyrrole/chitosan/carbon nanotube composite nano-electrode and application to capacitive deionization process for removing Cu²⁺, *Chem. Eng. Process. Process Intensif.* 139 (2019) 121–129, <https://doi.org/10.1016/j.cep.2019.03.004>.
- [55] S. Haiderand, P. Soo-Young, Preparation of the electrospun chitosan nanofibers and their applications to the adsorption of Cu(II) and Pb(II) ions from an aqueous solution, *J. Membrane Sci.* 328 (2009) 90–96, <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2008.11.046>.
- [56] P.O. Boamah, Y. Huang, M. Hua, J. Onuman, L.K. Sam-Amoah, P.O. Boamah, Y. Qian, Q. Zhang, Sorption of copper onto low molecular weight chitosan derivative from aqueous solution, *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 129 (2016) 154–163, <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2016.01.014>.
- [57] L. Gritsch, C. Lovell, W.H. Goldmann, A.R. Boccaccini, Fabrication and characterization of copper(II)-chitosan complexes as antibiotic-free antibacterial biomaterial, *Carbohydr. Polym.* 179 (2018) 370–378, <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.09.095>.
- [58] M.A. Akhtar, K. Ilyas, I. Dlouhy, F. Siska, A.R. Boccaccini, Electrophoretic deposition of copper(II)-chitosan complexes for antibacterial coatings, *Int. J. Mol. Sci.* 21 (2020) 2637, <https://doi.org/10.3390/ijms21072637>.
- [59] S. Mekahlia, B. Bouzid, Chitosan-Copper (II) complex as antibacterial agent: synthesis, characterization and coordinating bond-activity correlation study, *Phys. Procedia* 2 (2009) 1045–1053, <https://doi.org/10.1016/j.phpro.2009.11.061>.
- [60] E. Taboada, G. Cabrera, R. Jimenez, G. Cardenas, A kinetic study of thermal degradation of chitosan-metal complexes, *J. Appl. Polym. Sci.* 114 (2009) 2043–2052, <https://doi.org/10.1002/app.30796>.
- [61] N. Islam, I. Dmour, M.O. Taha, Degradability of chitosan micro/nanoparticles for pulmonary drug delivery, *Heliyon* 5 (2019) e01684, <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01684>.
- [62] A. Matica, G. Menghiu, V. Ostafe, Biodegradability of chitosan based products, *New Front. Chem.* 26 (2017) 75–86, ISSN: 2393-2171.
- [63] M.E. Zorn, R.D. Gibbons, W.C. Sonzogni, Evaluation of approximate methods for calculating the limit of detection and limit of quantification, *Environ. Sci.* 33 (1999) 2291–2295, <https://doi.org/10.1021/es981133b>.
- [64] B.P. Bandgar, K.A. Shaikh, Molecular iodine-catalyzed efficient and highly rapid synthesis of bis(indolyl)methanes under mild conditions, *Tetrahedron Lett.* 44 (2003) 1959–1961, [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(03\)00032-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(03)00032-7).
- [65] S. Sobhani, E. Safaei, H. Ali-Reza, S. Rezazadeh, An eco-friendly procedure for the efficient synthesis of bis(indolyl)methanes in aqueous media, *J. Organomet. Chem.* 694 (2009) 3027–3031, <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2009.05.004>.
- [66] A. Srivastava, S.S. Patel, N. Chandna, N. Jain, Copper-catalyzed anti-Markovnikov hydroindolation of terminal alkynes: regioselective synthesis of bis(indolyl)alkanes, *J. Org. Chem.* 81 (2016) 11664–11670, <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b02058>.
- [67] J. Yang, Z. Wang, F. Pan, Y. Li, W. Bao, CuBr-catalyzed selective oxidation of N-azomethine: highly efficient synthesis of methine-bridged bis-indole compounds, *Org. Biomol. Chem.* 8 (2010) 2975–2978, <https://doi.org/10.1039/C004213G>.
- [68] Y.L. Yang, N.N. Wan, W.P. Wang, Z.F. Xie, J.D. Wang, Synthesis of bis(indolyl)methanes catalyzed by Schiff base–Cu(II) complex, *Chin. Chem. Lett.* 22 (2011) 1071–1074, <https://doi.org/10.1016/j.cclet.2011.04.014>.
- [69] N. Tahir, C. Krishnaraj, K. Leus, P. Van Der Voot, Development of covalent triazine frameworks as heterogeneous catalytic supports, *Polymers* 11 (2019) 1326, <https://doi.org/10.3390/polym11081326>.
- [70] A. R. Martínez, A. Espinosa, P. Molina Tárrega, Bis(indolyl)methane derivatives as highly selective colourimetric and ratiometric fluorescent molecular chemosensors for Cu²⁺ cations, *Tetrahedron* 64 (2008) 2184–2191, <https://doi.org/10.1016/j.tet.2007.12.025>.
- [71] R.B. Nasir Baig, R.S. Varma, Copper on chitosan: a recyclable heterogeneous catalyst for azide-alkyne cycloaddition reactions in water, *Green Chem.* 15 (2013) 1839–1843, <https://doi.org/10.1039/C3GC40401C>.
- [72] A. Bahuguna, R. Sharma, P.S. Sagara, P.C. Ravikumar, Exploration of aberrant behaviour of Grignard reagents with indole-3-carboxaldehyde: application to the synthesis of Turbomycin B and Vibrindole A derivatives, *Synlett* 28 (2017) 117–121, <https://doi.org/10.1055/s-0036-1588885>.
- [73] H.T.D. Nguyen, T.T. Nguyen, P.T.K. Nguyen, P.H. Tran, A highly active copper-based metal-organic framework catalyst for a Friedel-Crafts alkylation in the synthesis of bis(indolyl)methanes under ultrasound irradiation, *Arab. J. Chem.* 13 (2020) 1377–1385, <https://doi.org/10.1016/j.arabj.2017.11.009>.
- [74] N. Azizi, E. Gholibeghlo, Z. Manocheri, Green procedure for the synthesis of bis(indolyl)methanes in water, *Sci. Iran.* 19 (2012) 574–578, <https://doi.org/10.1016/j.scient.2011.11.043>.
- [75] G.A. Somorjai, H. Frei, J.Y. Park, Advancing the frontiers in nanocatalysis, biointerfaces, and renewable energy conversion by innovations of surface techniques, *J. Am. Chem. Soc.* 131 (2009) 16589–16605, <https://doi.org/10.1021/ja9061954>.
- [76] D. Wei, Y. Ye, X. Jia, C. Yuan, W. Qian, Chitosan as an active support for assembly of metal nanoparticles and application of the resultant bioconjugates in catalysis, *Carbohydr. Res.* 345 (2010) 74–81, <https://doi.org/10.1016/j.carres.2009.10.008>.
- [77] L. Guo, S. Yang, C. Yang, P. Yu, J. Wang, W. Ge, G.K.L. Wong, Synthesis and characterization of poly(vinylpyrrolidone)-modified zinc oxide nanoparticles, *Chem. Mater.* 12 (2000) 2268–2274, <https://doi.org/10.1021/cm9907817>.
- [78] A.T. Bell, The impact of nanoscience on heterogeneous catalysis, *Science* 299 (2003) 1688–1691, <https://doi.org/10.1126/science.1083671>.
- [79] F. Condi de Godoi, R. Balloni Rabelo, M. Aparecida Silva, E. Rodríguez-Castellón, E. Guibal, M. Masumi Beppu, Introduction of copper nanoparticles in chitosan matrix as strategy to enhance chromate adsorption, *Chem. Eng. Process. Process Intensif* 83(210) 43–48, DOI: 10.1016/j.cep.2014.07.002.
- [80] P. Liu, X. Zhang, L. Yao, C. Han, Controllable synthesis of cuprite (Cu₂O) microcrystals and their shape-dependent photocatalytic performances, *Micro Nano Lett.* 13 (2018) 985–988, <https://doi.org/10.1049/mnl.2017.0495>.
- [81] S. Dagher, Y. Haik, A.I. Ayes, N. Tit, Synthesis and optical properties of colloidal CuO nanoparticles, *J. Lumin.* 151 (2014) 149–154, <https://doi.org/10.1016/j.jlumin.2014.02.015>.
- [82] P. Christian, M. Bromfield, Preparation of small silver, gold and copper nanoparticles which disperse in both polar and non-polar solvents, *J. Mater. Chem.* 20 (2010) 1135–1139, <https://doi.org/10.1039/B920301J>.
- [83] Y. Zhang, B. Deng, T. Zhang, D. Gao, X. An-Wu, Shape effects of Cu₂O polyhedral microcrystals on photocatalytic activity, *J. Phys. Chem. C* 114 (2010) 5073–5079, <https://doi.org/10.1021/jp9110037>.
- [84] S. Sun, Z. Yang, Recent advances in tuning crystal facets of polyhedral cuprous oxide architectures, *RSC Adv.* 4 (2014) 3804–3822, <https://doi.org/10.1039/C3RA45445B>.
- [85] W. Zhang, L. Shi, K. Tang, S. Dou, Controllable synthesis of Cu₂O microcrystals via a complexant-assisted synthetic route, *Eur. J. Inorg. Chem.* 2010 (2010) 1103–1109, <https://doi.org/10.1002/ejic.200900866>.
- [86] C. Chai, P. Peng, X. Wang, K. Li, Cuprous oxide microcrystals via hydrothermal approach: morphology evolution and photocatalytic properties, *Cryst. Res. Technol.* 50 (2015) 299–303, <https://doi.org/10.1002/crat.201400455>.
- [87] X. Tao, L. Sun, Y. Zhao, Sonochemical synthesis and characterization of disk-like copper microcrystals, *Mater. Chem. Phys.* 125 (2011) 219–223, <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2010.09.010>.
- [88] G. Prabhakaran, R. Murugan, Synthesis of Cu₂O microcrystals with morphological evolution from octahedral to microrod through a simple surfactant-free chemical route, *CrystEngComm* 14 (2012) 8338–8341, <https://doi.org/10.1039/C2CE26239H>.
- [89] Y. Zhao, Z. Jun-Jie, H. Jian-Min, N. Bian, C. Hong-Yuan, Microwave-induced polyol-process synthesis of copper and copper oxide nanocrystals with controllable morphology, *Eur. J. Inorg. Chem.* 2004 (2004) 4072–4080, <https://doi.org/10.1002/ejic.200400258>.
- [90] J. Shi, J. Li, X. Huang, Y. Tan, Synthesis and enhanced photocatalytic activity of regularly shaped Cu₂O nanowire polyhedra, *Nano Res.* 4 (2011) 448–459, <https://doi.org/10.1007/s12274-011-0101-5>.
- [91] S.Y. Ng, A.H.W. Ngan, One- and two-dimensional cuprous oxide nano/micro structures fabricated on highly orientated pyrolytic graphite (HOPG) by electrodeposition, *Electrochim. Acta* 114 (2013) 379–386, <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2013.10.067>.
- [92] S.H. Joo, J.Y. Park, J.R. Renzas, D.R. Bytcher, W. Huang, G.A. Somorjai, Size effect of ruthenium nanoparticles in catalytic carbon monoxide oxidation, *Nano Lett.* 10 (2010) 2709–2713, <https://doi.org/10.1021/nl101700j>.
- [93] K. Mogorosi, N. Balázs, D.F. Srankó, E. Tonbác, A. Oszkó, P. Sipos, A. Dombi, The effect of particle shape on the activity of nanocrystalline TiO₂ photocatalysts in phenol decomposition. Part 3: the importance of surface quality, *Appl. Catal. B-Environ.* 96 (2010) 577–585, <https://doi.org/10.1016/j.apcatb.2010.03.007>.
- [94] X. Liang, L. Gao, S. Yang, J. Sun, Facile synthesis and shape evolution of single-crystal cuprous oxide, *Adv. Mater. Technol.* 21 (2009) 2068–2071, <https://doi.org/10.1002/adma.200802783>.
- [95] A. Radi, D. Pradhan, Y. Sohn, K.T. Leung, Nanoscale shape and size control of cubic, cuboctahedral, and octahedral Cu–Cu₂O core–shell nanoparticles on Si (100) by one-step, templateless, capping-agent-free electrodeposition, *ACS Nano* 4 (2010) 1553–1560, <https://doi.org/10.1021/nn100023h>.
- [96] Z. Wang, H. Wang, L. Wang, L. Pan, Controlled synthesis of Cu₂O cubic and octahedral nano- and microcrystals, *Cryst. Res. Technol.* 44 (2009) 624–628, <https://doi.org/10.1002/crat.200900136>.
- [97] K. Chen, D. Xue, Crystallisation of cuprous oxide, *Int. J. Nanotechnol.* 10 (2013) 4–12, <https://doi.org/10.1504/IJNT.2013.050875>.
- [98] C. Salzemann, I. Lisiecki, J. Urban, M.-P. Pileni, Anisotropic copper nanocrystals synthesized in a supersaturated medium: nanocrystal growth, *Langmuir* 20 (2004) 11772–11777, <https://doi.org/10.1021/la0492862>.
- [99] L. Xiong, H. Xiao, S. Chen, Z. Chen, X. Yi, S. Wen, G. Zheng, Y. Ding, H. Yu, Fast and simplified synthesis of cuprous oxide nanoparticles: annealing studies and photocatalytic activity, *RSC Adv.* 4 (2014) 62115–62122, <https://doi.org/10.1039/C4RA12406E>.

- [100] N.A. Dhas, C.P. Raj, A. Gedanken, Synthesis, characterization, and properties of metallic copper nanoparticles, *Chem. Mater.* 10 (1998) 1446–1452, <https://doi.org/10.1021/cm9708269>.
- [101] M. Fernández-Arias, M. Bountinguiza, J. del Val, A. Riveiro, D. Rodríguez, F. Arias-González, J. Gil, J. Pou, Fabrication and deposition of copper and copper oxide nanoparticles by laser ablation in open air, *Nanomaterials*. 10 (2020) 300, <https://doi.org/10.3390/nano10020300>.
- [102] M. Ismail, S. Gul, M.I. Khan, M.A. Khan, A.M. Asiri, S.B. Khan, Green synthesis of zerovalent copper nanoparticles for efficient reduction of toxic azo dyes congo red and methyl orange, *Green Process. Synth.* 8 (2018) 135–143, <https://doi.org/10.1515/gps-2018-0038>.
- [103] M.S. Usaman, N.A. Ibrahim, K. Shameli, N. Zainuddin, W.M.Z.W. Yunus, Copper nanoparticles mediated by chitosan: synthesis and characterization via chemical methods, *Molecules*. 717 (2012) 14928–14936, <https://doi.org/10.3390/molecules171214928>.
- [104] J. Kumirska, M. Czerwicka, Z. Kaczynski, A. Bychowska, K. Brzozowski, J. Tröming, P. Stepnowski, Application of spectroscopic methods for structural analysis of chitin and chitosan, *Mar. Drugs* 8 (2010) 1567–1636, <https://doi.org/10.3390/md8051567>.
- [105] K.D. Khailil, H.M. Al-Matar, Chitosan based heterogeneous catalyses: chitosan-grafted-poly(4-vinylpyridine) as an efficient catalyst for Michael additions and alkylpyridazinyl carbonitrile oxidation, *Molecules*. 18 (2013) 5288–5305, <https://doi.org/10.3390/molecules18055288>.
- [106] E.P. Pereira, G.M. Zanin, H.F. Castro, Immobilization and catalytic properties of lipase on chitosan for hydrolysis and esterification reactions, *Braz. J. Chem. Eng.* 20 (2003) 343–355, <https://doi.org/10.1590/S0104-66322003000400002>.
- [107] P.M. Batista Chagas, A.A. Caetano, A.A. Tireli, P.H. Souza Cesar, A. Duarte Correa, I.R. Guimarães, Use of an environmental pollutant from hexavalent chromium removal as a green catalyst in the Fenton process, *Sci. Rep.* 9 (2019) 12819, <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49196-9>.

Formato de Declaración de Originalidad y Uso de Inteligencia Artificial

Coordinación General de Estudios de Posgrado
Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo



A quien corresponda,

Por este medio, quien abajo firma, bajo protesta de decir verdad, declara lo siguiente:

- Que presenta para revisión de originalidad el manuscrito cuyos detalles se especifican abajo.
- Que todas las fuentes consultadas para la elaboración del manuscrito están debidamente identificadas dentro del cuerpo del texto, e incluidas en la lista de referencias.
- Que, en caso de haber usado un sistema de inteligencia artificial, en cualquier etapa del desarrollo de su trabajo, lo ha especificado en la tabla que se encuentra en este documento.
- Que conoce la normativa de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, en particular los Incisos IX y XII del artículo 85, y los artículos 88 y 101 del Estatuto Universitario de la UMSNH, además del transitorio tercero del Reglamento General para los Estudios de Posgrado de la UMSNH.

Datos del manuscrito que se presenta a revisión		
Programa educativo	Doctorado en Ciencias Químicas	
Título del trabajo	Desarrollo de un catalizador heterogéneo quitosano/cobre (I) y su evaluación en reacciones de acoplamiento C-C y síntesis de BIMs	
	Nombre	Correo electrónico
Autor/es	Estefania Reyes Mercado	0853189c@umich.mx
Director	Janett Betzabe González Campos	betzabe.gonzalez@umich.mx
Codirector	Yliana López Castro	yliana.lopez@umich.mx
Coordinador del programa	Juan Pablo García Merinos	doc.ciencias.quimicas@umich.mx

Uso de Inteligencia Artificial		
Rubro	Uso (sí/no)	Descripción
Asistencia en la redacción	No	

Formato de Declaración de Originalidad y Uso de Inteligencia Artificial

Coordinación General de Estudios de Posgrado
Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo



Uso de Inteligencia Artificial		
Rubro	Uso (sí/no)	Descripción
Traducción al español	No	
Traducción a otra lengua	No	
Revisión y corrección de estilo	No	
Análisis de datos	No	
Búsqueda y organización de información	No	
Formateo de las referencias bibliográficas	Sí	Programa de software libre para la gestión de referencias. Permite la organización y la cita de investigaciones de varios tipos, importando datos desde páginas web visualizadas.
Generación de contenido multimedia	No	
Otro	No	

Datos del solicitante	
Nombre y firma	Estefania Reyes Mercado <i>h.</i>
Lugar y fecha	Morelia Michoacán a 07 de marzo de 2025

Estefanía Reyes Mercado

Desarrollo de un catalizador heterogéneo quitosanocobre (I) y su evaluación en reacciones de acoplam

 Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

Detalles del documento

Identificador de la entrega

trn:oid:::3117:438172347

Fecha de entrega

10 mar 2025, 11:24 a.m. GMT-6

Fecha de descarga

10 mar 2025, 11:29 a.m. GMT-6

Nombre de archivo

Desarrollo de un catalizador heterogéneo quitosanocobre (I) y su evaluación en reacciones de ac....pdf

Tamaño de archivo

6.0 MB

162 Páginas

45,029 Palabras

248,237 Caracteres