



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN  
NICOLÁS DE HIDALGO



INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICO BIOLÓGICAS

TESIS

*Catalizadores de cobre soportados en estructuras de  
quitosano para la obtención de bis(3-indolil)metanos*

PARA OBTENER EL GRADO DE:  
MAESTRA EN CIENCIAS QUÍMICAS

PRESENTA:

Q.F.B. Estefania Reyes Mercado

DIRECTORAS

D.C. Janett Betzabe González Campos  
D.C. Yliana López Castro

Morelia, Michoacán

Agosto 2019

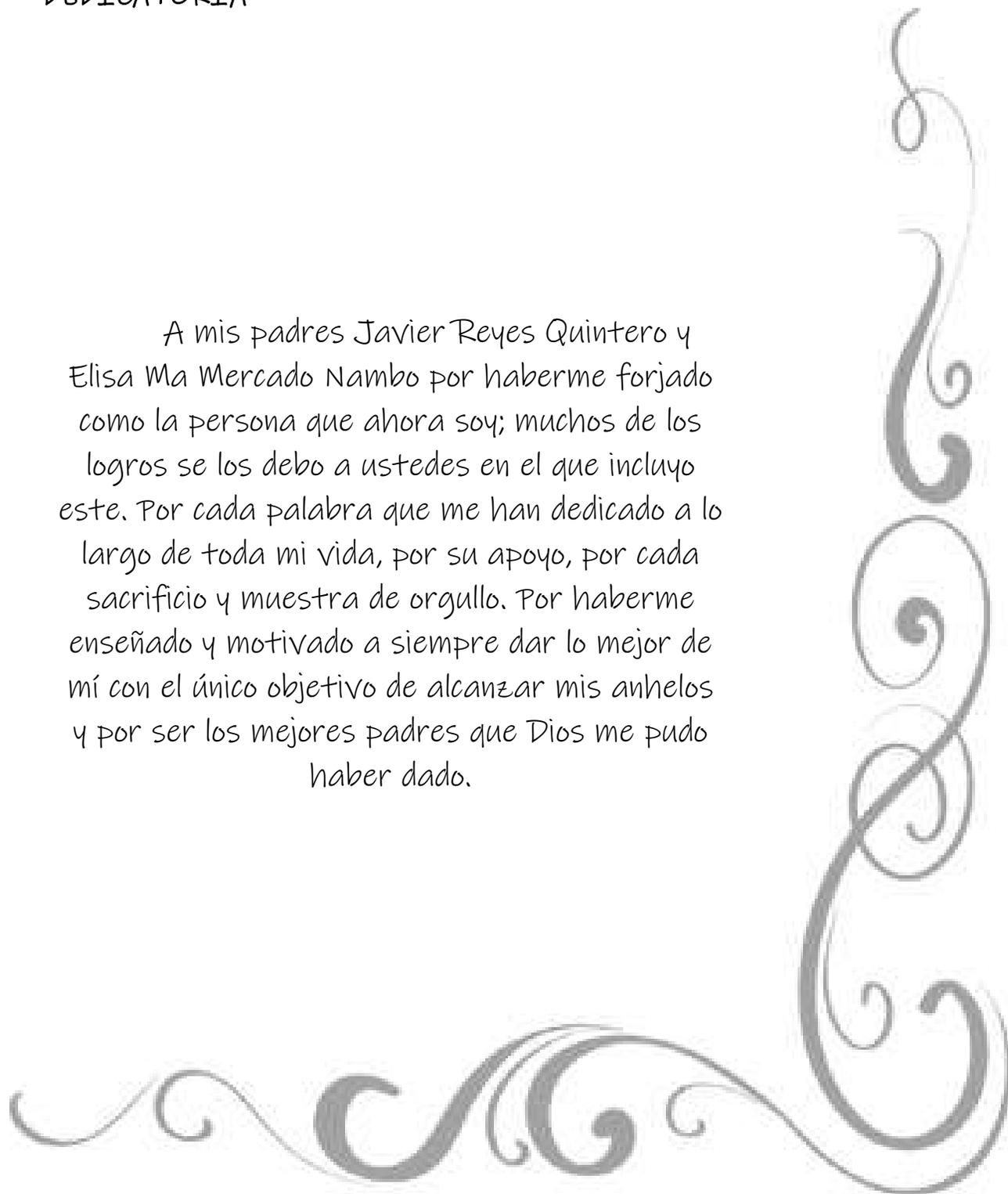


*“No podemos elegir los tiempos en los  
que nos toca vivir, lo único que  
podemos hacer es decidir qué hacer  
con el tiempo que se nos ha dado.”*

J. R. R Tolkien

## DEDICATORIA

A mis padres Javier Reyes Quintero y Elisa Ma Mercado Nambo por haberme forjado como la persona que ahora soy; muchos de los logros se los debo a ustedes en el que incluyo este. Por cada palabra que me han dedicado a lo largo de toda mi vida, por su apoyo, por cada sacrificio y muestra de orgullo. Por haberme enseñado y motivado a siempre dar lo mejor de mí con el único objetivo de alcanzar mis anhelos y por ser los mejores padres que Dios me pudo haber dado.



## AGRADECIMIENTOS

Con la finalidad de no parecer repetitiva en las siguientes líneas se hará abuso de la palabra gracias y agradezco.

Primero; quiero agradecer a mis señores padres, Elisa y Javier; sin ustedes nada de esto hubiera sido posible. Porque constantemente me motivan a hacer lo que me gusta y sin titubear me dan su apoyo incondicional. Esto no es solo mío sino también del trabajo de ambos y espero que se sientan tan orgullosos de mí, como yo de ustedes.

A mis hermanas, Sandra, Karina y Fabiola; quienes han estado conmigo siempre de una u otra manera, por los buenos momentos que hemos compartido: en la playita, en el cine, en la casa o en cualquier lugar, gracias por todo eso. Además, quiero darle las gracias de manera especial a mi hermanita Vale, la que siempre tiene y tendrá una manera de hacerme reír, distraerme y de hacer que los días malos se conviertan en mejores, aunque esté lejos de mí, gracias por convertirte en mi amiga y confidente.

Agradezco de manera muy especial a mi directora de tesis: D.C. J. Betzabe González Campos; por darme la oportunidad nuevamente de formar parte de su grupo de trabajo, por confiar nuevamente en mí para la realización de este proyecto, por seguir haciéndome crecer en muchas maneras, tanto personales como académicas, por siempre tener la disposición y dedicarle el tiempo y esfuerzo necesario para que este trabajo fuera cada vez mejor.

Le doy las gracias a mi codirectora de tesis; D.C. Yliana López Castro: por aceptarme nuevamente para la realización de este proyecto, por la confianza otorgada, por los consejos y observaciones para la realización de esta tesis, así como la atención y la paciencia que ha tenido conmigo.

Agradezco a mis sinodales, D.C. Judit A. Aviña Verduzco, D.C. Manuel Arroyo Albíter y D.Q. Gabriela Rodríguez García, por el tiempo dedicado a la revisión de esta tesis, así como por sus valiosas aportaciones para hacerla un mejor trabajo. Así mismo al D.C. Pedro Navarro Santos, por aceptar formar parte de mi comité de último minuto.

Aprovecho para agradecer al D.Q. Juan Pablo García Merinos, a la D.C. Claudia A. Contreras Celedón, por sus consejos dentro del laboratorio.

A mi grupo de trabajo: José, Ale y Luis por sus consejos dentro y fuera del laboratorio. En especial a Verito, quien me enseñó tantas cosas y le agradezco cada muestra de afecto, confianza y amistad que me brindó.

A mis compañeros de laboratorio: Alex, Cristhian, Rocío, Abel, los que se han convertido en mis amigos, gracias por todo su apoyo, consejos, pláticas y compañía dentro y fuera del laboratorio. Le doy las gracias de manera especial a Juan Antonio, ya que siempre estuvo en la mejor disposición de ayudarme con cualquier duda o instruirme con los procedimientos, por enseñarme a ver que no siempre lo más bonito es lo mejor y siempre tener una excelente actitud a pesar de todo. Es un privilegio coincidir con amigos como ustedes.

A mis compañeritos/amiguitos de generación: Manuel, Mayra, René y Rocío por cada uno de los buenos ratos que pasamos en las clases y fuera de ellas, por el apoyo y su amistad.

Agradezco a todos los demás compañeritos del instituto, Panch, Santiago, Juan, Dona y todos que son muchos y por ello ya no los listo.

Agradezco a mis dos mejores amigos: Ferf y Yow Yow, quienes se han convertido en piezas fundamentales en mi día a día, por soportarme en mis mejores y peores ratos, por hacer mis días y mi vida más feliz desde que los conocí. Por la confianza que me han hecho ver que me tienen y por ser la sabrosura andando.

Con mucho cariño agradezco a Fer, por estar conmigo en todo este tiempo, por confiar en mí, por motivarme a seguir luchando por lo que quiero y por apoyarme cuando siento ahogarme en un vaso con agua.

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

Parte de los resultados de esta investigación fueron presentados en:

El 13° Congreso Estatal de Ciencia, Tecnología e Innovación y el Séptimo Encuentro de Jóvenes Investigadores del Estado de Michoacán celebrado el 18 y 19 de octubre de 2018.

El XL Encuentro Nacional de la AMIDIQ “Retos de la ingeniería química para el desarrollo nacional” celebrado en Santa María Huatulco, Oaxaca del al 10 de mayo de 2019.

## ÍNDICE GENERAL

Contenido	
ÍNDICE DE FIGURAS.....	IV
ÍNDICE DE TABLAS.....	VIII
ÍNDICE DE ESQUEMAS .....	IX
LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS .....	X
FÓRMULAS QUÍMICAS Y ELEMENTOS .....	XII
1. INTRODUCCIÓN .....	3
2. ANTECEDENTES .....	7
2.1.    Química verde .....	7
2.2.    Catálisis.....	9
2.2.1.    Catálisis homogénea.....	10
2.2.2.    Catálisis heterogénea .....	11
2.3.    Catalizadores metálicos .....	11
2.4.    Cobre como catalizador .....	12
2.4.1.    Cobre (II) como catalizador .....	13
2.4.2.    Cobre (I) como catalizador .....	13
2.5.    Inmovilización de catalizadores metálicos.....	14
2.6.    Soportes catalíticos .....	16
2.7.    Polímeros como soportes catalíticos .....	17
2.8.    Quitosano .....	18
2.9.    Bis(indolil)metanos.....	20
3. JUSTIFICACIÓN.....	22
4. HIPÓTESIS .....	23
5. OBJETIVO GENERAL.....	24
5.1.    OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	24
6. MATERIALES Y METODOLOGÍA .....	25
6.1.    Disolventes .....	25
6.2.    Reactivos .....	25
6.3.    Suspensión de CTS.....	25
6.4.    Solución de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ .....	26

6.5.	Solución de ácido ascórbico .....	26
6.6.	Preparación de las hojuelas CTS y $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (CTS-Cu).....	26
6.7.	Preparación de los microcristales de $\text{Cu}_2\text{O}$ en solución acuosa .....	26
6.8.	Preparación de las hojuelas de CTS soportando a los microcristales de $\text{Cu}_2\text{O}$ (CTS-MC)	26
6.9.	Síntesis de BIMs.....	27
6.10.	Espectroscopia de Infrarrojo por Transformada de Fourier (FTIR).....	27
6.11.	Microscopia Electrónica de Barrido por Emisión de Campo (FESEM) .....	27
6.12.	Espectroscopia de absorción UV-Vis.....	27
6.13.	Difracción de Rayos X de Polvos (XRD) .....	28
6.14.	Cromatografía .....	28
6.14.1.	Cromatografía en Capa Fina .....	28
6.14.2.	Cromatografía en Columna.....	28
6.15.	Espectroscopia por Resonancia Magnética Nuclear (RMN) .....	28
7.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	29
7.1.	Obtención de las hojuelas de quitosano con la sal de cobre y su caracterización mediante FTIR .....	29
7.2.	Concentración máxima de $\text{CuSO}_4$ soportada por el CTS.....	30
7.3.	Determinación de la concentración de $\text{CuSO}_4$ en medios de reacción.....	32
7.4.	Análisis de la morfología y dispersión del Cu en las hojuelas de CTS mediante FESEM	34
7.5.	Síntesis de BIMs catalizadas con CTS-Cu.....	36
7.6.	Estandarización de las condiciones de reacción para la síntesis de BIMs .....	38
7.7.	Determinación de la presencia de $\text{CuSO}_4$ en el medio de reacción.....	45
7.8.	Análisis del potencial de recuperación y reúso del catalizador CTS-Cu.....	46
7.9.	Estandarización de las condiciones de reacción para la obtención de estructuras de menor tamaño mediante reducción química .....	49
7.10.	Análisis físico del producto de la reacción de reducción química de $\text{CuSO}_4$ .....	52
7.11.	Análisis de los microcristales mediante difracción de rayos X de polvos (XRD)	60
7.12.	Soporte de los microcristales de $\text{Cu}_2\text{O}$ en hojuelas de CTS .....	61
7.13.	Análisis de la capacidad de retención de los microcristales en las hojuelas de CTS	64

7.14. Análisis de la actividad catalítica de microcristales de Cu <sub>2</sub> O soportados en hojuelas de quitosano (CTS-MC) para la síntesis de BIMs.....	65
7.15. Determinación de la presencia de microcristales de Cu <sub>2</sub> O en los medios de reacción	66
7.16. Análisis del potencial de recuperación y reúso de CTS-MC.....	67
7.17. Análisis de la actividad catalítica del CuSO <sub>4</sub> empleando un soporte poroso .....	69
CONCLUSIONES.....	73
PERSPECTIVAS.....	75
BIBLIOGRAFÍA .....	76
APÉNDICE.....	81

## ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1. Principios de la Química verde.</i>	8
<i>Figura 2. Métodos de inmovilización de metales en soportes sólidos. Adaptado de la referencia [43].</i>	15
<i>Figura 3. Estructura del quitosano.</i>	19
<i>Figura 4. Estructura del quelato de quitosano con cobre.</i>	19
<i>Figura 5. Hojuelas de quitosano soportando a la sal de cobre.</i>	29
<i>Figura 6. a) Espectros FTIR del CTS puro y las hojuelas de CTS conteniendo la sal de cobre. b) Acercamiento de la región de los 1700 cm<sup>-1</sup>.</i>	30
<i>Figura 7. Apariencia de las hojuelas de CTS con altas concentraciones de CuSO<sub>4</sub>.</i>	31
<i>Figura 8. Hojuelas de CTS con las diferentes concentraciones de CuSO<sub>4</sub>.</i>	31
<i>Figura 9. Espectro comparativo de FTIR, a) hojuelas de CTS con las diferentes concentraciones de CuSO<sub>4</sub> b) acercamiento de la región por debajo de los 1700 cm<sup>-1</sup>.</i>	31
<i>Figura 10. Curva de calibración obtenida mediante UV-Vis.</i>	32
<i>Figura 11. Gráfica a partir de la cual se llevó a cabo a obtención de la concentración presente en la disolución acuosa.</i>	33
<i>Figura 12. Comparativos de los espectros obtenidos de los sobrenadantes de las disoluciones.</i>	34
<i>Figura 13. Análisis morfológico del material obtenido en forma de hojuelas mediante FESEM.</i>	35
<i>Figura 14. Análisis mediante FESEM del material CTS-Cu.</i>	35
<i>Figura 15. Espectro de EDS de la muestra de CTS-Cu.</i>	36
<i>Figura 16. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H para el BIM 19.</i>	40
<i>Figura 17. Espectro comparativo obtenido mediante UV-Vis.</i>	46
<i>Figura 18. Imágenes FESEM del catalizador CTS-Cu posterior a la recuperación.</i>	46
<i>Figura 19. Mapeo elemental de Cu realizado mediante FESEM para el catalizador CTS-Cu.</i>	47
<i>Figura 20. Micrografía y mapeo elemental del catalizador CTS-Cu obtenidos posterior a los ciclos de catálisis/recuperación.</i>	48
<i>Figura 21. Monitoreo UV-Vis de la reacción de reducción con ácido ascórbico durante 24 h.</i>	49
<i>Figura 22. Espectro comparativo UV-Vis del material obtenido en disolución acuosa y en solución de CTS.</i>	50
<i>Figura 23. Espectro comparativo UV-Vis del material obtenido en disolución acuosa y en PVA.</i>	51
<i>Figura 24. Espectros comparativos UV-Vis de los productos obtenidos a partir de la reducción de la sal a concentraciones, transcurridas 12 h de reacción.</i>	51
<i>Figura 25. Producto obtenido mediante reducción de CuSO<sub>4</sub>•5H<sub>2</sub>O a diferentes concentraciones.</i>	52

Figura 26. Micrografías FESEM para el material obtenido a partir de la reducción de la sal precursora a una concentración 0.05 M.....	52
Figura 27. Micrografías FESEM del producto obtenido a partir de una concentración de la sal precursora de 0.1 M. ....	53
Figura 28. Imágenes FESEM para el material obtenido de una concentración de 0.2M de la sal precursora. ....	53
Figura 29. Productos obtenidos a partir de una concentración 0.2 M de la sal precursora a: a) 100 °C y b) 120 °C. ....	54
Figura 30. Producto obtenido a partir de la reducción de la solución 0.2 M de $\text{CuSO}_4$ a 100°C. ....	54
Figura 31. Esquema de las transformaciones de las partículas en diferentes agrupaciones y direcciones (tomado de [73])......	55
Figura 32. Imágenes de FESEM a mayor magnificación de la morfología de microcristales $\text{Cu}_2\text{O}$ con estructura alargada. ....	56
Figura 33. Ejemplificación del proceso de arreglo de cubos y octaedros hacia la estructura de un microcristal alargado o nanowire.....	56
Figura 34. Producto obtenido a partir de la reducción de la solución 0.2 M de $\text{CuSO}_4$ a 120 °C.....	57
Figura 35. Materiales obtenidos. a) pH = 9 a 80° C. b) pH = 6 a 80° C. c) pH = 6 a 100° C...	57
Figura 36. Microfotografías obtenidas a pH = 6.....	58
Figura 37. Microfotografías obtenidas a partir de una solución con un pH = 9.....	58
Figura 38. Microfotografías obtenidas empleando de una temperatura de 100° C y pH = 6. ....	59
Figura 39. Reacción variando la concentración de la sal de cobre, donde no se observa cambio que evidencie la reducción de la sal.....	59
Figura 40. Difractograma XRD los polvos obtenidos a partir de la reducción de $\text{CuSO}_4$ 0.2M a 80 °C.....	60
Figura 41. Difractograma XRD los polvos obtenidos a partir de la reducción de $\text{CuSO}_4$ 0.2M a 100 °C.....	61
Figura 42. a) hojuelas de CTS puro y b) hojuelas de CTS soportando microcristales de $\text{Cu}_2\text{O}$ . ....	62
Figura 43. Imágenes en FESEM a) hojuelas de CTS, b) hojuelas de CTS soportando microcristales de $\text{Cu}_2\text{O}$ .....	62
Figura 44. Imágenes FESEM del mapeo elemental de Cu en el soporte de CTS-MC. ....	63
Figura 45. Difractograma de XRD del CTS soportando a los microcristales de $\text{Cu}_2\text{O}$ . ....	63
Figura 46. Espectro comparativo UV-Vis para la determinación de la capacidad de retención $\text{Cu}_2\text{O}$ en las hojuelas de CTS.....	64
Figura 47. Espectro comparativo obtenido mediante UV-Vis para el empleo de CTS-MC...	66
Figura 48. Imagen FESEM y mapeo elemental de Cu para CTS-MC posterior a su recuperación del medio de reacción.....	67

Figura 49. Micrografías FESEM del catalizador CTS-MC posterior a los 5 ciclos de catálisis/recuperación.....	68
Figura 50. Análisis EDS y mapeo elemental de Cu para el material CTS-MC posterior a los ciclos catalíticos.....	69
Figura 51. Micrografías de los materiales porosos soportando la sal de cobre a) Morfología de la superficie del material, b) Mapeo elemental de cobre. (Micrografías tomadas del proyecto de doctorado Delgado-Rangel [80]).....	70
Figura 52. Material poroso soportando a la sal metálica empleado como catalizador en síntesis de BIM, a) antes de su empleo como catalizador, b) posterior a la recuperación del medio de reacción.....	70
Figura 53. Imágenes FESEM del material poroso a) antes y b) después de su recuperación del medio de reacción.....	71
Figura 54. Mapeo elemental de Cu y análisis EDS para el material poroso con la sal de cobre. ....	71
Figura 55. Espectro de RMN $^1\text{H}$ del compuesto <b>19</b> a 400 MHz en $\text{CDCl}_3$ .....	81
Figura 56. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>19</b> a 100 MHz en $\text{CDCl}_3$ .....	81
Figura 57. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>20</b> a 400 MHz en $\text{CDCl}_3$ .....	82
Figura 58. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>20</b> a 100 MHz en $\text{CDCl}_3$ .....	82
Figura 59. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>21</b> a 400 MHz en $\text{CDCl}_3$ .....	83
Figura 60. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>21</b> a 100 MHz en $\text{CDCl}_3$ .....	83
Figura 61. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>22</b> a 400 MHz en $\text{CDCl}_3$ .....	84
Figura 62. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>22</b> a 100 MHz en $\text{CDCl}_3$ .....	84
Figura 63. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>23</b> a 400 MHz en $\text{CDCl}_3$ .....	85
Figura 64. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>23</b> a 100 MHz en $\text{CDCl}_3$ .....	85
Figura 65. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>24</b> a 400 MHz en $\text{CDCl}_3$ .....	86
Figura 66. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>24</b> a 100 MHz en $\text{CDCl}_3$ .....	86
Figura 67. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>25</b> a 400 MHz en $\text{CDCl}_3$ .....	87
Figura 68. Espectro TOCSY del compuesto <b>25</b> en $\text{CDCl}_3$ .....	87
Figura 69. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>25</b> a 100 MHz en $\text{CDCl}_3$ .....	88
Figura 70. Espectro HETCOR para <b>25</b> en $\text{CDCl}_3$ .....	88
Figura 71. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>26</b> a 400 MHz en $\text{CDCl}_3$ .....	89
Figura 72. Espectro COSY del compuesto <b>26</b> en $\text{CDCl}_3$ .....	89
Figura 73. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>26</b> a 100 MHz en $\text{CDCl}_3$ .....	90
Figura 74. Espectro HETCOR para <b>26</b> en $\text{CDCl}_3$ .....	90
Figura 75. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>27</b> a 400 MHz en $\text{CDCl}_3$ .....	91
Figura 76. Espectro COSY del compuesto <b>27</b> en $\text{CDCl}_3$ .....	91
Figura 77. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>27</b> a 100 MHz en $\text{CDCl}_3$ .....	92
Figura 78. Espectro HETCOR para <b>27</b> en $\text{CDCl}_3$ .....	92
Figura 79. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ del compuesto <b>28</b> a 400 MHz en $\text{CDCl}_3$ .....	93
Figura 80. Espectro COSY del compuesto <b>28</b> en $\text{CDCl}_3$ .....	93
Figura 81. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>28</b> a 100 MHz en $\text{CDCl}_3$ .....	94

Figura 82. Espectro HETCOR para <b>29</b> en $CDCl_3$ .....	94
Figura 83. Espectro de RMN de $^1H$ del compuesto <b>29</b> a 400 MHz en $CDCl_3$ .....	95
Figura 84. Espectro COSY del compuesto <b>29</b> en $CDCl_3$ .....	95
Figura 85. Espectro de RMN de $^{13}C$ del compuesto <b>29</b> a 100 MHz en $CDCl_3$ .....	96
Figura 86. Espectro HETCOR para <b>29</b> en $CDCl_3$ .....	96
Figura 87. Espectro de RMN de $^1H$ del compuesto <b>30</b> a 400 MHz en $CDCl_3$ .....	97
Figura 88. Espectro COSY del compuesto <b>30</b> en $CDCl_3$ .....	97
Figura 89. Espectro de RMN de $^{13}C$ del compuesto <b>30</b> a 100 MHz en $CDCl_3$ .....	98
Figura 90. Espectro HETCOR para <b>30</b> en $CDCl_3$ .....	98
Figura 91. Espectro de RMN de $^1H$ del compuesto <b>31</b> a 400 MHz en $CDCl_3$ .....	99
Figura 92. Espectro COSY del compuesto <b>31</b> en $CDCl_3$ .....	99
Figura 93. Espectro de RMN de $^{13}C$ del compuesto <b>31</b> a 100 MHz en $CDCl_3$ .....	100
Figura 94. Espectro HETCOR para <b>31</b> en $CDCl_3$ .....	100
Figura 95. Espectro de RMN de $^1H$ del compuesto <b>32</b> a 400 MHz en $CDCl_3$ .....	101
Figura 96. Espectro COSY del compuesto <b>32</b> en $CDCl_3$ .....	101
Figura 97. Espectro de RMN de $^1H$ del compuesto <b>33</b> a 400 MHz en $CDCl_3$ .....	102
Figura 98. Espectro de RMN de $^1H$ del compuesto <b>34</b> a 400 MHz en $CDCl_3$ .....	102

## ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1. Concentraciones de la sal de cobre en el CTS. ....</i>	<i>30</i>
<i>Tabla 2. Sustratos carbonílicos ensayados para la obtención de BIMs.....</i>	<i>37</i>
<i>Tabla 3. Condiciones de reacción ensayadas utilizando las hojuelas de CTS conteniendo la sal metálica al 5 % p/p. ....</i>	<i>38</i>
<i>Tabla 4. Condiciones de reacción ensayadas utilizando las hojuelas de CTS al 19.5 % p/p de la sal de cobre y variando disolventes. ....</i>	<i>40</i>
<i>Tabla 5. Rendimientos obtenidos para los BIMs <b>19-25</b> utilizando hojuelas CTS-Cu 19.5 % p/p como catalizador. ....</i>	<i>41</i>
<i>Tabla 6. Rendimientos obtenidos para los BIMs <b>26-32</b> utilizando hojuelas CTS-Cu 19.5 % p/p como catalizador. ....</i>	<i>43</i>
<i>Tabla 7. Resultados del análisis del potencial de recuperación y reúso de CTS-Cu.....</i>	<i>48</i>
<i>Tabla 8. Obtención de los BIMs catalizados por CTS-Cu y CTS-MC empleando diferentes sustratos carbonílicos. ....</i>	<i>65</i>
<i>Tabla 9. Resultados del análisis del potencial de recuperación y reúso de CTS-MC. ....</i>	<i>68</i>

## ÍNDICE DE ESQUEMAS

<i>Esquema 1. Reacción general de la catálisis del cobre en la N-arilación de aminas.....</i>	<i>12</i>
<i>Esquema 2. Reacción general de la catálisis de Cu(II) para la obtención de cetonas. ....</i>	<i>13</i>
<i>Esquema 3. Catálisis del CuCl de la oxidación aeróbica de aminas a iminas. ....</i>	<i>14</i>
<i>Esquema 4. Reacción general para la obtención de BIMs.....</i>	<i>37</i>
<i>Esquema 5. Condiciones para la obtención del BIM 19 en presencia de CTS-Cu 5%.....</i>	<i>38</i>
<i>Esquema 6. Condiciones de reacción para la síntesis de BIM 19 empleando las hojuelas de CTS con 19.5 % peso de CuSO<sub>4</sub>.....</i>	<i>39</i>
<i>Esquema 7. Síntesis de los BIM 33 y 34 empleando el sustrato sililado.....</i>	<i>44</i>
<i>Esquema 8. Propuesta mecanística de la obtención de BIMs empleando el catalizador obtenido.....</i>	<i>45</i>
<i>Esquema 9. Reacción para la obtención del BIM 20 para la evaluación del potencial de recuperación y reutilización de CTS-Cu.....</i>	<i>47</i>
<i>Esquema 10. Reacción para la obtención del BIM 20 para la evaluación del potencial de recuperación y reutilización de CTS-MC. ....</i>	<i>67</i>

## LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

%	Porcentaje
[Cu(3,4-tmtppa)](MeSO <sub>4</sub> ) <sub>4</sub>	Sulfato de metilo de cobre (II) de N, N', N'', N'''-Tetramiltetra-2,3-piridinoporfirazinato.
°	Grados
°C	Grados Celsius
µm	Micrómetros
Abs	Absorbancia
Abs max	Absorbancia máxima
AcOEt	Acetato de etilo
Ar	Arilo
ATR	Reflexión Total Atenuada
BIM	Bis(indolil)metanos
cat	catalizador
CCF	Cromatografía en Capa Fina
cm	Centímetros
cm <sup>-1</sup>	Número de onda
CTS	Quitosano
CTS-Cu	Quitosano soportando a la sal de cobre
CTS-MC	Quitosano soportando a los microcristales
DCM	Diclorometano
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
J	Constante de acoplamiento
keV	Kilo electronvolts
M	Molar
max	Máxima
MC	Microcristales
mg	Miligramos
MHz	Mega Hertz
min	Minutos
mL	Mililitros
mm	Milímetros
NR	No reacción
nm	Nanómetros

NPs	Nanopartículas
OMe	Metoxilo
p/p	Relación peso/peso
p/v	Relación peso/volumen
pH	Potencial de Hidrógeno
ppm	Partes por millón
PVA	Alcohol Polivinílico
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
s/d	Sin disolvente
TMS	Tetrametilsilano
U.M.S.N.H.	Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo
UV-Vis	Ultravioleta visible
XRD	Difracción de Rayos X de Polvos
$\delta$	Desplazamiento químico

## FÓRMULAS QUÍMICAS Y ELEMENTOS

$\text{Al}_2\text{O}_3$	Óxido de aluminio
C	Carbono
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$	Tolueno
C-C	Enlace Carbono-Carbono
$\text{CDCl}_3$	Cloroformo Deuterado
C-H	Enlace Carbono-Hidrógeno
$\text{CH}_3\text{OH}$	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
$\text{Cu}_2\text{O}$	Óxido de cobre (I)
CuBr	Bromuro de cobre (I)
CuCl	Cloruro de cobre (I)
$\text{CuCl}_2$	Cloruro de cobre (II)
CuI	Yoduro de cobre (I)
CuO	Óxido de cobre (II)
$\text{CuSO}_4$	Sulfato de cobre (II)
$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	Sulfato de cobre (II) pentahidratado
$\text{Ga}_2\text{O}_3$	Óxido de galio
H	Hidrógeno
$\text{H}_2\text{O}$	Agua
N	Nitrógeno
NaOH	Hidróxido de sodio
N-H	Enlace Nitrógeno-Hidrógeno
$\text{NH}_2$	Amino
$\text{NiCl}_2$	Cloruro de níquel (II)
O	Oxígeno
OH	Hidroxilo
$\text{PdCl}_2$	Cloruro de paladio (II)
S	Azufre
$\text{SiO}_2$	Óxido de silicio (IV)
$\text{ZnCl}_2$	Cloruro de zinc
$\text{ZnSO}_4$	Sulfato de zinc

## ABSTRACT

Green chemistry focuses on the designing of products and processes that minimize or eliminate the use and generation of hazardous substances, within its objectives, is to avoid the generation of chemical wastes coming from conventional synthetic methods.

One of the strategies to circumvent the production of chemical waste pollutants is to use catalysts. Catalysts are species that can be included in a chemical process to modify the reaction speed without being consumed in the process, once the reaction is finished, the catalysts keep their structure and chemical composition hence theoretically they can be reused. Nevertheless, in practice their recovery and reuse is still a difficult challenge to meet.

Particularly, the case of copper which is a versatile metal successfully used as a catalyst in numerous chemical reactions, since it can favor different types of reactions depending on its oxidation state; besides being an excellent conductor of electricity it is cheaper than other metals with catalytic activity. However, the use of copper is undesirable due to difficulty of recovering it from reaction media, which generates toxic waste.

An alternative to this end is its immobilization in a catalyst support. Catalyst supports are substances with low activity in the chemical reaction with high surface and facilitates the recovery and reutilization of the catalysts. Chitosan is a biopolymer that offers unique characteristics for this purpose since it is low cost, inert, and has functional groups that allow the interaction and immobilization of metals through the chelation mechanism; likewise, it is easily processable to obtain materials with diverse structures and scales favorable to be used as supports.

Based on the above, this thesis work presents the production of a heterogeneous catalyst through the immobilization of  $\text{CuSO}_4$  salt and  $\text{Cu}_2\text{O}$  microcrystals on chitosan, and the evaluation of their catalytic activity in synthesis of BIMs, analyzing the oxidation state of copper, as well as the structure and morphology of the catalyst.

The generated structure facilitates the recovery and reutilization of the catalyst, being able to use it up to 5 cycles of catalysis/recovery keeping their catalytic activity. This way, this methodology contributes to the development of ecofriendly techniques with higher exploitation of components and better yields in the synthesis of BIMs, which are compounds of great interest due to their antibacterial, antitumor, antifungal and anti-inflammatory activity.

## RESUMEN

La química verde se enfoca en el diseño de productos y procesos que minimicen o eliminen el uso y generación de sustancias contaminantes, y dentro de sus objetivos, evitar la generación de desechos provenientes de los métodos sintéticos convencionales.

Una de las estrategias para evitar la producción de desechos de esta naturaleza es emplear catalizadores. Los catalizadores son especies que pueden ser incluidas en un proceso químico para modificar la velocidad de la reacción sin ser consumidas en el proceso, al finalizar conservan su estructura y composición química por lo que teóricamente pueden ser reutilizadas. Sin embargo, en la práctica su recuperación y reutilización sigue siendo un reto difícil de conseguir.

Particularmente, en el caso del cobre que es un metal versátil empleado exitosamente como catalizador en una gran cantidad de reacciones químicas ya que puede favorecer diferentes tipos de reacciones dependiendo de su estado de oxidación; además de tener un bajo costo y ser un excelente conductor de electricidad, comparado con otros metales con actividad catalítica. No obstante, su empleo es poco deseable debido a la dificultad de su recuperación de los medios de reacción, lo que genera residuos tóxicos.

Una alternativa para solucionar este problema es inmovilizarlo en un soporte catalítico sólido. Los soportes catalíticos son sustancias poco activas en la reacción, de gran área superficial y que facilitan la recuperación y reutilización de los catalizadores. El quitosano es un biopolímero que ofrece características únicas para este fin ya que es inerte, de bajo costo y presenta grupos funcionales que permiten la interacción e inmovilización de metales mediante el mecanismo de quelación, además de ser fácilmente procesable para la obtención de materiales con diferentes estructuras y escalas favorables para su uso como soportes.

Tomando como base lo anterior, este trabajo de tesis presenta la generación de catalizadores heterogéneos obtenidos mediante la inmovilización de  $\text{CuSO}_4$  y microcristales de  $\text{Cu}_2\text{O}$  en quitosano, y la evaluación de su actividad catalítica en la síntesis de BIMs analizando la influencia de los estados de oxidación del cobre, de la estructura y morfología del catalizador.

La estructura generada facilita su recuperación y reutilización, lo que hace posible su uso en hasta 5 ciclos de catálisis/recuperación manteniendo su actividad catalítica. De esta manera se contribuye al desarrollo de metodologías más amigables con el medio ambiente con un mayor aprovechamiento de los componentes y mayores rendimientos en la síntesis de BIMs, los cuales son compuestos de gran interés debido a su actividad antibacteriana antitumoral, antimicótica y antiinflamatoria.

**Palabras Clave:** Soportes, Metales, bis(3-indolil)metanos, Síntesis, Química verde

## 1. INTRODUCCIÓN

La química verde implica el desarrollo de metodologías que permitan prevenir la contaminación, promueve el diseño de productos o procesos químicos que reduzcan o eliminen la producción de sustancias peligrosas o contaminantes así como la obtención de productos sostenibles y respetuosos con el medio ambiente a través de la optimización de procesos, el uso de reactivos y solventes menos contaminantes, y la reutilización de productos, además de propiciar el empleo de nuevos materiales y procesos eficientes respecto al uso de materias primas y energía, así como de nuevas metodologías de trabajo.

En este contexto, la catálisis ha ganado importancia en una gran diversidad de protocolos debido que están involucrados en la obtención de una gran variedad de productos como lo son medicamentos, polímeros, pinturas, entre otros, que sin el empleo de catalizadores no sería posible su producción. Las características que se buscan en el diseño de nuevos catalizadores son que cumplan de manera eficaz con la catálisis y que además sean más económicos y sostenibles.

Particularmente, los catalizadores metálicos se emplean en las industrias de refinación de petróleo, automotriz, petroquímica y química fina [1]. Dentro de los metales más utilizados con esta finalidad se encuentran los pertenecientes a los grupos 10 y 11 de la tabla periódica, debido a su dureza, elevado punto de fusión y exhiben alta conductividad eléctrica.

Dentro de los catalizadores metálicos se encuentra el cobre; utilizado exitosamente como catalizador en síntesis orgánica conduciendo a procedimientos químicos más efectivos [2]. Un metal de transición que se caracteriza por su bajo costo y alta conductividad eléctrica. De amplio interés han sido también los óxidos de cobre, y en años recientes los materiales basados en cobre con tamaños y estructuras definidas por sus potenciales aplicaciones catalíticas, ópticas, magnéticas y electrónicas [3]. Además, el cobre es un metal versátil ya que permite su empleo como catalizador de reacciones específicas de acuerdo al número de oxidación en el cual se presenta.

Recientemente se han descrito metodologías con el empleo de diferentes sales de cobre como catalizadores con buenos resultados, como por ejemplo el empleo de  $\text{CuI}$  como catalizador eficiente en la amidación de haluros de arilo [2], la catálisis eficiente llevada a cabo por cobre y carbeno de una hidrobromación de cetonas y aldehídos [4]. Dentro de estas metodologías destacamos el empleo de cobre como catalizador eficiente para la síntesis de bis(indolil)alcanos [5] y de manera específica resaltamos el empleo de  $\text{CuSO}_4$  ya que es una sal accesible económicamente y un catalizador altamente efectivo en reacciones de obtención de BIMs [6].

Adicionalmente, los materiales a base de  $\text{Cu}_2\text{O}$  son atractivos dado que su estructura basada en microcristales cuenta con varias geometrías, tales como cubos, octaedros, cuboctaedros, partículas esféricas, cables, entre otros [7]; y tienen un gran potencial de

aplicación como fotocatalizadores [8], sin embargo, su empleo como catalizadores dentro de síntesis orgánica es un campo que se encuentra poco estudiado. Por otro lado, se ha estudiado la actividad catalítica de estos materiales en aleaciones con otros metales tales como el oro en forma de nanopartículas, en donde su potencial catalítico se atribuye a la porosidad generada por las nanopartículas de oro [7]. Este tipo de estructuras son sintetizadas bajo condiciones de reacción drásticas, empleando altas temperaturas y presiones controladas [9], mediante procesos sonoquímicos [3] o con el uso de agentes reductores muy fuertes [10], por lo que el generar una metodología que permita una síntesis más fácil y eficaz es de vital importancia dada su amplia actividad catalítica [3, 9, 10].

Aun cuando el empleo de este tipo de materiales conduce a sistemas más efectivos, estos pueden resultar contaminantes y tóxicos debido a su difícil recuperación. Como solución a esta problemática, surge como alternativa su inmovilización en un soporte catalítico sólido, lo que evita la generación de residuos debido a que se favorece su recuperación de los medios de reacción además de abrir la posibilidad de poder reutilizarlos. Un soporte catalítico es una sustancia poco activa en la reacción de gran superficie específica y porosidad; teniendo como principales objetivos aumentar el área superficial expuesta de los catalizadores y facilitar su recuperación. Se ha descrito el empleo de diferentes soportes para la inmovilización de óxidos de cobre y otros metales entre los que se encuentran el  $\text{Ga}_2\text{O}_3$ ,  $\text{SiO}_2$ , y  $\text{Al}_2\text{O}_3$  [11]. Sin embargo, los materiales de esta naturaleza pueden oxidar otros compuestos, disminuir la actividad o selectividad catalítica en diferentes condiciones de reacción y generar especies tóxicas cuando son sometidos a altas temperaturas [12].

Dado que la química verde promueve la utilización de materias primas renovables, destacan los polímeros para ser empleados como soportes catalíticos, ya que ofrecen características únicas para este fin; son inertes, de bajo costo y gran homogeneidad química, además, presentan la ventaja de poseer grupos funcionales distribuidos al azar a lo largo de su cadena lo que hace posible el anclaje covalente de otras especies a su estructura. Asimismo, permiten la obtención de un soporte de fácil manejo, y debido a su versatilidad, pueden obtenerse soportes con diferentes formas estructurales a diferentes escalas. Esto último es de gran importancia en catálisis, debido a que se ha reportado que los soportes con estructuras micro o nanométricas favorecen las características de los materiales con actividad catalítica, ya que al llevarlos a estas dimensiones se aumenta su relación área superficial/volumen y su porosidad, y de esta manera se potencia su actividad catalítica [13].

Uno de los polímeros más atractivos para ser empleado como soporte es el quitosano (CTS), un polisacárido obtenido mediante la desacetilación de la quitina, la cual es uno de los biopolímeros más abundantes en la naturaleza, extraído de los exoesqueletos de artrópodos como crustáceos e insectos. El CTS ha sido ampliamente estudiado por su carácter no tóxico, biocompatible, biodegradable y bioadhesivo. Puede procesarse fácilmente en varias formas estructurales para diversas aplicaciones, en las que se incluyen hojuelas, esponjas, fibras, microesferas e hidrogeles [14]. Aunado a esto, el CTS es un excelente agente quelante, debido

a la interacción de sus grupos funcionales amino ( $\text{NH}_2$ ) e hidroxilo ( $\text{OH}$ ) con metales [15]; esta característica hace mucho más atractivo a este polímero para ser empleado como soporte de especies metálicas con actividad catalítica.

La inmovilización de catalizadores metálicos de cobre en un soporte polimérico basado en quitosano es altamente viable dadas sus características fisicoquímicas, lo que resulta en la generación de un catalizador heterogéneo adecuado para facilitar la recuperación del metal, con la posibilidad de disminuir la cantidad de residuos generados como subproductos de las reacciones, y abriendo la posibilidad de su re-uso en varios ciclos de reacción.

Existe un gran número de reacciones en las cuales es posible analizar el potencial catalítico de este catalizador heterogéneo basado en diferentes especies de cobre y quitosano; dado que la actividad catalítica del cobre se ha descrito para diversas reacciones. Además, se ha descrito que el estado de oxidación de dicho metal puede favorecer específicamente la catálisis de ciertas reacciones. El cobre con número de oxidación (II) participa como catalizador en interconversiones de óxidos de nitrógeno [12] y como electrocatalizador en la oxidación del agua [16]. Especies de cobre (I) en la eficiente hidrobioración de cetonas y aldehídos [4], fotocicloadiciones [17] y la hidroindolación de alquinos terminales para la síntesis regioselectiva de bis(indolil)alcanos [5].

Particularmente, estas últimas moléculas resultan de gran interés en síntesis química debido a que son intermediarios para la obtención de una gran cantidad de productos naturales y fármacos. Los bis(indolil)metanos (BIMs) exhiben diversas actividades biológicas como antitumorales, antimicrobianos, anticancerígenos y antibacteriales, además de ser empleados como sensores colorimétricos [18]. Para su síntesis se ha descrito el empleo de catalizadores metálicos como el aluminio [19], bismuto [20], zirconio [21], hierro [22], y paladio-plata [18], entre otros, bajo medios altamente básicos [23], y recientemente se ha reportado el uso de organocatalizadores [24]. Estas metodologías conllevan rigurosas condiciones de reacción, además de que generalmente los metales se encuentran dispersos en los medios de reacción, lo que hace muy difícil su recuperación, generando en consecuencia residuos contaminantes. Esto lleva a la necesidad de diseñar metodologías que involucren condiciones suaves de reacción, así como al diseño de catalizadores heterogéneos eficientes de fácil recuperación y que además puedan ser reutilizables.

Tomando como base lo descrito anteriormente, el presente proyecto de tesis presenta la obtención de catalizadores heterogéneos generados mediante la inmovilización de  $\text{CuSO}_4$  y microcristales de  $\text{Cu}_2\text{O}$  en un soporte sólido de CTS, tomando como ventaja la actividad quelante del biopolímero. El empleo de diferentes especies de cobre permite explorar la influencia de las morfologías de los catalizadores obtenidos sobre su actividad catalítica, al igual que el uso de CTS en forma de hojuelas y estructuras nanométricas.

Se determina la máxima cantidad de  $\text{CuSO}_4$  y microcristales de  $\text{Cu}_2\text{O}$  que pueden ser soportados por el CTS, así como su capacidad de retención en el soporte. La actividad catalítica,

facilidad de recuperación y potencial de reuso en varios ciclos de reacción de estos catalizadores son analizados en reacciones de obtención de BIMs variando los sustratos carbonílicos.

## 2. ANTECEDENTES

### 2.1. Química verde

Actualmente se buscan metodologías que conlleven a sistemas que ofrezcan un mayor aprovechamiento de las materias primas y de energía, que produzcan menos emisión de contaminantes permitiendo el mayor aprovechamiento de los recursos renovables, así como una menor dependencia de recursos no renovables, que sean productos tan eficaces como sus análogos convencionales, que sean más duraderos, menos tóxicos, fácilmente reciclables y biodegradables al final de su vida útil [25]. La relación entre el cuidado del ambiente y la eficiencia de un producto son temas que siguen siendo un reto, por lo que se ha buscado alternativas que apliquen estrategias nuevas integrando aspectos medioambientales, éticos y económicos.

Con estas problemáticas y la intención de remediarlas, surge la Química verde, definida como *“El diseño de productos y procesos que reduzcan o eliminen el uso y generación de sustancias peligrosas”*. Se formuló desde la década de los 90's y a partir de entonces se diseñó una gran cantidad de programas e iniciativas acorde a sus 12 principios (Figura 1), los cuales fueron introducidos por Paul Anastas en 1998 y son consideradas reglas para ayudar a lograr el objetivo de la sostenibilidad, llevando a cabo una planificación cuidadosa de la síntesis química con la finalidad de reducir consecuencias adversas [26]. Uno de los aspectos importantes de la Química verde es el concepto de diseño que incluye innovación, planificación y efectucción.

La Química verde promueve y acepta la sustentabilidad desde el nivel molecular, ya que esto puede aplicarse en áreas tan diversas como la aeroespacial, automovilística, cosmética, electrónica, farmacéutica, agricultura entre otras, desarrollando para ellas metodologías nuevas y económicamente competitivas. Ha tenido un gran impacto ya que no sólo busca un bien aislado, sino que repercute en la educación, medio ambiente y en la vida en general [26].



Figura 1. Principios de la Química verde.

Los doce principios mostrados en la figura 1, son criterios de diseño hacia metodologías sostenibles, con la construcción de productos químicos más seguros y transformaciones químicas más eficaces. Los productos diseñados deben de ser económicamente rentables, por ejemplo, aumentando sus ciclos de vida sin causar efectos adversos para humanos o para el medio ambiente.

Dentro de los doce principios de la Química verde y para los fines que conciernen en el presente trabajo, se pueden destacar:

1. La economización de átomos: Los métodos sintéticos deben diseñarse para maximizar la incorporación de todos los materiales utilizados en el proceso.
2. El diseño de productos más seguros: Los productos deben diseñarse para preservar la eficiencia de la función y reducir la toxicidad.
3. El uso de materias primas renovables: una materia prima debe de ser renovable en lugar de agotarse siempre que sea técnica y económicamente posible.
4. La catálisis: Los reactivos catalíticos (lo más selectivos posibles) son superiores a los reactivos estequiométricos [26].

Un diseño cuidadoso de materiales creados para un determinado fin reducirá o eliminará los peligros intrínsecos dentro de los productos y procesos químicos. Es por ello que la catálisis

resulta un importante principio de la Química verde para impulsar la prevención de la generación de contaminantes desde un nivel molecular, así mismo abre nuevas puertas hacia la producción o diseño de nuevas metodologías o sustancias que sean sostenibles.

## 2.2. Catálisis

La búsqueda de alternativas para crear una ciencia química que busque la práctica de procesos amigables con el medio ambiente y que sean económicamente redituables sigue siendo un gran reto, y la catálisis desempeña un papel clave para cumplir con estos objetivos.

El reciente interés de la Química verde ha planteado un nuevo reto para la síntesis química ya que se deben encontrar nuevas metodologías que reduzcan la emisión de disolventes orgánicos volátiles y el uso de productos químicos tóxicos peligrosos, además de que mejoren la selectividad, reduzcan el tiempo de reacción y faciliten la separación y purificación de productos en comparación con los métodos convencionales.

Ya que en muchos de los casos la generación de residuos está relacionada con la cantidad excesiva del uso de materias primas, la catálisis promueve la eficiencia de una reacción disminuyendo la energía requerida por los reactivos sustituyendo esto por el empleo de un catalizador. Facilitar la separación de los materiales de la mezcla de reacción final, incluyendo la recuperación eficiente y en el mejor de los casos la reutilización del catalizador conduce a sistemas más efectivos involucrando el uso de una menor cantidad de materias primas, y en consecuencia la disminución en la generación de residuos.

De acuerdo a la IUPAC, la *catálisis*, es el fenómeno en que un componente que no participa en la estequiometría (el catalizador) modifica la velocidad de una reacción química sin ser consumido en el proceso. Por esta definición, se asume que el catalizador se mantiene inalterado y, por tanto, podría volver a ser usado en una nueva reacción, sin embargo, esta afirmación es muy difícil de conseguir en la práctica.

La catálisis se encuentra presente en innumerables protocolos químicos, desde laboratorios de investigación académica hasta la industria química para la generación de una gran variedad de productos, por ejemplo, medicamentos, productos químicos finos, polímeros, fibras, combustibles, pinturas, lubricantes, etc. Estos compuestos activos median el mecanismo de reacción por el cual se producen transformaciones químicas permitiendo la obtención de los materiales deseados. Estos protocolos o metodologías pueden hacer más económicos, verdes y sostenibles con el diseño y uso de catalizadores.

El cambio de las metodologías estequiométricas por procesos catalíticos se percibe como una forma importante de mejorar la eficiencia de una reacción, reduciendo la entrada de energía requerida y la cantidad de reactivos, posiblemente logrando una mayor selectividad

del producto y con la posibilidad de abrir la puerta a reacciones químicas innovadoras y no convencionales, lo que puede dar soluciones a desafíos tradicionales [26].

Como se ha mencionado, el uso de catalizadores puede ser necesario para completar una reacción y eliminar la necesidad de reactivos estequiométricos disminuyendo la cantidad de materia prima necesaria, y como consecuencia disminuyendo la formación de residuos. Más allá de mejorar la eficiencia de las reacciones, la catálisis puede conseguir que algunas reacciones desfavorables se realicen [27]. Dentro de la catálisis se encuentra una clasificación clásica la cual se enuncia de manera específica en la siguiente sección.

### 2.2.1. Catálisis homogénea

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

Los catalizadores homogéneos tienen una serie de ventajas en las que se incluyen altas selectividades, mejores rendimientos y fácil optimización de sistemas catalíticos. Son ampliamente utilizados, pero la dificultad de su separación del producto final crea barreras económicas y ambientales para su amplio alcance. A pesar de sus ventajas y su amplio uso, estos sistemas catalíticos no se han comercializado debido a la dificultad encontrada en la separación del catalizador del producto de reacción. La eliminación de trazas de catalizador del producto final es esencial, ya que la contaminación por metales es altamente regulada, especialmente por la industria farmacéutica. Incluso, con el uso extenso y cuidadoso de diversas técnicas como destilación, cromatografía o extracción, la eliminación de cantidades trazas de catalizador sigue siendo un reto [28].

Los inconvenientes que estos catalizadores requieren de etapas de procesamiento adicionales, si bien son efectivos al hacer más eficiente el proceso maximizando el uso de los reactivos empleados como materias primas con altos porcentajes de rendimiento y sustituyendo reactivos en cantidades estequiométricas, estos deben tener características que los hagan más amigables con el medio ambiente, es decir, deben ser fácilmente separables de los medios de reacción y reutilizables, por lo que el empleo de catalizadores que aun contienen estas limitaciones son poco deseables en síntesis orgánica.

El uso de catalizadores sólidos, principalmente inorgánicos acompañados del empleo de un material de soporte, promete eliminar inconveniente de los procedimientos actualmente ineficientes o que generan grandes cantidades de residuos. El uso de catalizadores heterogéneos facilita su separación, recuperación y reutilización.

### 2.2.2. Catálisis heterogénea

En la catálisis heterogénea el catalizador se encuentra en una fase física diferente (normalmente es sólido) a la de los reactantes y productos (comúnmente gases o líquidos). La catálisis heterogénea tiene lugar en sistemas de reacción polifásicos y la reacción se produce en la interface [29]. Los catalizadores heterogéneos son más robustos y se pueden separar fácilmente de la mezcla de reacción. Sin embargo, son relativamente limitados debido a la naturaleza de sus sitios activos, por lo tanto, hay una restricción de la gama de reacciones que pueden catalizar [30].

El objetivo es obtener catalizadores inorgánicos sólidos robustos y que puedan funcionar durante periodos prolongados, siendo recuperados y reutilizados al final del proceso. Además, estos catalizadores deben tener características que imparten propiedades físicas diferentes al material resultante. La característica común de estos materiales es el atrapamiento o el anclaje de la molécula catalítica sobre la superficie. El anclaje puede ser mediante la unión covalente de las moléculas o mediante adsorción, que permitan a los reactantes alcanzar los centros activos incorporados a estos catalizadores sintetizados. La mayoría de los novedosos catalizadores heterogéneos se basan en soportes sólidos que muestran algunas propiedades ventajosas, como buena estabilidad química y térmica, buena accesibilidad, y el hecho de que los grupos puedan ser anclados a la superficie para proporcionar centros catalíticos. El principal problema de este tipo de materiales es debido a su naturaleza y su número de sitios catalíticos generalmente bajos. Dentro de este contexto y el uso de herramientas adecuadas, la estructura del catalizador puede ser diseñado y bien definido para lograr una catálisis satisfactoria [31].

### 2.3. Catalizadores metálicos

El uso de catalizadores metálicos se basa en el empleo de especies metálicas en cualquiera de sus formas químicas; ya sea en su forma elemental, en forma de sales o compuestos organometálicos en pequeñas cantidades.

La importancia de los catalizadores metálicos en síntesis no necesita ser demostrada ya que es ampliamente conocido que están involucrados en campos muy diversos como la refinación del petróleo y la industria automotriz, petroquímica y química fina. Los metales más utilizados como catalizadores generalmente pertenecen a los grupos 7a, 8 y 1b de la tabla periódica tales como platino y paladio [1].

Algunas transformaciones clave en química orgánica, como la reacción de Frankland-Duppla, la reacción de Reformatsky, la ciclopropanación de Simmons-Smith o el acoplamiento de Negishi, se basan en el empleo de cantidades estequiométricas de compuestos

organometálicos de zinc; en las últimas décadas, ha comenzado a explotarse el potencial del zinc como catalizador con aplicaciones en síntesis orgánica [32].

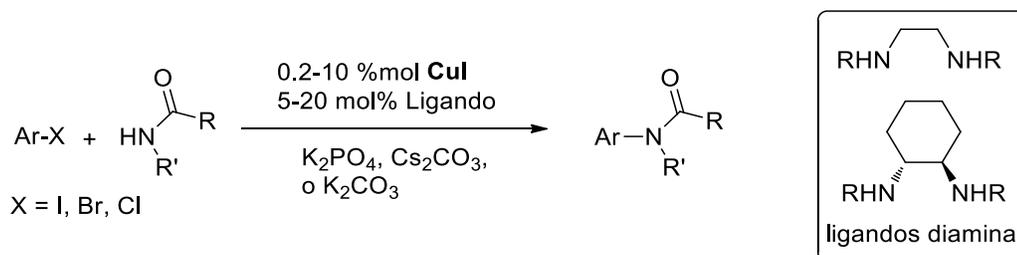
El empleo de catalizadores metálicos ha sido recientemente integrado en la síntesis de productos naturales, lo que claramente dio lugar a la aparición de nuevos paradigmas sintéticos. En particular, el impacto de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas con cobre en la síntesis de productos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

## 2.4. Cobre como catalizador

Como ya se mencionó, el empleo de catalizadores metálicos en reacciones de síntesis es amplio, y uno de los metales de principal interés es el cobre, ya que es un metal de transición que se caracteriza por su bajo costo y por ser uno de los mejores conductores de electricidad. El cobre presenta estados de oxidación bajos, siendo el más común el +2, también encontrándose en algunos casos con un estado de oxidación +1.

Este metal es un elemento necesario para la preservación de la vida; un exceso de cobre en sangre puede dañar el hígado y los riñones, siendo potencialmente letal para los humanos ya que tiene electrones desapareados en sus orbitales externos por lo que pueden ser considerados radicales libres.

El cobre y compuestos a base de cobre son comúnmente utilizados como catalizadores en reacciones de síntesis, por ejemplo, en las reacciones de acoplamiento cruzado de tipo Ullmann-Goldberg en donde el cobre cataliza la *N*-arilación de aminas (Esquema 1) [2], así mismo existe un gran número de procedimientos para la formación de enlaces C-N [34, 35], C-C [36], C-S y C-O [33] catalizadas con este metal.

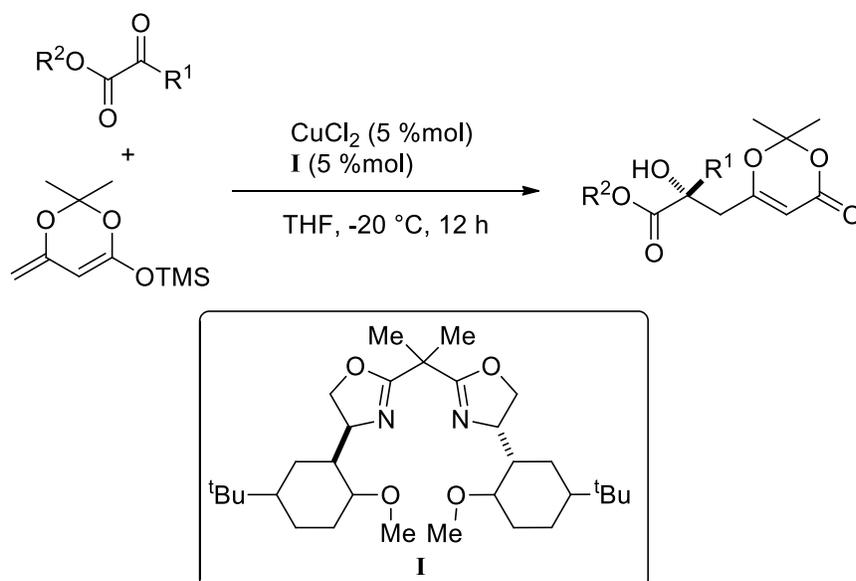


Esquema 1. Reacción general de la catálisis del cobre en la *N*-arilación de aminas.

Ya que el cobre pertenece a los metales de transición, puede presentar diferentes estados de oxidación, lo que resulta de suma importancia dentro de la síntesis química ya que esto repercute de manera directa en su actividad catalítica, favoreciendo diferentes tipos de reacciones dependiendo del estado de oxidación que presente.

### 2.4.1. Cobre (II) como catalizador

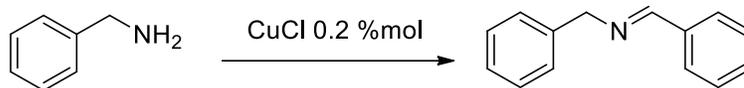
En la literatura se encuentran reportes en los que el cobre participa de manera eficaz como catalizador en diferentes reacciones presentando un estado de oxidación de +2, tal es el ejemplo de su empleo en el acoplamiento cruzado para la obtención de manera efectiva de enlaces C-N el cual se lleva a cabo con en el empleo de complejos de cobre y paladio [34]. De igual manera se encuentra el empleo de Cu (II) en forma de  $\text{CuCl}_2$  para la síntesis asimétrica de alcoholes terciarios y aminas terciarias a través de la formación de enlaces C-C para la obtención de cetonas y cetiminas (Esquema 2) [36].



Esquema 2. Reacción general de la catálisis de Cu(II) para la obtención de cetonas.

### 2.4.2. Cobre (I) como catalizador

El cobre (I) ha sido reportado como catalizador eficiente en forma de  $\text{CuBr}$  en la adición directa de manera enantioselectiva de alquinos terminales a iminas empleando agua y tolueno [37], como  $\text{CuCl}$  catalizando la oxidación aeróbica de aminas a iminas (Esquema 3) [35], y  $\text{CuI}$  catalizando reacciones de cicloadición 1,3-dipolares a alquinos [38].



Esquema 3. Catálisis del CuCl de la oxidación aeróbica de aminas a iminas.

También se ha reportado que el Cu (I) en forma de Cu<sub>2</sub>O presenta morfologías cristalinas con actividad catalítica en la oxidación de CO [39]. El Cu<sub>2</sub>O en forma de microcristales exhibe un gran potencial para su empleo como fotocatalizador en la degradación de naranja de metilo en solución acuosa [8, 9, 40].

Generalmente, el uso de catalizadores de esta naturaleza conduce a sistemas más efectivos o incluso a la obtención de productos de otra forma imposibles de obtener. No obstante, en la mayoría de los casos son extremadamente contaminantes y tóxicos. Además, la dificultad de recuperación de los medios de reacción es extremadamente complicada debido a que se encuentran homogéneamente dispersos en el medio de reacción. Aunado a esto, la necesidad de desarrollar procesos respetuosos con el medio ambiente hace necesaria la búsqueda de sistemas donde el catalizador sea recuperable de la mezcla de reacción y reutilizable en varios ciclos. El método más sencillo para conseguir estos objetivos consiste en inmovilizar la especie con actividad catalítica sobre un soporte sólido separable de la mezcla de reacción por filtración u otro procedimiento sencillo [41].

## 2.5. Inmovilización de catalizadores metálicos

El uso de soportes sólidos para la inmovilización de catalizadores en su mayoría metálicos, que a menudo se basa en el uso de materiales de soporte porosos, es una metodología prometedora para alcanzar los objetivos impuestos por las demandas actuales, para la sustitución de procesos ineficientes o que conducen a la producción de niveles inaceptables de desechos. Sin duda el empleo de catalizadores heterogéneos de esta naturaleza permite la separación de manera sencilla, así como su recuperación y posible reutilización.

Uno de los objetivos principales es lograr una óptima dispersión para obtener la máxima actividad por unidad de área de soporte. Otros factores importantes incluyen garantizar que el metal se fije al soporte y no se desprenda del mismo bajo las condiciones de reacción o separación [42].

Las estrategias de inmovilización son muy diversas y pueden clasificarse de acuerdo al tipo de interacción que se origina entre la especie catalítica y el soporte como: a) enlace covalente, b) adsorción física, c) interacción electrostática o no covalente y d) encapsulación (Figura 2). Recientemente surgió un nuevo método de inmovilización basado en el anclaje de complejos metálicos a polímeros generalmente porosos [43].

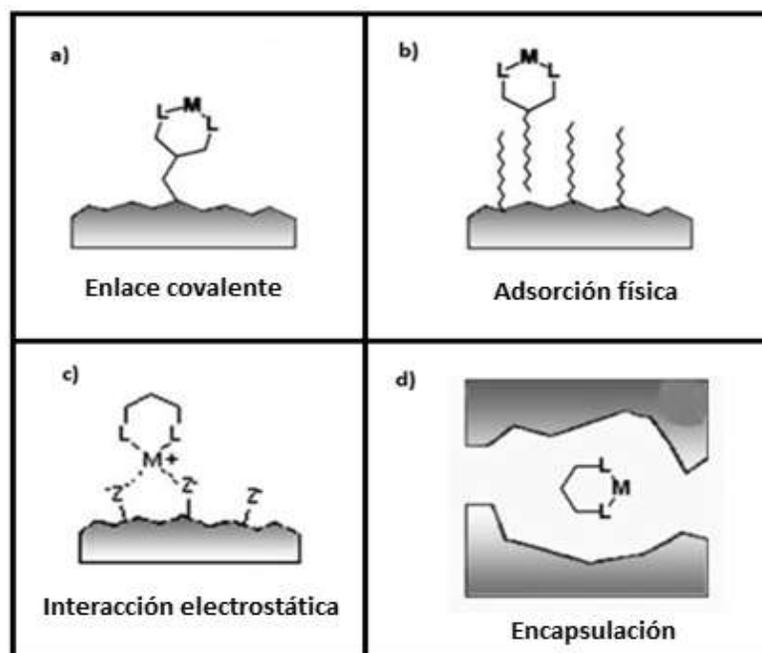


Figura 2. Métodos de inmovilización de metales en soportes sólidos. Adaptado de la referencia [43].

Los iones metálicos se anclan convenientemente a diversos materiales a través de uniones no covalentes. Este enfoque se ha denominado heterogeneización de catalizadores homogéneos y cuenta con varios beneficios, en los que se incluyen:

1. No es necesaria la modificación química, del soporte ni del catalizador, generalmente se requieren estrategias de unión no covalente.
2. Se pueden utilizar catalizadores con actividad y selectividad conocida.
3. Los procedimientos de anclaje son simples.
4. Los problemas derivados del uso de metales se reducen al mínimo.
5. Los sitios activos del catalizador se pueden caracterizar fácilmente.
6. Se habilita el diseño de nuevos catalizadores.

No obstante, la aplicación de estos materiales puede verse obstaculizada o limitada por la inestabilidad debido a:

1. Descomposición térmica de los sitios activos (algunos materiales utilizados, como algunas arcillas, pueden descomponerse a temperaturas moderadas).
2. Reacción de sitios activos con la atmósfera (por ejemplo, pueden adsorber rápidamente oxígeno, formando productos que no son catalíticamente activos).
3. La eliminación de sitios activos en el curso (problema que causa la contaminación de la mezcla orgánica y evita la reutilización del catalizador) [42].

Es por ello que la aplicación exitosa de catalizadores soportados requiere del conocimiento de parámetros importantes relacionados con el soporte, en los que se incluyen la estabilidad, el área de la superficie, la porosidad y la naturaleza de los sitios activos; estas características

pueden afectar de manera crítica la actividad del catalizador soportado. Es por ello que la elección de un soporte con las características adecuadas es de vital importancia; por lo que el conocimiento de los beneficios y las limitaciones ofrecidas por los materiales que pueden ser empleados como soportes es transcendental.

## 2.6. Soportes catalíticos

El objetivo original del uso de catalizadores soportados era lograr un aumento en el área de superficie efectiva y, por tanto, aumentar la actividad de catalizadores inorgánicos potencialmente útiles haciéndolos insolubles a través de su dispersión sobre los materiales de soporte inertes de alta área superficial, en donde en el mejor de los casos el material de soporte podía recuperarse y reutilizarse [42].

La característica estructural de estos materiales es el acoplamiento o anclaje de la molécula catalítica en el material sólido; un fenómeno que confiere propiedades químicas y físicas únicas al material resultante. Como se mencionó, el anclaje puede conseguirse por la unión covalente de las moléculas o por simple adsorción, sin embargo, el soporte debe ser superficialmente robusto para resistir las duras condiciones de reacción a las cuales puede someterse, además de que el catalizador debe poder ser reutilizado varias veces.

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

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

Entre los diversos materiales empleados como soportes destacan los soportes inorgánicos tales como la sílice o silicatos, los cuales son comúnmente usados como superficie de anclaje de organocatalizadores, no obstante, estos materiales no cumplen con varios de los criterios de sostenibilidad económica.

Los polímeros por su parte son materiales que ofrecen ventajas únicas comparados con los soportes inorgánicos debido a que son muy versátiles de procesar para la obtención de diferentes formas estructurales, por lo que son muy atractivos para su aplicación en diversas áreas. Son moléculas de una gran complejidad y estabilidad química lo que los hace materiales inertes, favoreciendo la introducción de grupos funcionales que pueden servir como punto de anclaje de diferentes especies lo que lleva a una variedad de aplicaciones tanto de interés biológico, como en otras áreas, pueden ser utilizados como adhesivos, materiales

biocompatibles y soportes para catalizadores que sean capaces de participar en diferentes procesos químicos sin sufrir degradación e incluso ser reutilizados, con lo cual se obtienen alternativas sostenibles, al ser materiales más accesibles, biodegradables e incluso de alta biocompatibilidad.

## 2.7. Polímeros como soportes catalíticos

Los catalizadores soportados pueden actuar eficazmente y ofrecer ventajas como la facilidad de separación de los medios de reacción, así como una posible reutilización. Sin embargo, generalmente las especies que se emplean bajo estas metodologías son de naturaleza soluble y raramente un catalizador de esta naturaleza puede ser recuperado, lo que lo hace de difícil acceso económicamente hablando y como consecuencia se deriva la generación de residuos durante el proceso químico, razón por la cual se ha restringido su uso.

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

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

Se encuentran reportes de especies de paladio soportadas sobre polímeros insolubles como catalizadores en reacciones de acoplamiento [44]. En la mayoría de los casos, el ligando es anclado covalentemente sobre poliestireno y el paladio es adicionado en una segunda etapa, coordinándose al ligando. Otros artículos recientes usan el polímero para generar, soportar y proteger paladio elemental en forma de agregados atómicos nanométricos preferentemente como nanopartículas [45].

Algunos materiales poliméricos han sido ampliamente utilizados como catalizadores en reacciones orgánicas, como el quitosano [46]; debido al potencial catalítico que presentan al ser unidos con metales de transición, a su estabilidad térmica y que son resistentes a la humedad. Los polímeros son de gran interés debido a que tienen bajo costo, son térmicamente estables, químicamente inertes y no tóxicos.

En los últimos años, el énfasis de la ciencia y la tecnología de emplear recursos y procesos sostenibles y amigables con el medio ambiente hacen a los biopolímeros candidatos atractivos para explorar su uso como soportes catalíticos. Los biopolímeros contienen varias características que los hacen interesantes para ser empleados con este fin, entre las que se pueden mencionar su elevada capacidad de sorción, así como su versatilidad física y química. Además, los biopolímeros se pueden moldear para la obtención de diferentes formas; hojuelas, perlas de gel, membranas, fibras, fibras huecas, esponjas por mencionar algunos ejemplos. En los últimos años, se han dedicado esfuerzos a utilizar varios biopolímeros como soportes para aplicaciones catalíticas; algunos ejemplos son los derivados de alginato [47], gelatina [48], almidón [49], celulosa [50] y quitosano [51, 52].

A partir de estos reportes, el quitosano ha generado gran interés al respecto ya que es un biopolímero que se puede emplear en diferentes formas estructurales como soporte para la preparación de catalizadores heterogéneos, posee una gran cantidad de características entre las cuales destaca su facilidad para modificarse física y químicamente; abriendo la vía para la fabricación de una amplia gama de catalizadores con aplicaciones en diversos campos de la síntesis química.

## 2.8. Quitosano

El quitosano (CTS) es el principal derivado de la quitina, son considerados como polímeros biofuncionales con una amplia aplicación en diversos campos, además son recursos abundantes y renovables, biodegradables y biocompatibles [53].

La quitina se encuentra ampliamente distribuida en la naturaleza: en hongos, algas, protozoos, moluscos, artrópodos entre otros. Sin embargo, el exoesqueleto de artrópodos es la fuente más accesible, en especial los crustáceos marinos como cangrejos y camarones ya que se encuentran disponibles como desecho de la industria marisquera [54].

El CTS (Figura 3) es un copolímero lineal de residuos de *N*-glucosamina y *N*-Acetil glucosamina distribuidos al azar y unidos mediante un enlace  $\beta$ -1,4 que produce una estructura rígida no ramificada. La presencia y abundancia de los grupos hidroxilo y amino en las moléculas de CTS tienen la tendencia a la formación de agregados lineales intra e inter moleculares, que favorece la formación de agregados lineales de alta cristalinidad. Las cadenas pueden formar puentes de hidrógeno mediante los grupos hidroxilo y amino, que a su vez forman puentes de hidrógeno con los anillos vecinos, lo que aumenta la rigidez de la cadena, manteniendo una estructura altamente ordenada [55]. El CTS es insoluble en disolventes orgánicos puros y es soluble en disoluciones ligeramente ácidas debido a la presencia de grupos amino libres que al ser protonados generan repulsiones en la cadena promoviendo la solubilización [56].

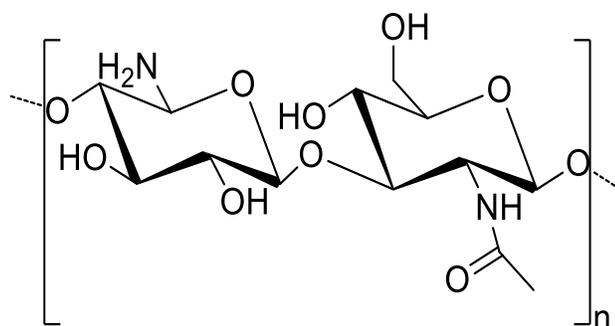


Figura 3. Estructura del quitosano.

El quitosano también puede actuar como agente quelante que se une selectivamente con trazas de metales, ya que el grupo amino del CTS es fuertemente reactivo con iones metálicos; los átomos de nitrógeno contienen pares de electrones libres que pueden reaccionar con cationes metálicos capturándolos, en particular con iones de metales pesados y polivalentes, tales como hierro, plomo, mercurio y uranio.

El CTS forma un complejo único con cobre (Figura 4) por debajo de un pH = 6.1, el cobre se une a dos átomos de oxígeno y dos átomos de nitrógeno con geometría tetraédrica [57].

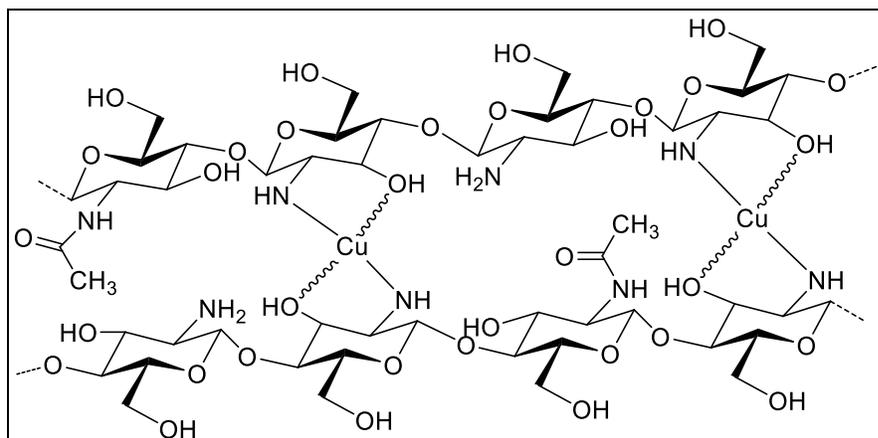


Figura 4. Estructura del quelato de quitosano con cobre.

Las propiedades específicas del CTS lo hace útil a nivel industrial; en la agricultura puede funcionar como inductor de mecanismos de defensa en las plantas y como recubrimiento de frutos postcosecha, en tratamiento de aguas residuales como agente floculante, en la industria alimenticia como aditivo, en cosméticos como agente hidratante y recientemente en farmacéutica como agente en biomedicina [58, 59]. El CTS al ser el único biopolímero catiónico presenta diferentes aplicaciones, en soluciones como gel, formación de recubrimientos y fibras, entre otras.

Estas interacciones del CTS con iones metálicos se pueden utilizar para la descontaminación de aguas residuales y la recuperación de metales valiosos, pero también

para el desarrollo de nuevos materiales y procesos que implican CTS cargado con metal, por ejemplo, el diseño y desarrollo de catalizadores soportados en CTS.

Se ha descrito la utilización de un material compuesto de CTS con  $\text{CuSO}_4$  en forma de hojuelas con la intención de optimizar las condiciones de reacción para la cicloadición dipolar de azida-alquino, en donde se tiene como resultado un catalizador que favorece las reacciones y que puede reutilizarse varias veces sin perder su actividad [60].

Además, existen otros ejemplos de iones metálicos quelados por el quitosano que son empleados como catalizadores, por ejemplo, el  $\text{ZnCl}_2$  soportado en CTS puede usarse para la fijación de dióxido de carbono y su transformación en carbonato cíclico, así mismo se usó  $\text{NiCl}_2\text{-PdCl}_2$  inmovilizado en quitosano en la carbonilación de ésteres de naproxeno [61].

Esta nueva generación de catalizadores se encuentra en la frontera de los catalizadores heterogéneos ya que ofrece características de los catalizadores homogéneos fusionadas con las características benéficas de catalizadores heterogéneos reduciendo al máximo las desventajas que ambos catalizadores contienen. Al mismo tiempo el empleo de catalizadores versátiles tales como los de cobre ya que se pueden emplear con sus diferentes estados de oxidación como lo es en su forma de sal  $\text{CuSO}_4$  y en forma de microcristales de  $\text{Cu}_2\text{O}$  siendo este último un catalizador poco convencional dentro de la síntesis orgánica que permite la exploración de nuevas metodologías con potenciales beneficios, adicionalmente la inmovilización de estos metales sobre soportes sólidos favorece la recuperación y la posibilidad de reutilización de los mismos haciendo a estos materiales aún más atractivos para su empleo como catalizadores en síntesis orgánica y además de que cumplan con los objetivos de la Química verde.

## 2.9. Bis(indolil)metanos

Existe una gran cantidad de reacciones en las que se puede evaluar la actividad de los catalizadores heterogéneos a base de quitosano y diferentes especies de cobre, sin embargo, la preparación de derivados del indol es de gran interés debido a que el anillo del indol se ha identificado ampliamente como una estructura “*privilegiada*”, con representación en más de 300 compuestos aislados naturales y 40 agentes medicinales de diversa acción terapéutica [62].

Existe una diversidad de compuestos que contienen en su estructura al indol. Entre estas se pueden mencionar los distintos tipos de dímeros del indol; bisindoles unidos por el anillo pirrólico, los unidos por el anillo bencénico, las indolilindolinas, indolocarbazoles y finalmente los bis(indolil)metanos (BIMs) [63].

El aislamiento y síntesis de este tipo de compuestos ha sido de gran interés debido a que presentan actividades biológicas, son útiles para el diseño de fármacos y se ha descrito que

algunas de sus formas oxidadas se utilizan como sensores colorimétricos [64]. Una gran cantidad de estos compuestos se han aislado de esponjas terrestres y marinas. Los BIMs tienen muchas aplicaciones en ciencias de los materiales, agroquímicos y productos farmacéuticos, se ha descrito que ciertos BIMs tienen actividades promoviendo el metabolismo de estrógenos con lo cual se espera que tengan una aplicación en la prevención del cáncer de mama [65].

Debido a su versátil actividad y a su prevalencia de origen natural, la síntesis de BIMs es de gran interés, por lo que lograr su preparación en condiciones de reacción amigables con el medio ambiente y altos rendimientos continúa siendo un reto importante. Para lograr este objetivo, se encuentran reportadas varias metodologías para la obtención de BIMs empleando cobre como catalizador, entre las que se destacan la obtención de BIMs mediante la reacción de hidroindolación de aril alquinos terminales con rendimientos moderados [5], el empleo de cobre en forma de  $[\text{Cu}(3,4\text{-tmtppa})](\text{MeSO}_4)_4$  como catalizador para la obtención de los BIMs en agua, donde el catalizador resulta efectivo y reutilizable, sin embargo es un material costoso por la dificultad de síntesis [66]. También se ha reportado el empleo de un complejo formado por una base de Schiff y Cu (II), el cual resulta un catalizador efectivo promoviendo la obtención de BIMs en rendimientos moderados utilizando etanol como disolvente [6].

La obtención de catalizadores que favorezcan la síntesis de BIMs en buenos rendimientos y que además se lleve a cabo mediante una metodología amigable con el medio ambiente favoreciendo su recuperación y reutilización en varios ciclos de catálisis/recuperación, son propiedades difíciles de conseguir en un mismo material. Es por ello que en el presente proyecto se explora la obtención de un catalizador heterogéneo formado por CTS en diferentes formas, cargado con cobre, el cual es evaluado en la síntesis de BIMs. Esta metodología promueve una síntesis más limpia, logrando altos rendimientos de reacción, con el empleo de disolventes amigables con el ambiente (en caso de ser necesarios), y logrando la recuperación y reutilización del catalizador en varios ciclos de reacción.

### 3. JUSTIFICACIÓN

Los BIMs son compuestos de gran importancia ya que son intermediarios de interés en la preparación de fármacos heterocíclicos. En general, para la síntesis de bis(indolil)alcanos se ha reportado la utilización de ácidos de Lewis mediante la reacción de indoles con diferentes aldehídos y cetonas, sin embargo, este tipo de metodologías requieren el uso de reactivos tóxicos y caros, principalmente metales como bismuto, zirconio, molibdeno, reactivos de Grignard, y metodologías complejas de reacción. Dentro de las metodologías descritas para la síntesis de BIMs se encuentra el empleo de diferentes compuestos de cobre como catalizadores, generando los productos en buenos rendimientos; además tiene la característica de ser un metal versátil y de bajo costo.

No obstante, la recuperación de las sales metálicas comúnmente empleadas como catalizadores en reacciones de síntesis orgánica a la fecha sigue siendo un reto importante a abordar. Su difícil recuperación del medio de reacción representa un problema considerable para su aplicación debido a la producción de residuos tóxicos y contaminantes, por lo que el empleo de soportes sólidos para este tipo de catalizadores representa una alternativa para reducir estos problemas.

Los polímeros han sido empleados como soportes ya que permiten llevar a cabo la catálisis manteniendo la actividad catalítica de los materiales en ellos soportados. El CTS, un polímero de origen natural, posee una alta capacidad de retención de metales, biodegradabilidad y la posibilidad de poder procesarse para la obtención de diferentes formas estructurales. Al tener la capacidad de unirse a metales, ser estable térmicamente, resistente a la humedad, de bajo costo y no tóxico, este material es altamente atractivo para ser utilizado como soporte de especies catalíticas metálicas. Además, es posible procesarlo para la obtención de un soporte nanoestructurado y de esta forma eficientar su relación área superficial/volumen y fomentar el contacto entre el catalizador y las especies reactivas.

Resulta de gran interés explorar el uso de  $\text{CuSO}_4$  y microcristales de  $\text{Cu}_2\text{O}$  soportados en estructuras de CTS para su aplicación como catalizadores heterogéneos en reacciones de obtención bis(indolil)metanos (BIMs). Dada la versatilidad de procesamiento del CTS, la obtención de estructuras nanométricas de este tipo de materiales puede promover el aumento de su área superficial para de esta manera disminuir la cantidad de catalizador requerido, conservando su eficiencia catalítica y generando además un catalizador fácilmente recuperable del medio de reacción para su uso en varios ciclos de catálisis/recuperación.

## 4. HIPÓTESIS

Se ha descrito ampliamente la gran capacidad del CTS para atrapar metales pesados lo cual resulta favorable en su utilización como soporte para la inmovilización de  $\text{CuSO}_4$  y microcristales de  $\text{Cu}_2\text{O}$  en la generación de catalizadores heterogéneos. El empleo de estos catalizadores en la síntesis de BIMs mejorará las condiciones de reacción, dando la posibilidad de implementar una metodología de síntesis en condiciones suaves de reacción, menor tiempo y con el uso de la cantidad mínima requerida del catalizador, logrando con esto la obtención de los productos deseados en mayor rendimiento y bajo el uso de catalizadores fácilmente recuperables del medio de reacción y reutilizables en varios ciclos, contribuyendo con una estrategia ambientalmente amigable.

La obtención de los materiales empleados como catalizadores requiere establecer cantidades específicas de catalizador, por lo que el lograr llevar estos materiales a estructuras que incluyan un soporte sólido y un tamaño nanométrico, aumenta su área superficial específica, dando como resultado la posibilidad reducir la cantidad empleada del catalizador, manteniendo los beneficios de una estrategia sencilla y amigable con el ambiente.

## 5. OBJETIVO GENERAL

Obtener un catalizador heterogéneo nanoestructurado a partir de la inmovilización de diferentes especies de cobre sobre estructuras base CTS, para la posterior evaluación de su actividad catalítica, facilidad de recuperación y re-uso en la síntesis de BIMs.

### 5.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Elaborar un catalizador heterogéneo empleando CTS en forma de hojuelas soportando compuestos a base de cobre.
- Determinar los parámetros óptimos para la obtención de nanoestructuras de CTS, auxiliado por el análisis estructural mediante microscopia electrónica de barrido por emisión de campo (FESEM, por sus siglas en inglés).
- Evaluar las condiciones más adecuadas para la inmovilización de los compuestos de cobre en hojuelas y nanoestructuras de CTS.
- Verificar la posible generación de nanoestructuras a partir de soluciones de CTS conteniendo la sal metálica.
- Establecer condiciones para la posible obtención de morfologías en un menor tamaño mediante reducción química de una sal precursora de cobre para su aplicación como catalizadores.
- Evaluar la capacidad catalítica de los catalizadores generados en la síntesis de BIMs.
- Estandarizar las condiciones de reacción, así como la cantidad mínima de catalizador requerido para una síntesis eficaz.
- Comparar las características estructurales y catalíticas de todos los catalizadores obtenidos.
- Analizar el potencial de recuperación y re-uso en diferentes ciclos de cada uno de los catalizadores obtenidos.

## 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  $\text{CH}_3\text{OH}$  con un peso molecular de 32.04 g/mol de grado reactivo.

Tolueno Sigma-Aldrich® de fórmula  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$  con un peso molecular de 92.14 g/mol de grado reactivo.

### 6.2. Reactivos

Los reactivos utilizados para la síntesis de bis(indolil)metanos: benzaldehído, 2,4,6-trimetoxibenzaldehído, 2,6-dimetoxibenzaldehído, furfural, piperonal, 4-nitrobenzaldehído, anisaldehído, cinamaldehído, acetaldehído, pentanal, formaldehído, tereftalaldehído, bromobenzaldehído, isatina y 4-trimetilsilenilbenzaldehído se compraron de la casa comercial Sigma-Aldrich.

### 6.3. Suspensión de CTS

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

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

Empleando  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  de Sigma-Aldrich®, con un peso molecular de 249.69 g/mol, se preparó una solución de 20 mL a diferentes concentraciones molares y porcentuales p/v, agitándose hasta obtener la completa disolución del  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ .

#### 6.5. Solución de ácido ascórbico

Se preparó una solución de 20 mL a una concentración del 10% p/v, empleando ácido ascórbico de Sigma-Aldrich® con un peso molecular de 176.12 g/mol, agitándose hasta su disolución completa.

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

Una vez que el CTS fue suspendido en agua destilada como se menciona en el apartado 2.3; se adicionaron 5 mL de la solución acuosa de  $\text{CuSO}_4$ , se mantuvo en agitación magnética por aproximadamente 24 h hasta la desaparición de la coloración característica del  $\text{CuSO}_4$  de la fase acuosa de la suspensión. Posteriormente se llevó a cabo la evaporación del líquido en estufa a 60°C hasta sequedad, obteniendo un polvo de color azul.

#### 6.7. Preparación de los microcristales de $\text{Cu}_2\text{O}$ en solución acuosa

Para la obtención de los microcristales de  $\text{Cu}_2\text{O}$ , se montaron tres ensayos con 4 mL de las disoluciones a diferentes concentraciones molares de la sal  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ . Se llevaron a agitación magnética durante 30 min en baño de arena a 80 °C. Transcurridos los 30 min de agitación, se adicionaron poco a poco 0.5 mL del ácido ascórbico (empleado como agente reductor). Se mantuvo la reacción bajo las mismas condiciones con agitación vigorosa durante 12 h continuas.

Concluidas las 12 h, las soluciones se dejaron en reposo a temperatura ambiente para posteriormente separar el precipitado y el sobrenadante. El precipitado conteniendo los materiales de interés se lavó varias veces con agua destilada y posteriormente se colocó en estufa a 50 °C por lapsos de 10 min hasta sequedad completa del polvo obtenido.

#### 6.8. Preparación de las hojuelas de CTS soportando a los microcristales de $\text{Cu}_2\text{O}$ (CTS-MC)

Una vez que el CTS fue suspendido en agua destilada como se menciona en el apartado 2.3; se adicionaron 180 mg de los microcristales de  $\text{Cu}_2\text{O}$  obtenidos a partir de una

concentración de 0.2 M de  $\text{CuSO}_4$  para la obtención de una concentración de 19.5 % p/p del metal soportado en el CTS en forma de hojuelas. Se mantuvo en agitación magnética por aproximadamente 24 h, posteriormente se llevó a cabo la evaporación del líquido en estufa a 60 °C hasta sequedad, obteniendo un polvo de coloración café.

## 6.9. Síntesis de BIMs

En un matraz balón de 20 mL provisto de agitación magnética, se adicionaron 100 mg de indol **1** (2 equivalentes), por 1 equivalente del sustrato carbonílico **4-18** y 10 mg de CTS-Cu 19.5 %. La reacción se llevó a cabo a 80 °C durante 24 h en agitación constante. Una vez concluido lo anterior, el crudo de reacción fue disuelto en DCM y se filtró en algodón para retirar el catalizador, la evaporación a sequedad del disolvente, seguido de su purificación mediante cromatografía en columna utilizando como fase móvil diferentes mezclas de hexano y/o AcOEt, permitió la obtención de los BIMs.

## 6.10. Espectroscopia de Infrarrojo por Transformada de Fourier (FTIR)

Los espectros de infrarrojo por transformada de Fourier (FTIR) se obtuvieron en un espectrofotómetro ThermoScientific modelo Nicolet iS10 empleando la técnica ATR, para la corroboración de las interacciones del CTS con los metales.

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

La morfología de las nanofibras fue analizada en un Microscopio Electrónico de Barrido de Emisión de Campo Joel JSM-7600F con filamento LaB6 del Instituto de Investigaciones Metalúrgicas de la U.M.S.N.H., realizando el metalizado de las muestras con cobre para su análisis.

## 6.12. Espectroscopia de absorción UV-Vis

La obtención de los microcristales de  $\text{Cu}_2\text{O}$  se monitoreó empleando un espectrofotómetro de absorción UV-Vis modelo Génesis 10S mediante el software VISIONlite™ de ThermoScientific. Se empleo como blanco agua destilada J. T. Baker de peso molecular 18 g/mol de grado reactivo, y las disoluciones de cada una de las reacciones preparadas de microcristales de  $\text{Cu}_2\text{O}$  se emplearon en una relación 98:2 con el apoyo de una celda de cuarzo; se sometieron estas muestras a la lectura en el equipo para la identificación del material.

### 6.13. Difracción de Rayos X de Polvos (XRD)

Los difractogramas fueron obtenidos mediante un Sistema de Difracción de Rayos X modelo D8 ADAVANCE DAVINCI.

### 6.14. Cromatografía

#### 6.14.1. Cromatografía en Capa Fina

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

#### 6.14.2. Cromatografía en Columna

El aislamiento y purificación de los BIMs se realizó mediante cromatografía en columna, empacada con gel de sílice utilizando mezclas de hexano/acetato de etilo como fase móvil.

### 6.15. Espectroscopia por Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ( $^1\text{H}$ ) se determinaron en un espectrofotómetro Varian Mercury Plus 400 MHz. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se expresan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento ( $J$ ) se describen en Hertz (Hz), utilizando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna para  $^1\text{H}$ . Las muestras fueron disueltas en  $\text{CDCl}_3$ .

## 7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 7.1. Obtención de las hojuelas de quitosano con la sal de cobre y su caracterización mediante FTIR

Una vez realizada la metodología para la obtención de hojuelas de quitosano con  $\text{CuSO}_4$  descrita en el apartado 6.6, se obtuvieron las hojuelas de quitosano soportando a la sal de cobre como un polvo fino de color azul, tal y como se muestra en la figura 5. Cabe mencionar que, para este ensayo, la concentración empleada de sal de cobre corresponde a un 10 % p/v con respecto al peso seco del CTS.

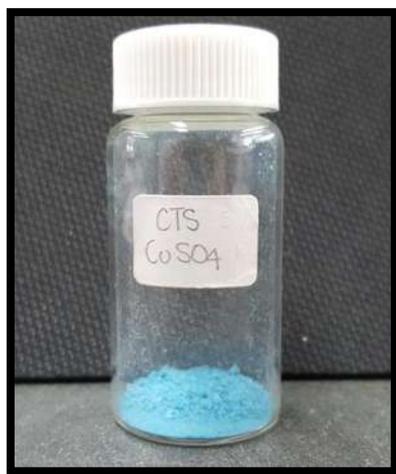


Figura 5. Hojuelas de quitosano soportando a la sal de cobre.

La corroboración de las interacciones del CTS con la sal de cobre se llevó a cabo mediante FTIR. Los espectros FTIR se presentan en la figura 6. El espectro de CTS puro presenta en  $3356\text{ cm}^{-1}$  una banda ancha característica del traslape de las vibraciones de estiramiento de los grupos OH y  $\text{NH}_2$ , así como una señal en  $2870\text{ cm}^{-1}$  perteneciente a las vibraciones de los enlaces C-H, otra señal en  $1646\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a las vibraciones de los enlaces N-H, una señal en  $1369\text{ cm}^{-1}$  que corresponde a las vibraciones de los enlaces C-N de la amina secundaria y finalmente una señal en  $1038\text{ cm}^{-1}$  característica de la vibración de los enlaces C-O-C del enlace glucosídico [67].

Al realizar el comparativo del espectro de CTS puro con el de las hojuelas de CTS conteniendo sal metálica, se observa que todas las señales descritas anteriormente para el CTS puro sufren modificaciones. En particular, las vibraciones de los enlaces correspondientes a los grupos  $\text{NH}_2$  registran desplazamiento y cambio en la intensidad, dichas modificaciones son atribuidas a las interacciones formadas entre el polímero y los cationes metálicos; dada la

naturaleza quelante del CTS la interacción se lleva a cabo precisamente con este grupo funcional [67-69].

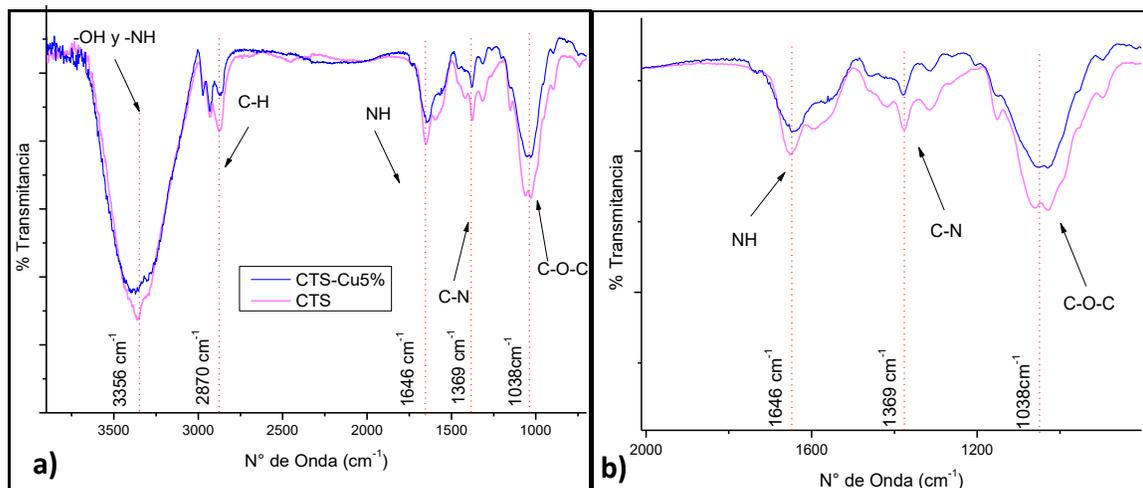


Figura 6. a) Espectros FTIR del CTS puro y las hojuelas de CTS conteniendo la sal de cobre. b) Acercamiento de la región de los 1700  $\text{cm}^{-1}$ .

## 7.2. Concentración máxima de $\text{CuSO}_4$ soportada por el CTS

A partir de las observaciones descritas anteriormente, se decidió aumentar la cantidad de  $\text{CuSO}_4$  soportado en las hojuelas de CTS hasta determinar la cantidad máxima de sal soportada por el CTS. La tabla 1 muestra las concentraciones de la sal de  $\text{CuSO}_4$  ensayadas.

Tabla 1. Concentraciones de la sal de cobre en el CTS.

Ensayo	Concentración % (p/p)
1	5
2	10
3	15
4	20
5	30
6	50

En el análisis de las hojuelas de CTS empleando concentraciones mayores de la sal de cobre, se observó que en los ensayos 5 y 6 de la tabla 1, la coloración azul característica de la solución acuosa aún se encuentra presente (Figura 7), lo que evidencia una sobresaturación del polímero debido a la alta concentración del  $\text{CuSO}_4$ , por lo que se descartó el empleo de concentraciones mayores al 20 % p/p de  $\text{CuSO}_4$ .



Figura 7. Apariencia de las hojuelas de CTS con altas concentraciones de  $\text{CuSO}_4$ .

Las hojuelas con concentración del 20% p/p y menores a este porcentaje (Ensayos mostrados en la figura 8) fueron analizadas mediante FTIR y los espectros correspondientes se muestran en la figura 9.



Figura 8. Hojuelas de CTS con las diferentes concentraciones de  $\text{CuSO}_4$ .

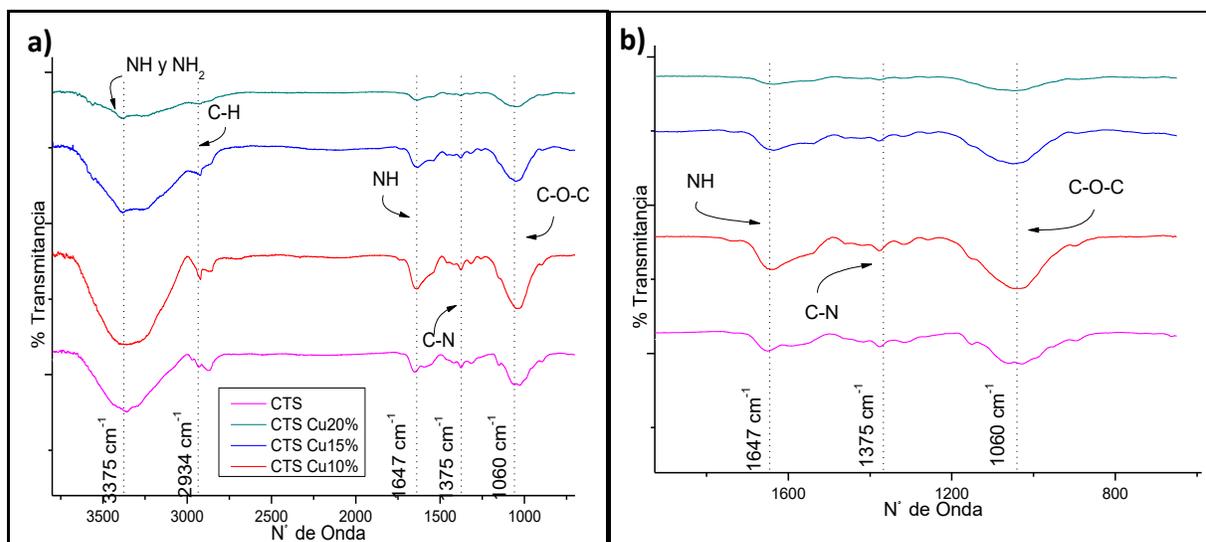


Figura 9. Espectro comparativo de FTIR, a) hojuelas de CTS con las diferentes concentraciones de  $\text{CuSO}_4$  b) acercamiento de la región por debajo de los  $1700 \text{ cm}^{-1}$ .

Del análisis de los espectros de la figura 9, se observa que al aumentar la concentración de la sal de cobre en las hojuelas de CTS, las señales descritas con anterioridad para el biopolímero puro sufren modificaciones aún mayores, tanto en intensidad como en desplazamiento. Esto evidencia una mayor interacción entre el polímero y el metal al aumentar la cantidad de la sal.

### 7.3. Determinación de la concentración de $\text{CuSO}_4$ en medios de reacción

Para evaluar la eficacia del CTS como soporte de la sal metálica, se elaboró una curva de calibración mediante UV-Vis; esto para determinar la concentración resultante de la sal en el medio acuoso una vez concluido el tiempo de reacción necesario para efectuar la inmovilización de dicha sal en las hojuelas de CTS.

La gráfica de la curva obtenida se muestra en la figura 10, para la obtención de esta gráfica se tomó en cuenta la absorbancia máxima a una longitud de onda de 808 nm; banda característica de la presencia de  $\text{CuSO}_4$ . Los resultados obtenidos de cada medición para concentraciones molares de  $\text{CuSO}_4$  conocidas fueron graficados realizando su ajuste lineal en el programa OriginPro8, obteniendo de esta manera la curva de calibración requerida para determinar la concentración de la sal en caso de que se encuentre dispersa en el medio acuoso concluido el tiempo de inmovilización del  $\text{CuSO}_4$  en el CTS.

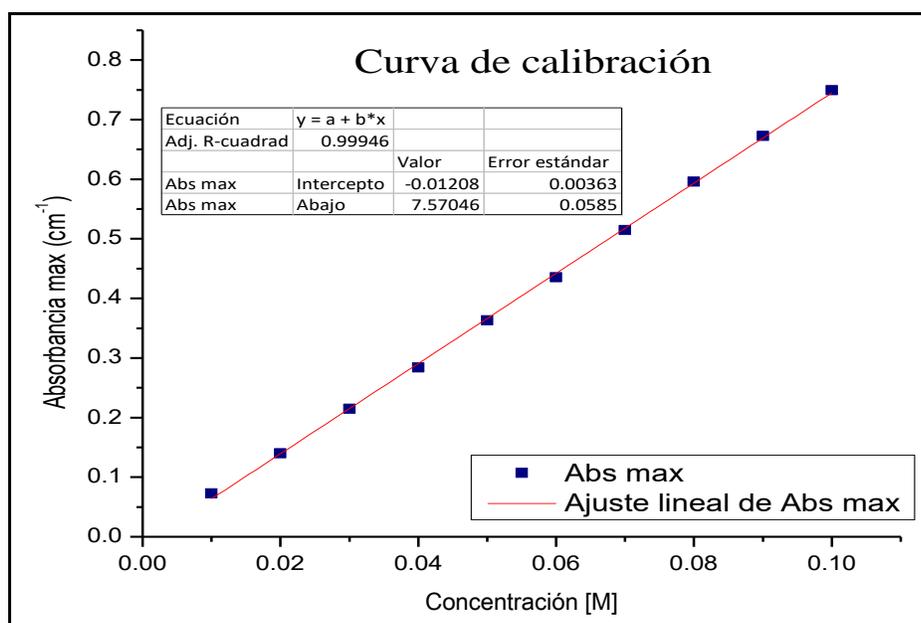


Figura 10. Curva de calibración obtenida mediante UV-Vis.

A partir de esta gráfica mostrada en la figura 10, se determinó la concentración de la solución acuosa; la cual se obtuvo una vez concluido el tiempo de reacción y previa sedimentación por completo de las hojuelas de CTS-Cu. Para ello, se conocía que la cantidad total de  $\text{CuSO}_4$  adicionada antes de la reacción era igual a 240 mg. Se obtuvo como resultado que la concentración de sulfato de cobre presente en el sobrenadante es 0.034 M (lo cual corresponde a 5.4 mg) como se observa en la figura 11. A partir de estos datos se determinó por diferencia de concentraciones que la cantidad máxima soportada por 300 mg de CTS es de 234.5 mg de  $\text{CuSO}_4$  (1 g de CTS soporta 780 mg de  $\text{CuSO}_4$ ).

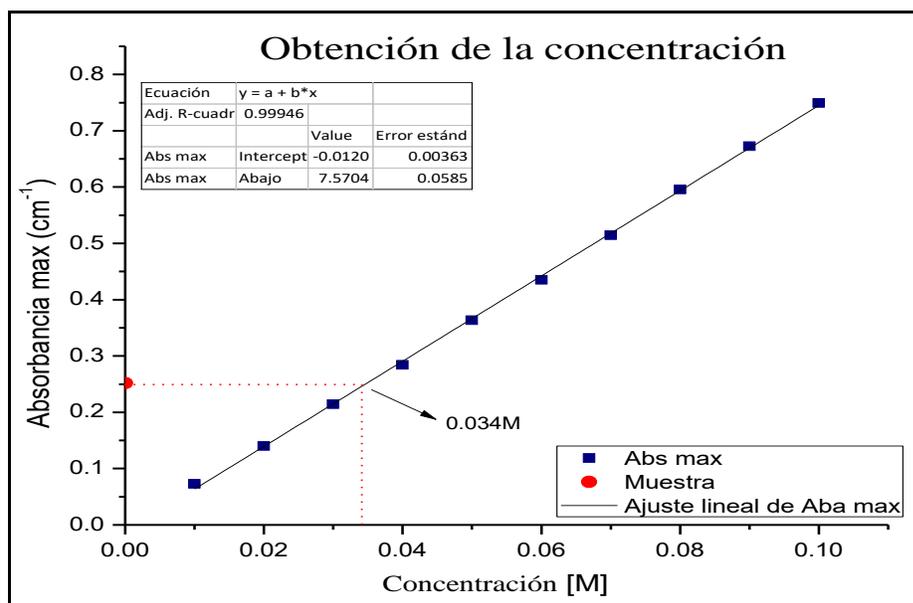


Figura 11. Gráfica a partir de la cual se llevó a cabo a obtención de la concentración presente en la disolución acuosa.

Por otro lado, se llevó a cabo un ensayo para determinar un posible desprendimiento del  $\text{CuSO}_4$  del soporte de CTS durante la catálisis. Para esto, se simuló el medio de reacción colocando las hojuelas de CTS-Cu en agua destilada con agitación magnética constante durante 72 h. Conjuntamente, este experimento también se llevó a cabo en DCM ya que este es un disolvente ampliamente utilizado dentro de la síntesis de BIMs. Como resultado se obtuvieron las gráficas presentadas en la figura 12.

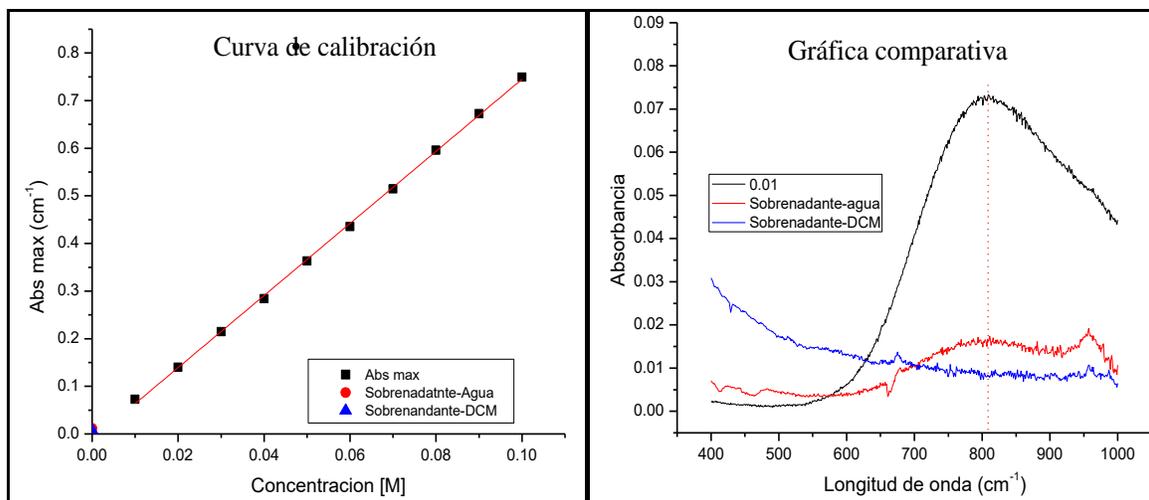


Figura 12. Comparativos de los espectros obtenidos de los sobrenadantes de las disoluciones.

Del análisis de las gráficas presentadas anteriormente, se observa que las lecturas de UV-Vis no presentan concentraciones del  $\text{CuSO}_4$  significativas en las soluciones, lo cual indica que el CTS retiene al metal aún manteniéndose bajo agitación prolongada en el disolvente. Cabe mencionar que el tiempo de agitación es 3 veces mayor al tiempo de reacción en el cual el material será utilizado como catalizador. Por otro lado, una vez concluido el experimento y habiéndose evaporado por completo los disolventes utilizados, el material mantiene su apariencia física sin modificaciones aparentes, destacando así su potencial para ser reutilizado.

#### 7.4. Análisis de la morfología y dispersión del Cu en las hojuelas de CTS mediante FESEM

Una de las características importantes de un soporte catalítico es que contenga una morfología uniforme. El material obtenido en forma de hojuelas fue analizado mediante Microscopía Electrónica de Barrido por Emisión de Campo (FESEM por sus siglas en inglés) y las imágenes se muestran en la figura 13. Se observa una distribución de tamaños irregulares y formas amorfas para dicho material. No obstante, no se descarta el empleo de este material como catalizador, dado que hasta este punto no ha sido sometido a metodologías que favorezcan la obtención de morfologías más uniformes; cabe mencionar que la metodología empleada para la obtención del material es muy sencilla y eficaz para la inmovilización de la sal de cobre.

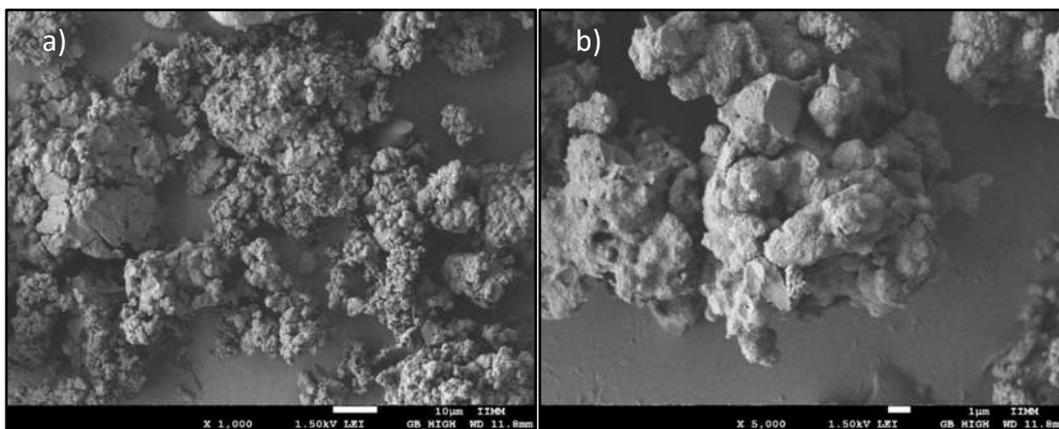


Figura 13. Análisis morfológico del material obtenido en forma de hojuelas mediante FESEM.

Otra característica importante para que un material sea considerado un buen soporte, es que permita una dispersión homogénea del material soportado en toda su estructura. Las hojuelas de CTS soportando al  $\text{CuSO}_4$  se analizaron mediante FESEM, realizando un mapeo elemental y un análisis mediante Espectroscopia de Dispersión de Energía (EDS) para observar la distribución del Cu en la muestra. Las imágenes obtenidas del mapeo elemental se muestran en la figura 14. Cabe mencionar que para el análisis de estas muestras no fue requerido el metalizado previo (el cual se realiza con cobre), asegurando así que el cobre observado corresponde al contenido por la muestra.

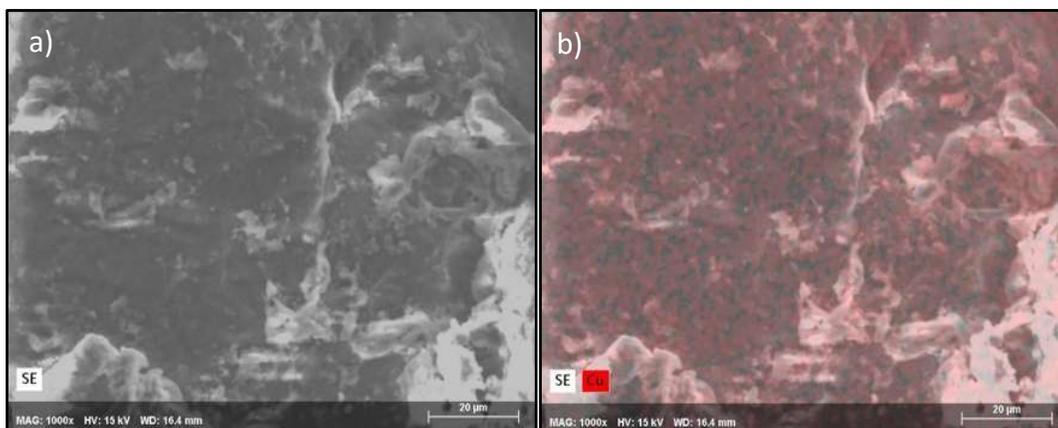


Figura 14. Análisis mediante FESEM del material CTS-Cu.

A partir de la obtención de estas imágenes mediante un mapeo elemental de la muestra, la presencia del metal se puede distinguir como una coloración roja, homogéneamente dispersa a lo largo y ancho de las hojuelas de CTS, corroborando de esta manera que el CTS en este contexto, también funciona como un buen soporte de la sal metálica. En la figura 14a se observa la morfología de la superficie de las hojuelas de CTS, y la imagen comparativa del mapeo elemental en la misma zona en la figura 14b.

Así mismo, se llevó a cabo el análisis elemental a través del espectro EDS generado mediante FESEM, el cual se muestra en la figura 15. Se evidencian las señales desplegadas para los elementos C, O, y N pertenecientes al CTS, así mismo, una señal indicando la presencia de azufre, el cual proviene de la sal precursora;  $\text{CuSO}_4$ . De igual manera destacan las señales pertenecientes al Cu, el cual corresponde al soportado a partir del  $\text{CuSO}_4$ . Como se mencionó anteriormente, para el análisis de esta muestra no fue necesario realizar el metalizado del material para su observación en el microscopio dado que esta contiene cobre (recordando que, para su observación; la muestra debe ser conductora y comúnmente se metaliza con Cu), por lo que se tiene la certeza de que el metal no pertenece a otra fuente.

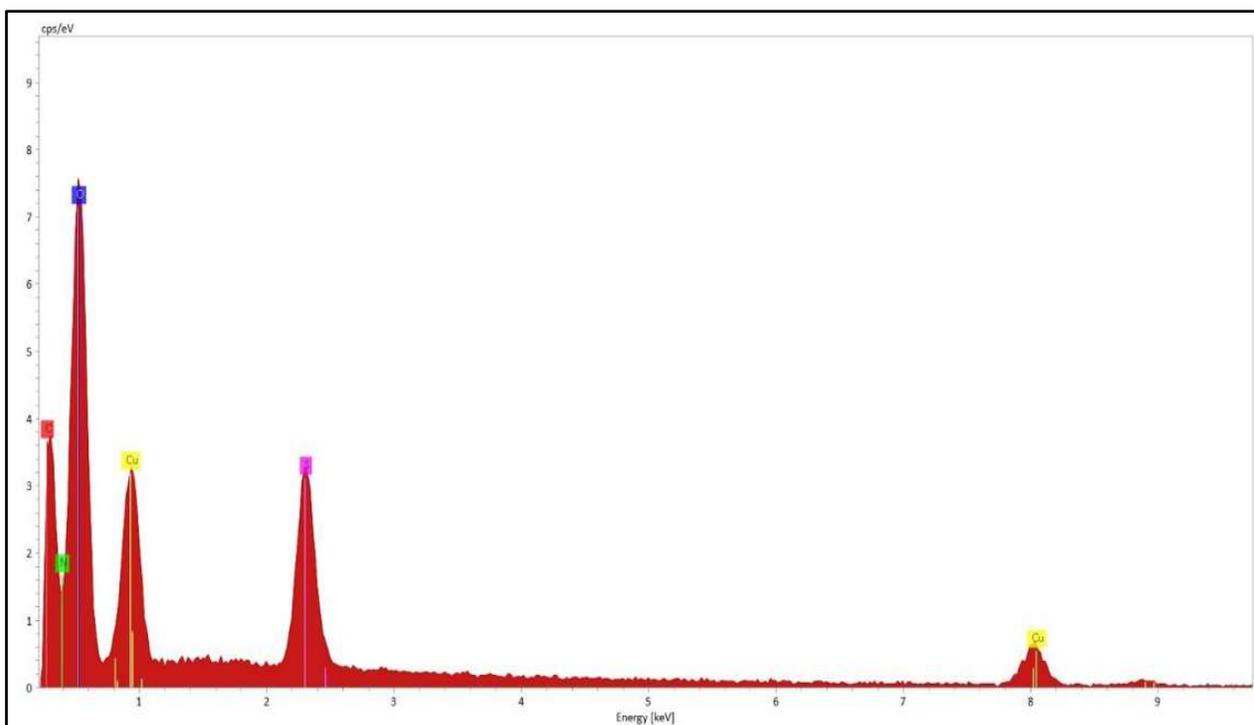
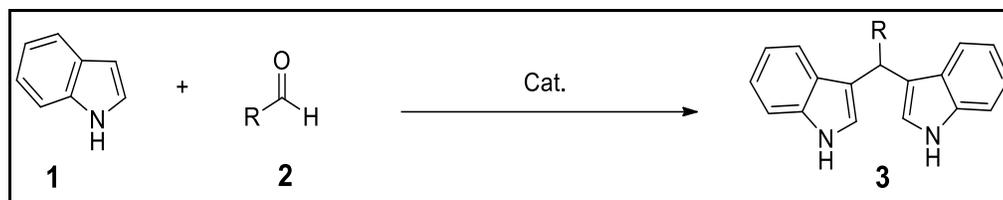


Figura 15. Espectro de EDS de la muestra de CTS-Cu.

## 7.5. Síntesis de BIMs catalizadas con CTS-Cu

Para llevar a cabo la evaluación de la actividad catalítica, del material en forma de hojuelas conteniendo la sal metálica, en la síntesis de los BIMs (Esquema 4), se hicieron diferentes ensayos de la reacción general mostrada en el esquema 4 con los compuestos carbonílicos enlistados en la tabla 2.



Esquema 4. Reacción general para la obtención de BIMs.

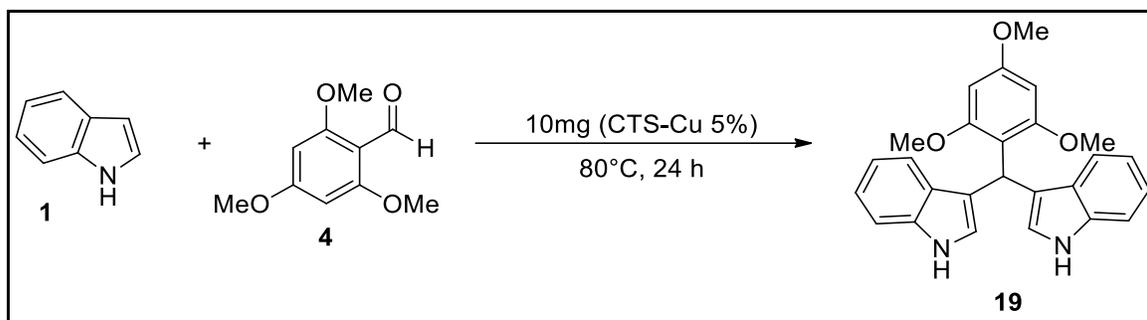
Tabla 2. Sustratos carbonílicos ensayados para la obtención de BIMs.

<p>4 2,4,6-trimetoxibenzaldehído</p>	<p>5 Benzaldehído</p>	<p>6 2,6-dimetoxibenzaldehído</p>
<p>7 Furfural</p>	<p>8 Piperonal</p>	<p>9 4-Nitrobenzaldehído</p>
<p>10 Anisaldehído</p>	<p>11 Cinamaldehído</p>	<p>12 Acetaldehído</p>
<p>13 Pentanal</p>	<p>14 Formaldehído</p>	<p>15 Tereftalaldehído</p>
<p>16 Bromobenzaldehído</p>	<p>17 Isatina</p>	<p>18 4- Trimetilsilenilbenzaldehído</p>

Los detalles sobre la variación de las condiciones de reacción se describen a continuación.

## 7.6. Estandarización de las condiciones de reacción para la síntesis de BIMs

Con la finalidad de encontrar las condiciones de reacción óptimas y cantidad mínima requerida del catalizador hojuelas CTS-Cu para la obtención de los BIMs, se decidió iniciar con la reacción del indol (**1**) y el 2,4,6-trimetoxibenzaldehído (**4**) (Esquema 5). En la tabla 3 se muestran los diferentes ensayos variando temperaturas y cantidades de catalizador. Cabe mencionar que para estos ensayos la concentración del material empleado como catalizador corresponde al 5 % p/p obtenido mediante la metodología descrita anteriormente.



Esquema 5. Condiciones para la obtención del BIM **19** en presencia de CTS-Cu 5%.

Tabla 3. Condiciones de reacción ensayadas utilizando las hojuelas de CTS conteniendo la sal metálica al 5 % p/p.

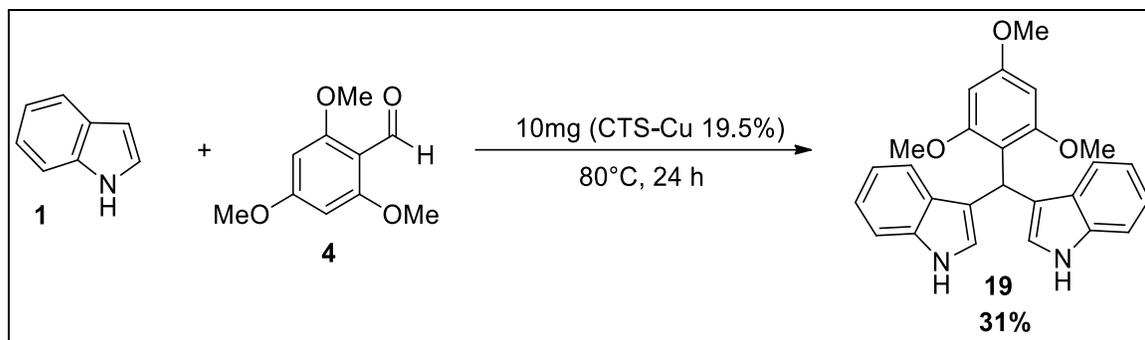
Ensayo	Catalizador	mg de catalizador	Temperatura °C	Rendimiento %
1	CTS-Cu (5 %)	-	60	NR
2	CTS-Cu (5 %)	5	60	Trazas
3	CTS-Cu (5 %)	10	60	Trazas
4	CTS-Cu (5 %)	15	60	Trazas
5	CTS-Cu (5 %)	20	60	NR
6	CTS-Cu (5 %)	-	80	NR
7	CTS-Cu (5 %)	5	80	Trazas
8	CTS-Cu (5 %)	10	80	Trazas
9	CTS-Cu (5 %)	15	80	Trazas
10	CTS	10	80	NR
11	CuSO <sub>4</sub>	10	80	18%

Todas las reacciones se llevaron a cabo sin el empleo de disolvente y en un tiempo de 24 h.

A partir del análisis de los resultados de la tabla 3, se observó que la temperatura probable para la obtención de estos productos es 80°C, ya que bajo estas condiciones se

observaba la formación del producto, aunque en trazas. Asimismo, con el ensayo 11 se demuestra la actividad catalítica del Cu en la formación del producto, ya que la reacción no procede en presencia de CTS (Ensayo 10).

Con estas observaciones se decidió emplear el material que contenía una concentración mayor de CuSO<sub>4</sub> soportado, esperando con esto mayor interacción entre el cobre y el sustrato carbonílico, lo que llevó a un aumento en los rendimientos como se puede observar en el esquema 6 con el uso del catalizador conteniendo 19.5 % p/p de CuSO<sub>4</sub>.



Esquema 6. Condiciones de reacción para la síntesis de BIM **19** empleando las hojuelas de CTS con 19.5 % peso de CuSO<sub>4</sub>.

Al aumentar la cantidad de sal de cobre soportada en las hojuelas de CTS, se observó un mayor incremento en el rendimiento de **19**, pasando de trazas a un 31 %. La obtención de los productos se corroboró mediante RMN de <sup>1</sup>H. A manera de ejemplo, se muestra el espectro obtenido del producto **19** en la figura 16, en el cual se encontraron las señales esperadas para dicha molécula previamente descritas [24].

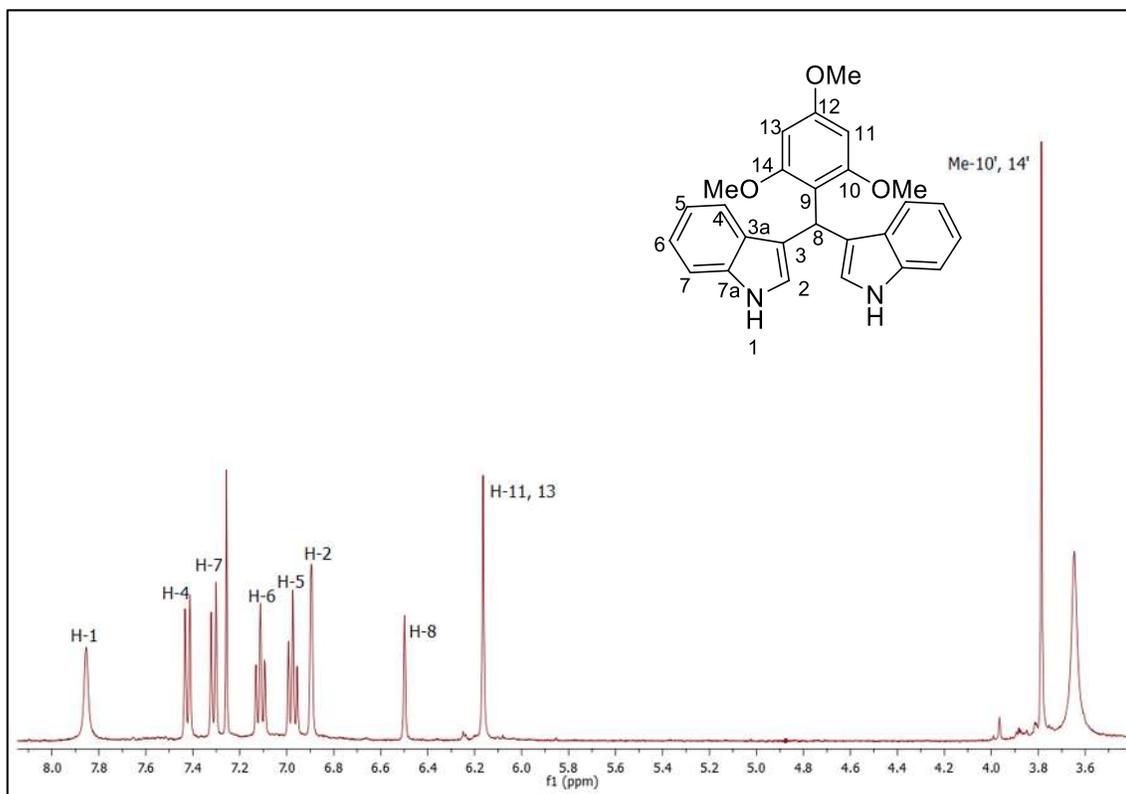


Figura 16. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para el BIM 19.

A partir de estos resultados se decidió analizar la influencia del empleo de diferentes disolventes para dicha reacción, usando 10 mg de hojuelas de CTS-Cu 19.5 % p/p. Los ensayos desarrollados se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Condiciones de reacción ensayadas utilizando las hojuelas de CTS al 19.5 % p/p de la sal de cobre y variando disolventes.

Ensayo	Disolvente	Rendimiento (%)
1	1,2-Dicloroetano	NR
2	Acetonitrilo	Trazas
3	Metanol	Trazas
4	s/d*	31

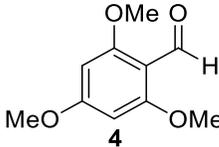
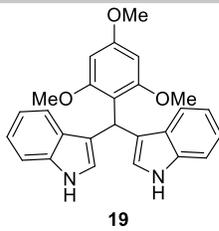
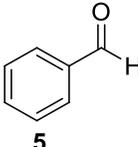
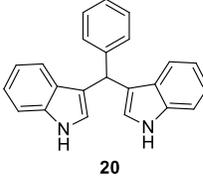
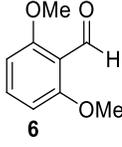
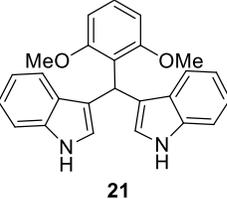
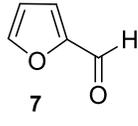
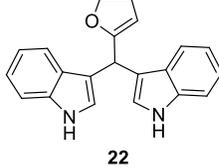
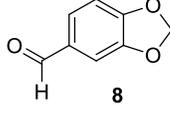
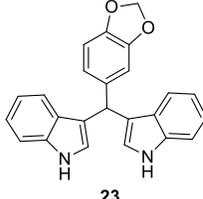
Las reacciones se llevaron a cabo empleando 10 mg del material CTS-Cu, a 80°C durante 24 h.  
\* Sin disolvente.

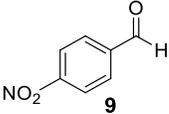
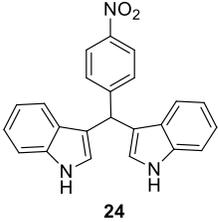
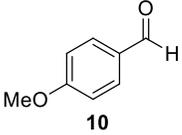
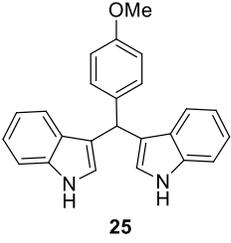
De la tabla 4, se observa que las mejores condiciones de reacción para la obtención del BIM 19 se obtienen empleando 10 mg de las hojuelas de CTS-Cu 19.5 % p/p a 80°C durante 24 h y sin disolvente.

En todos los ensayos se llevó a cabo la recuperación del catalizador por medio de filtración una vez concluido el tiempo de reacción.

Con los resultados anteriores, se procedió a realizar los ensayos con cada uno de los sustratos carbonílicos anteriormente mencionados. En la tabla 5 se muestran las condiciones de reacción empleadas, así como los porcentajes de rendimiento obtenido para cada sustrato carbonílico.

Tabla 5. Rendimientos obtenidos para los BIMs 19-25 utilizando hojuelas CTS-Cu 19.5 % p/p como catalizador.

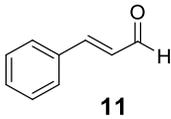
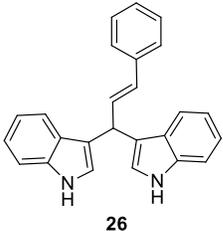
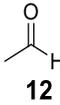
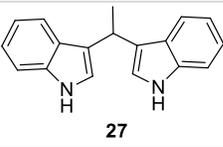
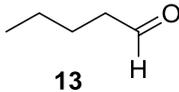
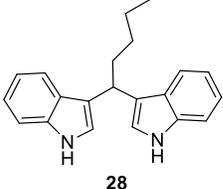
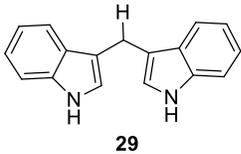
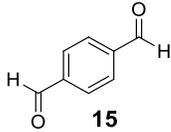
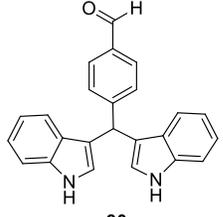
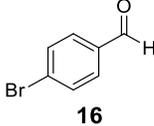
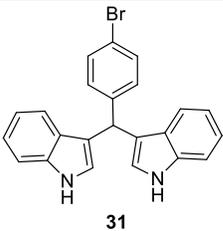
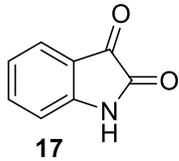
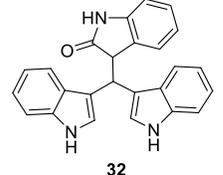
Ensayo	Sustrato carbonílico	Producto	Rendimiento (%)
1			31
2			100
3			65
4			74
5			15

6			25
7			59
Todas las reacciones se llevaron a cabo con 1 equivalente del derivado carbonílico indicado y 2 equivalentes de indol, empleando 10 mg de CTS-Cu a 80°C durante 24 h y sin disolvente. Los rendimientos se determinaron después de la purificación mediante cromatografía en columna.			

Del análisis de los resultados mostrados en la tabla 5 se observa que, con la inclusión de las hojuelas CTS-Cu 19.5 % p/p se logra la obtención efectiva de los BIMs correspondientes. En el caso particular del ensayo 1 en donde se obtiene el producto en un rendimiento cuantitativo, es importante destacar que se ha reportado la obtención de **20** en rendimiento del 60% utilizando  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  y etanol como disolvente, sin recuperación de la sal [6]. Destacando también la obtención de los productos **21-22** y **25** (Ensayos 3, 4 y 7) en rendimientos moderados 59-74%. En el resto de los ensayos se observa un menor rendimiento, lo que podría atribuirse a los sustituyentes del sustrato carbonílico, ya que, el grupo nitro al ser un grupo desactivante y tener facilidad de formar puentes de hidrogeno, podría contribuir a que el rendimiento sea bajo. No obstante, no se ha encontrado ninguna tendencia que pudiera contribuir a la formulación de una teoría clara sobre la influencia de los sustituyentes en el aldehído para la formación del BIM.

Continuando con el análisis de la capacidad catalítica del catalizador CTS-Cu, se realizaron los ensayos con diferentes sustratos carbonílicos manteniendo las mismas condiciones de reacción empleadas anteriormente; los resultados se muestran en la tabla 6.

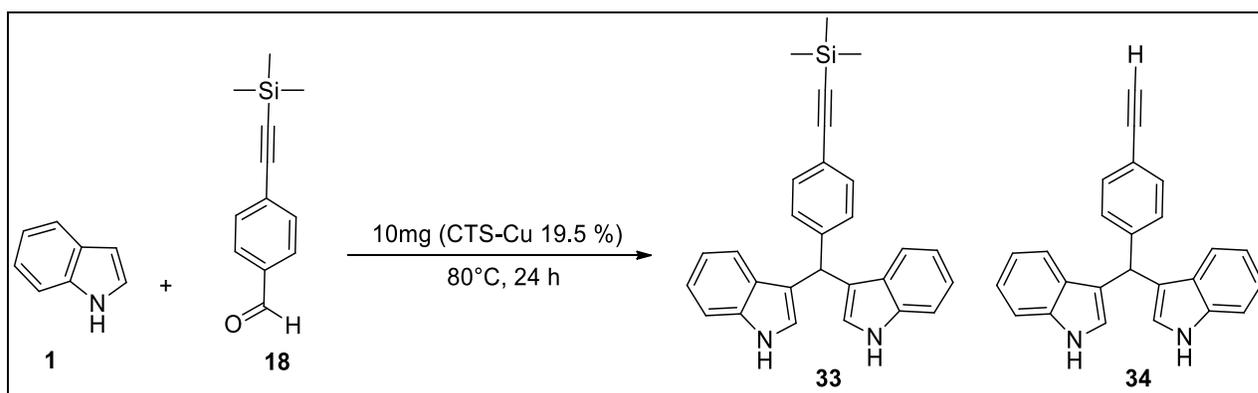
Tabla 6. Rendimientos obtenidos para los BIMs **26-32** utilizando hojuelas CTS-Cu 19.5 % p/p como catalizador.

Ensayo	Sustrato carbonílico	Producto	Rendimiento (%)
1	 <b>11</b>	 <b>26</b>	51
2	 <b>12</b>	 <b>27</b>	28
3	 <b>13</b>	 <b>28</b>	16
4	 <b>14</b>	 <b>29</b>	14
5	 <b>15</b>	 <b>30</b>	70
6	 <b>16</b>	 <b>31</b>	82
7	 <b>17</b>	 <b>32</b>	41

Todas las reacciones se llevaron a cabo con 1 equivalente del derivado carbonílico indicado y 2 equivalentes de indol, empleando 10 mg de CTS-Cu a 80°C durante 24 h y sin disolvente. Los rendimientos se determinaron después de la purificación mediante cromatografía en columna.

Del análisis de los resultados mostrados en la tabla 6, se observa que con el uso de las hojuelas CTS-Cu 19.5 % p/p nuevamente se favorece la obtención de los BIMs a partir de otros sustratos carbonílicos, aun con el uso de carbonilos tipo cetona, como se aprecia en el ensayo 7, demostrando la efectividad del catalizador para este tipo de grupos funcionales. Sin embargo, para el caso de los ensayos 2, 3 y 4 se observa una tendencia a la disminución de los rendimientos cuando el sustrato carbonílico es de naturaleza alifática. Los mejores resultados en términos de rendimientos se obtuvieron con el uso de los aril-adehídos para sustituidos (70-82 %) como se muestra en los ensayos 5-6.

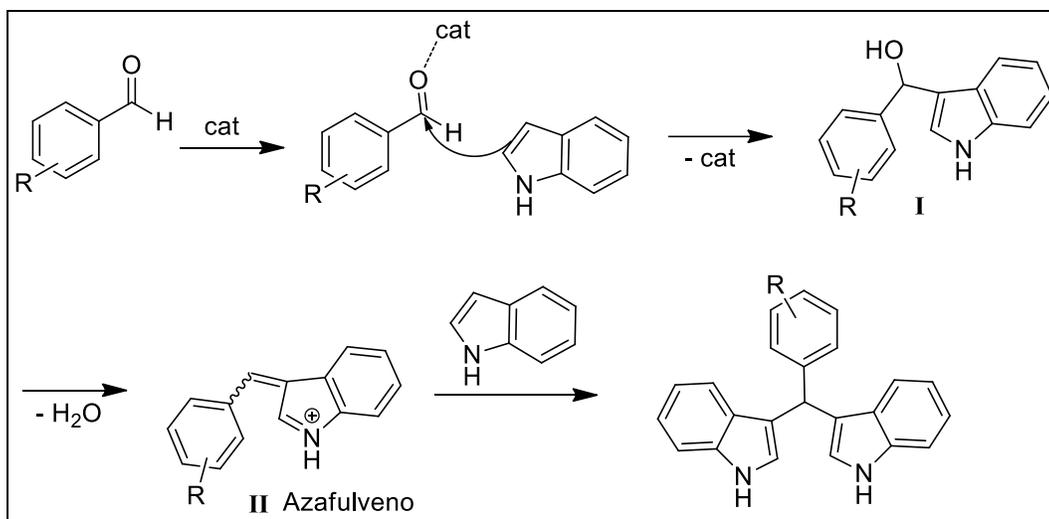
Adicional a estos ensayos, se realizó otro experimento con el interés de evaluar la tolerancia del catalizador frente a grupos protectores sensibles como el trimetilsilano, para esto se decidió explorar la obtención del BIM **33** a partir del aldehído **18** en las condiciones de reacción ya establecidas (Esquema 7).



Esquema 7. Síntesis de los BIM **33** y **34** empleando el sustrato sililado.

La reacción fue monitoreada cada hora mediante CCF. A partir de la segunda hora se observó la formación del producto **34**. Con este resultado se llevó a cabo nuevamente la reacción en un tiempo de 2 h, la purificación del crudo de reacción permitió identificar la obtención del BIM **33** con un 21 % de rendimiento y del derivado BIM **34** con un 14 % de rendimiento. Estos resultados son muy interesantes, ya que a pesar de que el catalizador CTS-Cu no es un buen candidato para la síntesis de BIMs con grupos protectores sensibles como los derivados de silicio, se demuestra su potencial aplicación en la obtención de BIMs con grupos alquino terminales.

En el esquema 8 se anexa una propuesta sobre el posible mecanismo de reacción.



Esquema 8. Propuesta mecanística de la obtención de BIMs empleando el catalizador obtenido.

El catalizador activa el grupo carbonilo del aldehído, seguido de una sustitución electrofílica sobre el C-3 del indol. Esto forma un intermediario de tipo I, que mediante la eliminación de una molécula de agua genera el conocido intermediario azafulveno II, que mediante el ataque nucleofílico de una segunda molécula de indol, justifica la formación de los BIMs [70, 71].

## 7.7. Determinación de la presencia de CuSO<sub>4</sub> en el medio de reacción

Para que un material sea considerando un buen soporte, éste debe de retener el catalizador a lo largo de todo el proceso de catálisis, debe ser fácilmente recuperable del medio de reacción y reutilizable. La demostración de esta característica se evidenció en el apartado 3.3, mediante la simulación de un medio de reacción, por lo que en este caso se analizó del medio de reacción una vez efectuada la síntesis bajo las condiciones de reacción estandarizadas con anterioridad. El medio de reacción se analizó mediante UV-Vis en busca de la banda característica de CuSO<sub>4</sub> en 808 nm, determinada con anterioridad. El espectro obtenido se muestra en la figura 17.

Se observa la ausencia de la banda en 808 nm característica del CuSO<sub>4</sub>, demostrándose de esta manera que durante la catálisis el material se mantiene retenido en el soporte y no se desprende en el medio de reacción verificando de esta forma la eficiencia del CTS en la retención de la sal de cobre. Aunado a esto, se realizó la medición del producto de reacción puro; el cual absorbe en una longitud de onda de 531 nm, banda presente en todas las mediciones realizadas.

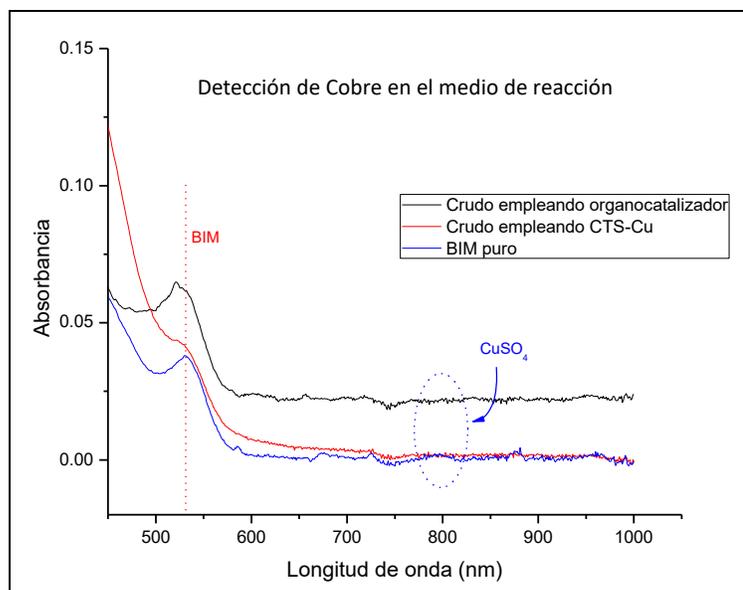


Figura 17. Espectro comparativo obtenido mediante UV-Vis.

## 7.8. Análisis del potencial de recuperación y reúso del catalizador CTS-Cu

Una vez realizados los experimentos para determinar el potencial catalítico de las hojuelas de CTS soportando a la sal de CuSO<sub>4</sub>, el material se recuperó después de la catálisis y se llevó a su análisis mediante FESEM. Las imágenes obtenidas se muestran en la figura 18, en donde se observa que el material mantiene su estructura sin modificaciones, evidenciando de esta manera su alta capacidad de recuperación y su posible reutilización.

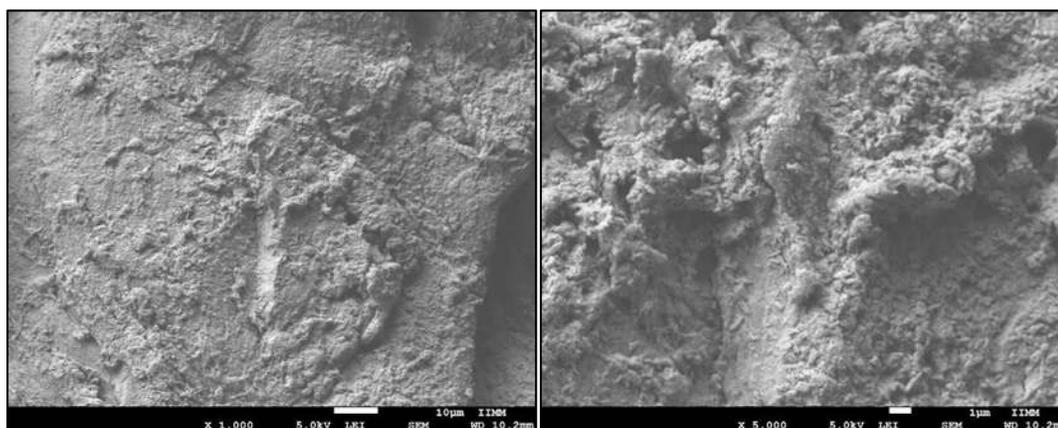


Figura 18. Imágenes FESEM del catalizador CTS-Cu posterior a la recuperación.

Mediante esta misma técnica, se realizó un mapeo elemental de Cu, las imágenes obtenidas de este experimento se muestran en la figura 19. Se observa que el Cu se mantiene homogéneamente disperso a lo largo y ancho del material una vez que el material es recuperado del medio de reacción. Con ello se garantiza que el CTS funciona como un

excelente soporte para este material, ya que el cobre no se desprende durante la catálisis ni después de su recuperación.

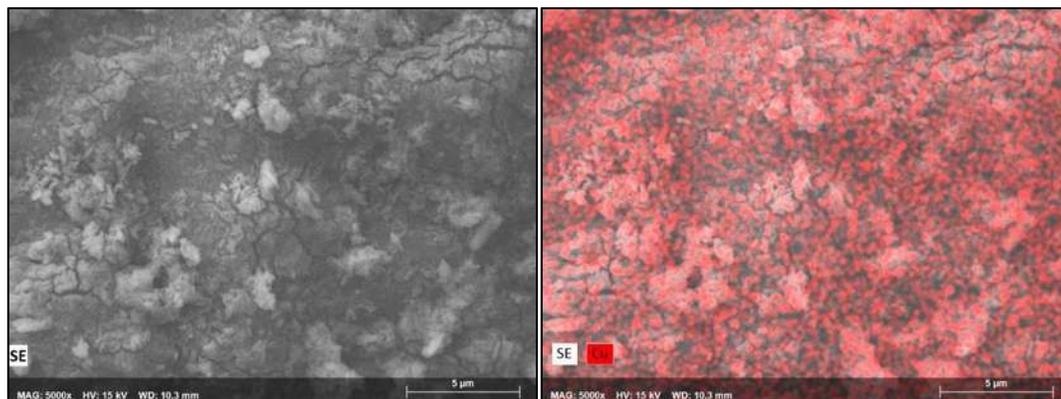
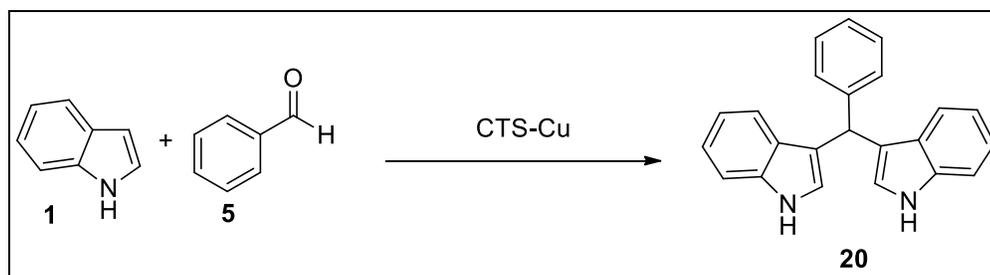


Figura 19. Mapeo elemental de Cu realizado mediante FESEM para el catalizador CTS-Cu.

Enseguida, se realizaron ensayos para determinar la capacidad de reutilización de este catalizador heterogéneo. Las pruebas se realizaron empleando benzaldehído (Esquema 9), ya que con este aldehído el rendimiento obtenido es cuantitativo. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 7.



Esquema 9. Reacción para la obtención del BIM 20 para la evaluación del potencial de recuperación y reutilización de CTS-Cu.

Como se observa, el catalizador mantiene su actividad catalítica hasta después de 5 ciclos de reacción. La disminución en el rendimiento es atribuida principalmente a la pérdida del material durante las recuperaciones mediante filtración, más no a la pérdida de la actividad catalítica de dicho material. Este problema podría ser solucionado empleando un método de recuperación diferente, para lo cual se ha considerado emplear centrifugación, el cual sigue siendo un método sencillo y podría ofrecer una recuperación aún más eficaz que el empleado hasta el momento.

Tabla 7. Resultados del análisis del potencial de recuperación y reúso de CTS-Cu.

Reacción	Ciclo catálisis/recuperación	% Rendimiento
1	CTS-Cu	100
2	2do	100
3	3ro	100
4	4to	94
5	5to	60

Todas las reacciones se llevaron a cabo con 1 equivalente del derivado carbonílico indicado y 2 equivalentes de indol, a 80°C durante 24 h y sin disolvente. Los rendimientos se determinaron después de la purificación mediante cromatografía en columna.

Una vez concluidos los cinco ciclos de catálisis/recuperación, el material recuperado fue analizado mediante FESEM, las imágenes obtenidas se muestran en la figura 20, en donde se observa un cambio significativo en la morfología de los materiales. El cambio observado es atribuido a una posible fragmentación de las hojuelas durante las reacciones, producto de la agitación empleada. Por otro lado, el mapeo elemental de Cu en el catalizador heterogéneo evidencia la presencia del Cu distribuido homogéneamente en el soporte, lo que indica que el CTS retiene al metal posterior a dichos ciclos; confirmando de esta manera que el catalizador soportado mantiene su actividad catalítica después de varios ciclos catálisis/recuperación.

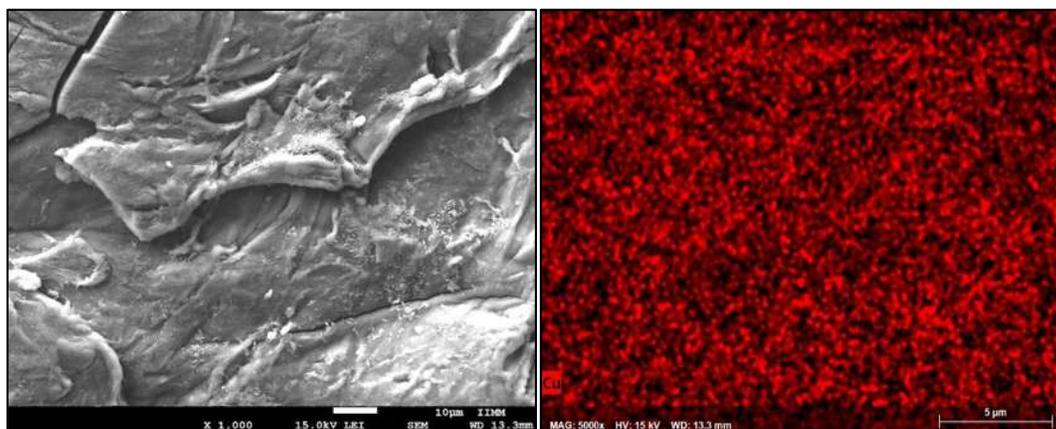


Figura 20. Micrografía y mapeo elemental del catalizador CTS-Cu obtenidos posterior a los ciclos de catálisis/recuperación.

## 7.9. Estandarización de las condiciones de reacción para la obtención de estructuras de menor tamaño mediante reducción química

Parte de los objetivos de este trabajo implicó la obtención de catalizadores con estructuras de menor tamaño con la finalidad de aumentar el área superficial expuesta para favorecer la catálisis. Para esto, se comenzó con la experimentación para la posible reducción química de  $\text{CuSO}_4$ , empleando ácido ascórbico como agente reductor. Esto con la finalidad de realizar la búsqueda y posible obtención de morfologías más definidas de un material a base de cobre en una escala de menor tamaño.

Se llevó a cabo la experimentación para establecer las condiciones óptimas de reacción para la máxima reducción de la sal. Esto se realizó variando las concentraciones de la sal precursora; se emplearon concentraciones 0.05 M, 0.1 M y 0.2 M de  $\text{CuSO}_4$ . La cantidad de ácido ascórbico se varió a partir de la solución al 2 % p/v y adicionándose desde 0.5 mL hasta 5 mL. Asimismo, se modificó la temperatura de reacción desde temperatura ambiente hasta 120 °C. Además, se variaron el orden de adición de los reactivos y el tiempo de agitación.

El monitoreo de la reacción se llevó a cabo en un espectrofotómetro de UV-Vis, verificando la presencia de una banda de absorción entre 200 y 300 nm, dado que en la literatura se ha reportado la presencia de NPs-CuO en éste intervalo [72]. Las mediciones se realizaron durante 24 h con lecturas cada hora, los espectros obtenidos se muestran en la figura 21. En la figura 21a se observa una banda de absorción en 245 nm y el aumento de la absorbancia en las primeras 12 h de reacción, con su posterior disminución a tiempos mayores (Figura 21b).

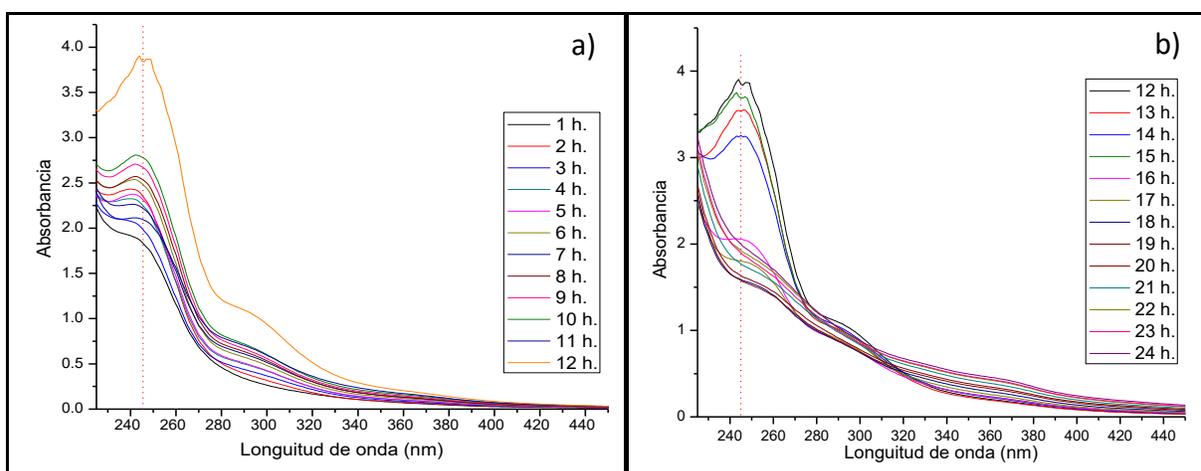


Figura 21. Monitoreo UV-Vis de la reacción de reducción con ácido ascórbico durante 24 h.

Como resultado de dichos experimentos, se observó una banda en 245 nm en el UV-Vis característica de la obtención de CuO en forma de nanopartículas [72], por lo que se especuló sobre la posible obtención de morfologías de esta naturaleza. La máxima concentración

obtenida se consigue al emplear 4 mL de una solución de  $\text{CuSO}_4$  0.1 M, con agitación vigorosa durante 30 min a  $80^\circ\text{C}$  y posteriormente adicionando 0.5 mL de ácido ascórbico al 2 % p/v, manteniendo la agitación y la misma temperatura durante 12 h más.

Por otro lado, se planteó la incorporación de un polímero como medio de dispersión; además de que es bien conocida la actividad reductora de polímeros como el CTS y el alcohol polivinílico (PVA) para la obtención de estructuras nanométricas metálicas. Para esto, se emplearon por separado 4 mL de CTS disuelto en una disolución acuosa de ácido acético al 2 % p/p y 4 mL de PVA en una disolución acuosa al 1 % p/p. A cada uno se le adicionaron 4 mL de la solución de 0.1 M de  $\text{CuSO}_4$  manteniendo agitación mecánica durante 30 min a  $80^\circ\text{C}$ . Transcurrido este tiempo, se adicionaron 0.5 mL de la solución de ácido ascórbico a 2 % p/v manteniendo agitación constante durante 12 h más a  $80^\circ\text{C}$ . Con el análisis mediante UV-Vis se determinó que con el empleo de CTS la reacción no es favorable al no observarse la banda de absorción característica anteriormente descrita entre 200 y 300 nm [72]. En la imagen mostrada en la figura 22 se presentan los espectros comparativos obtenidos cada 6 h de la reacción realizada con el uso de CTS, respecto del espectro obtenido de la reacción realizada en solución acuosa, lo que permite corroborar la ausencia de la banda.

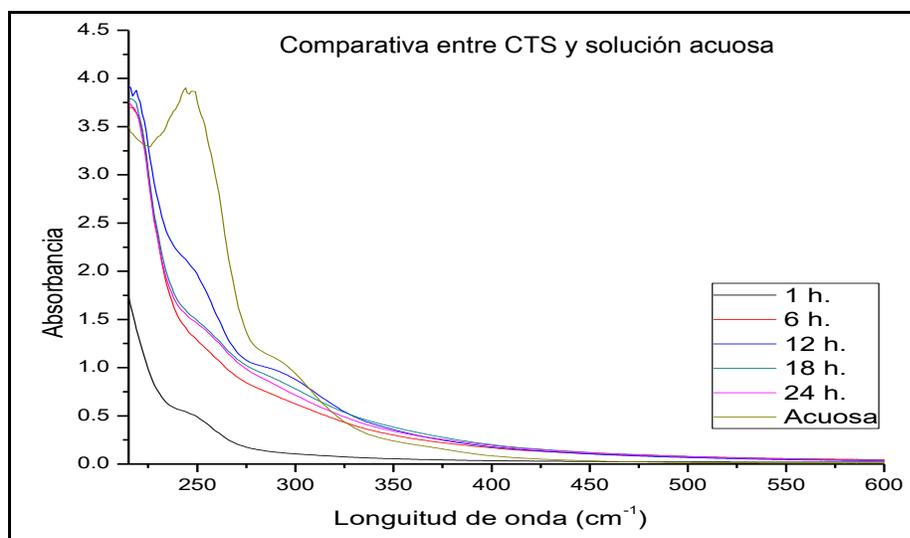


Figura 22. Espectro comparativo UV-Vis del material obtenido en disolución acuosa y en solución de CTS.

Con el empleo de PVA como medio dispersante, se observa la presencia de la banda esperada en 245 nm pero con una menor absorbancia. En la figura 23, se muestra el comparativo de esta banda empleando PVA como medio respecto del ensayo realizado en solución acuosa. A partir de estos resultados se determinó que, para la reducción de la sal de cobre, no es favorable el empleo de soluciones poliméricas, por lo que los ensayos deben realizarse en solución acuosa durante 12 h con agitación vigorosa a  $80^\circ\text{C}$ , empleando las diferentes concentraciones molares de  $\text{CuSO}_4$  y la solución de ácido ascórbico como agente reductor.

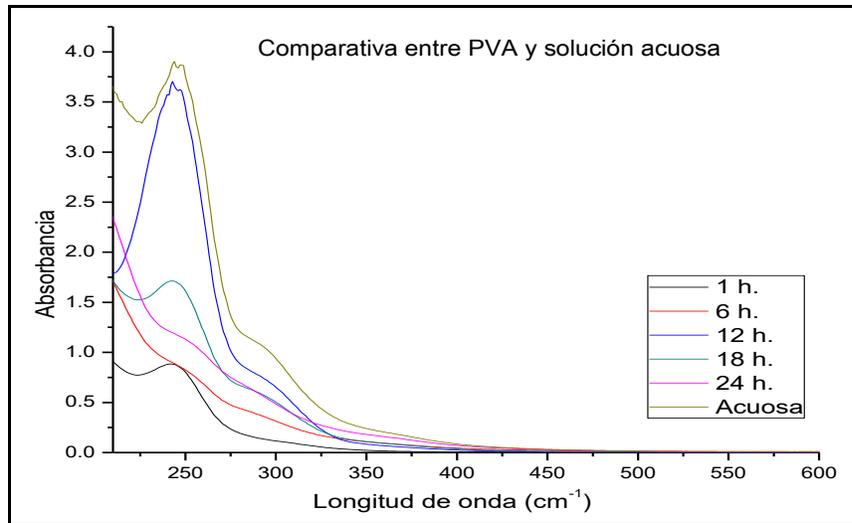


Figura 23. Espectro comparativo UV-Vis del material obtenido en disolución acuosa y en PVA.

Los espectros de UV-Vis obtenidos después de 12 h de reducción de la sal de cobre empleando las diferentes concentraciones molares se muestran en la figura 24. Estas condiciones de reacción llevan a la reducción efectiva de la sal metálica, lo que se verifica con la presencia de la banda en 245 nm previamente mencionada. Se observa una mayor absorbancia al emplear una menor concentración de la sal precursora, sin embargo, para la reducción a partir de la concentración 0.2 M de  $\text{CuSO}_4$ , la banda de absorción es mucho más definida, lo que indica una distribución de tamaño de partícula mucha más estrecha. Esto es muy favorable para la obtención de un material con una morfología de mejor calidad.

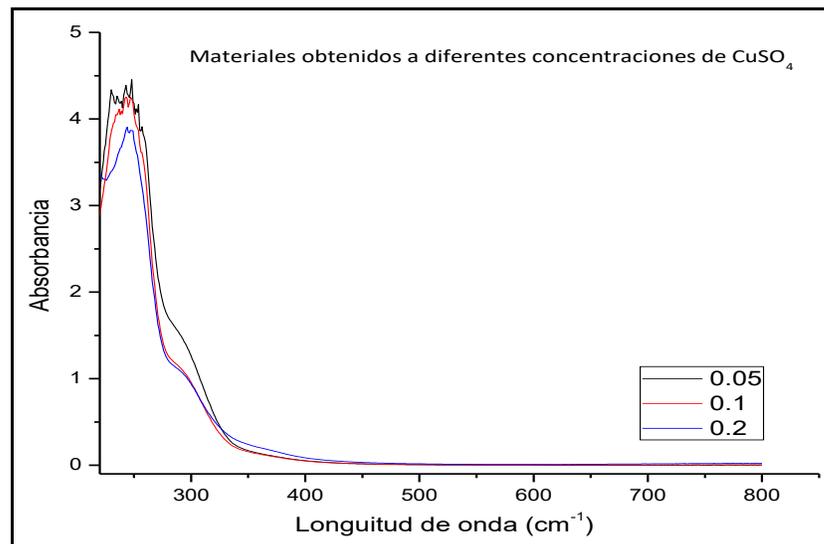


Figura 24. Espectros comparativos UV-Vis de los productos obtenidos a partir de la reducción de la sal a concentraciones, transcurridas 12 h de reacción.

### 7.10. Análisis físico del producto de la reacción de reducción química de $\text{CuSO}_4$

Una vez realizada la metodología mencionada en el apartado 6.7, el material se presenta en la solución como un precipitado color rojizo, el precipitado fue lavado varias veces con agua destilada y secado en estufa a  $60^\circ\text{C}$  por lapsos de 10 a 15 min hasta sequedad completa.

El material se obtiene como polvo fino color rojo oscuro. La apariencia es muy similar entre los materiales obtenidos a partir de las concentraciones de 0.05 M, 0.1 M y 0.2 M como se muestra en la figura 25.

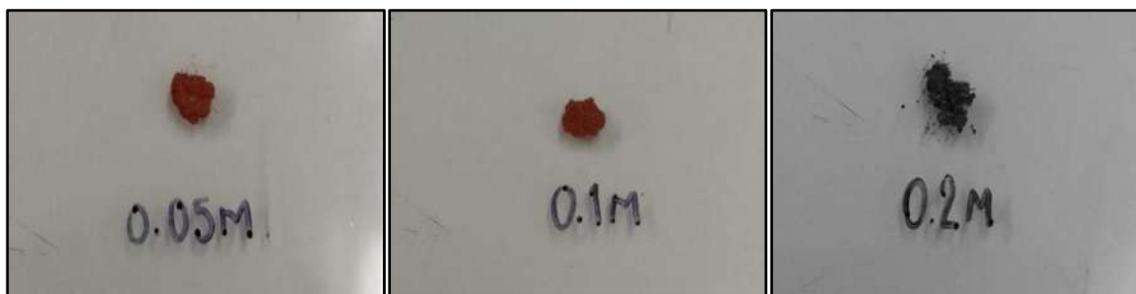


Figura 25. Producto obtenido mediante reducción de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  a diferentes concentraciones.

La morfología microscópica del producto obtenido a partir de la solución 0.5 M de  $\text{CuSO}_4$ , analizada mediante FESEM se muestra en la figura 26. Se observan partículas con dimensiones superiores a  $1\ \mu\text{m}$ , y las morfologías descritas en la literatura como microcristales de óxido de cobre (I) [40]. Las morfologías observadas son similares a las denominadas poliedro de 26 facetas.

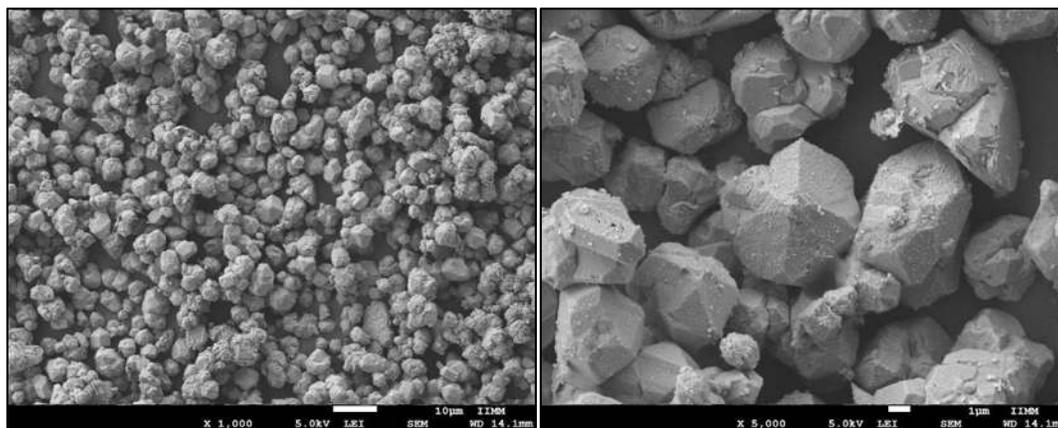


Figura 26. Micrografías FESEM para el material obtenido a partir de la reducción de la sal precursora a una concentración 0.05 M.

Las imágenes FESEM del material obtenido a partir de la concentración 0.1 M se muestran en la figura 27. En este material presenta una distribución de tamaños mucho mayor, y aun cuando se observa la presencia de estructuras que pueden considerarse cristalinas no son estructuras muy definidas.

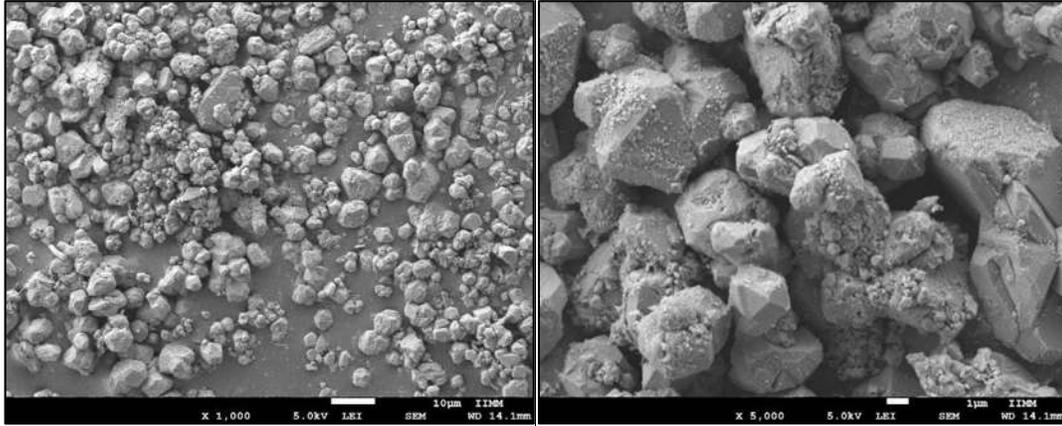


Figura 27. Micrografías FESEM del producto obtenido a partir de una concentración de la sal precursora de 0.1 M.

El análisis del producto obtenido empleando una concentración 0.2 M de la sal precursora se muestra en la figura 28. En este caso, se observa una distribución de tamaño de partícula mucho más uniforme y una morfología más definida, con una gran cantidad de estructuras denominadas cuboctaedros [40]. Además, se presentan estructuras cristalinas de menor tamaño.

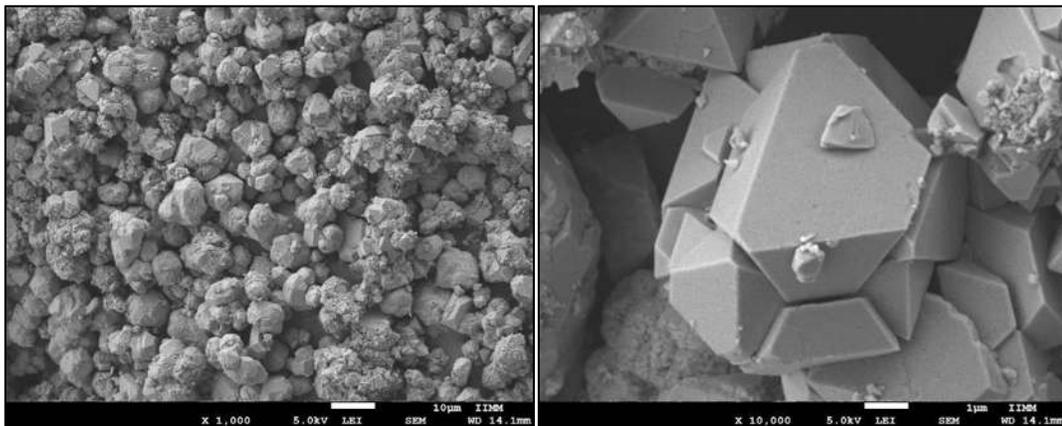


Figura 28. Imágenes FESEM para el material obtenido de una concentración de 0.2M de la sal precursora.

A partir de las imágenes mostradas anteriormente se puede inferir que, si bien las estructuras no corresponden a estructuras en una escala nanométrica ni específicamente a nanopartículas de CuO como se especuló anteriormente, se logra la obtención de una gran cantidad de cristales de tamaño micrométrico, por lo que no se descarta su empleo como

catalizadores en la síntesis de BIMs, ya que se ha reportado en la literatura que el Cu (I) favorece la formación de BIMs [5]. Asimismo, estas estructuras de microcristales corresponden a  $\text{Cu}_2\text{O}$  donde el Cu presenta este estado de oxidación, poseen una gran cantidad de caras planas y aristas expuestas; además se logra la disminución en el tamaño de partícula lo que puede favorecer el contacto con los reactivos favoreciendo la catálisis.

De acuerdo con lo observado en los materiales, se decidió realizar un ensayo variando la temperatura, con la intención de mejorar la morfología de los cristales obtenidos. Este experimento se realizó con la metodología descrita anteriormente empleando una concentración 0.2 M de la sal de  $\text{CuSO}_4$ , pero a 100 y 120 °C. En la figura 29 se muestran las fotografías de los materiales obtenidos bajo estas condiciones, observándose cambios significativos en la apariencia macroscópica.

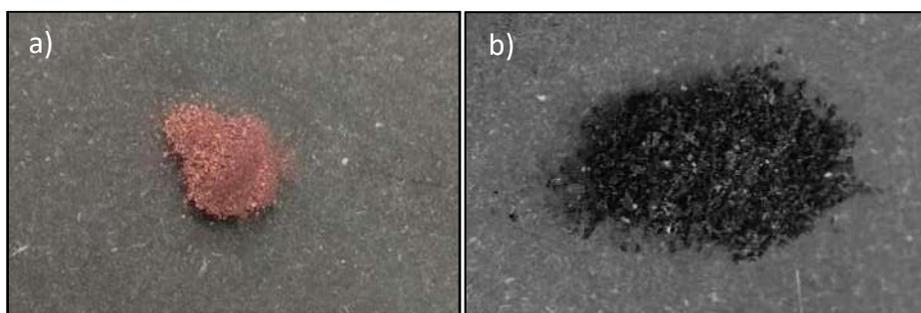


Figura 29. Productos obtenidos a partir de una concentración 0.2 M de la sal precursora a: a) 100 °C y b) 120 °C.

Las imágenes FESEM del material obtenido a 100°C se presentan en la figura 30. Se pueden apreciar morfologías definidas, sin embargo, presentan formas de agrupación diferentes respecto a los productos obtenidos a 80° C. Esto se puede atribuir a que las partículas se cristalizaron a una mayor velocidad al estar sometidas a una temperatura mayor, propiciando la aglomeración de partículas con morfología definida, formadas primero en la reacción y generando de esta manera su elongación lineal como se aprecia en la figura 30.

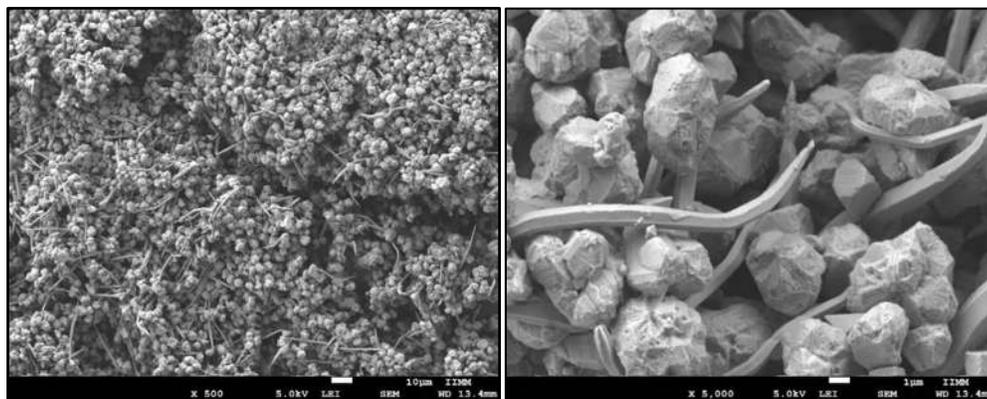


Figura 30. Producto obtenido a partir de la reducción de la solución 0.2 M de  $\text{CuSO}_4$  a 100°C.

Estas morfologías otorgan una propiedad particular determinada por las caras que presentan una orientación específica expuesta, lo que también podría tener un efecto significativo sobre su reactividad y selectividad.

Como se evidencia en los ensayos anteriores, empleando una mayor concentración de la sal precursora se favorece la cristalización. Al aumentar la concentración del precursor, se tiende a la formación de partículas cúbicas, y a partir de estas lo cuboctaedros, es decir, el número de caras expuestas se forman en diferentes direcciones e incrementa, como se muestra en la figura 31; una morfología surge a partir de la otra [73]. Se ha reportado que con el uso de concentraciones saturadas para el proceso de reducción química de iones cobre, se generan una combinación de cristales en forma de pentágonos, cubos, triángulos y formas alargadas [74].

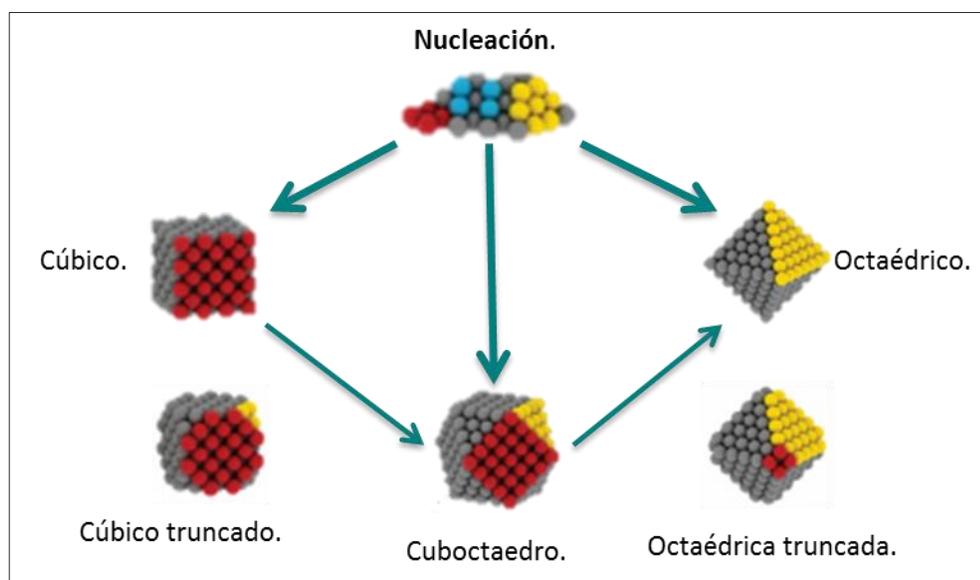


Figura 31. Esquema de las transformaciones de las partículas en diferentes agrupaciones y direcciones (tomado de [73]).

Las partículas cristalizan rápidamente a una temperatura más alta, y si el factor de sobresaturación es mayor, las partículas siguen creciendo hasta alcanzar el tamaño óptimo. La variabilidad de formas presentes entre ellas se relaciona a las partículas que nuclean primero y alcanzan el tamaño óptimo más grande hasta dejar de crecer.

Otra peculiaridad de estas estructuras y su tamaño, es que se puede facilitar el empaquetamiento u ordenamiento en su superficie. Sus superficies son denominadas facetas planas, las cuales se considera son más activas. Respecto a esto, en algunos reportes se han observado que dichas morfologías y el tamaño son más activas que las partículas esféricas [75, 76].

Un aspecto interesante dentro del panorama de las morfologías obtenidas en la prueba realizada a 100 °C es la presencia de las estructuras en forma alargada, denominadas cables o

hilos, como se muestran en la figura 32. La conformación de su forma alargada podría atribuirse a la unión de las formas cúbicas y octaédricas formadas inicialmente, que con el paso del tiempo se fusionan unas con otras de forma ordenada hasta llegar a esta estructura, como se ejemplifica en la figura 33. Estas estructuras se han descrito anteriormente en la literatura y se les denomina nanowire, las cuales están constituidas por partículas nanométricas [77].

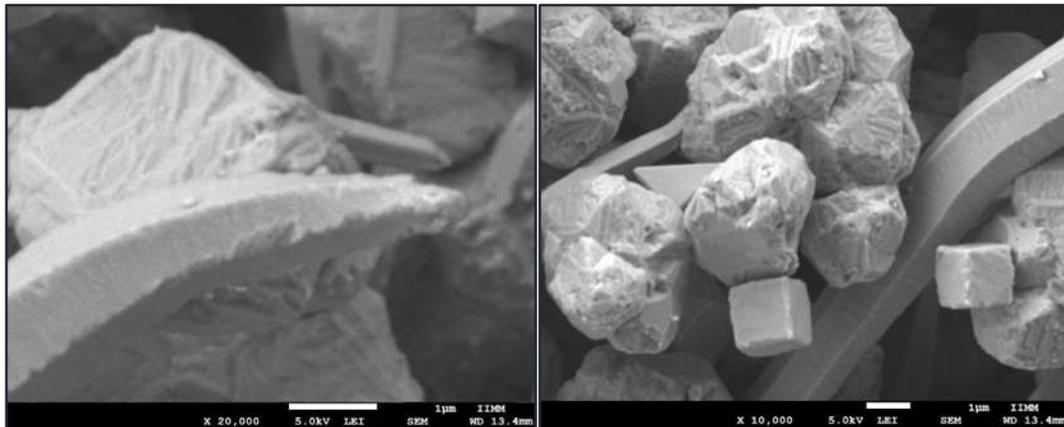


Figura 32. Imágenes de FESEM a mayor magnificación de la morfología de microcristales  $\text{Cu}_2\text{O}$  con estructura alargada.

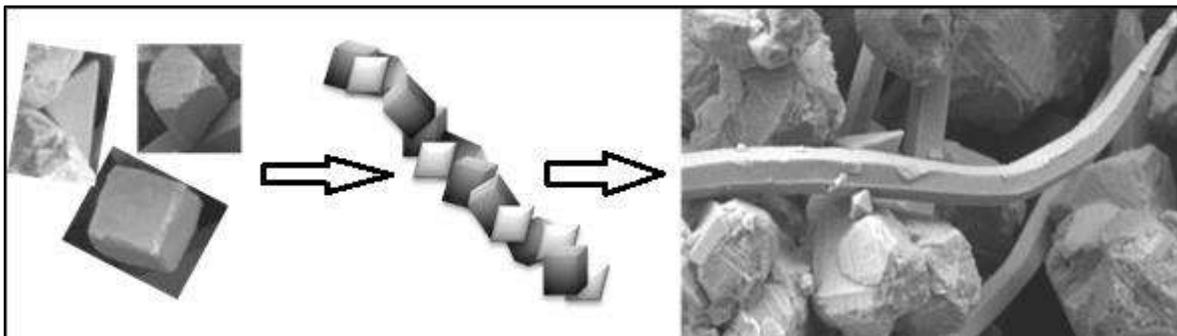


Figura 33. Ejemplificación del proceso de arreglo de cubos y octaedros hacia la estructura de un microcristal alargado o nanowire.

De manera simultánea se realizó un ensayo elevando la temperatura hasta  $120\text{ }^\circ\text{C}$ . Como se aprecia en la figura 34, al aumentar la temperatura hasta este punto, no se presentan estructuras cristalinas definidas y no se logra la obtención de microcristales, por esta razón se descarta el empleo de temperaturas mayores a  $100\text{ }^\circ\text{C}$  para la obtención de los microcristales de  $\text{Cu}_2\text{O}$ .

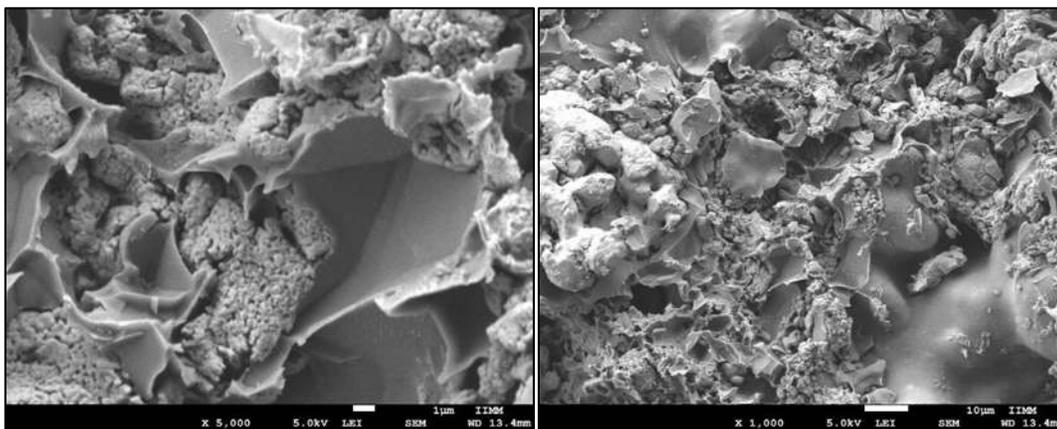


Figura 34. Producto obtenido a partir de la reducción de la solución 0.2 M de  $\text{CuSO}_4$  a 120 °C.

Por otro lado, se decidió variar otro parámetro determinante en las morfologías de los materiales finales, tal es el caso del pH. Para esto se llevaron a cabo diferentes ensayos cuyas modificaciones se mencionan específicamente para cada uno de ellos más adelante.

La apariencia física de los materiales obtenidos es similar a la observada en los obtenidos anteriormente. Se observan como polvos finos de color rojo oscuro tal y como se muestran en la figura 35.

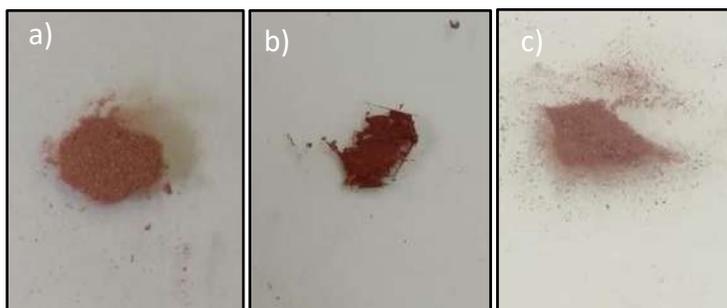


Figura 35. Materiales obtenidos. a) pH = 9 a 80° C. b) pH = 6 a 80° C. c) pH = 6 a 100° C.

Para la obtención material mostrado en la figura 35a, se mantuvo la concentración de 0.2 M de  $\text{CuSO}_4$  y la cantidad de ácido ascórbico (0.5 mL de una solución al 2% p/v), así mismo, se empleó una temperatura de reacción de 80 °C. Para este ensayo se modificó el pH de la solución acuosa a pH = 6 con una solución de hidróxido de sodio (NaOH) a una concentración de 1 % p/v. La morfología obtenida al aplicar la metodología descrita en el apartado 2.7 se muestra en la figura 36.

Las imágenes FESEM muestran estructuras menos definidas con la presencia de algunas estructuras esféricas de aproximadamente 2  $\mu\text{m}$  las cuales no se observaron en ninguno de los ensayos anteriores.

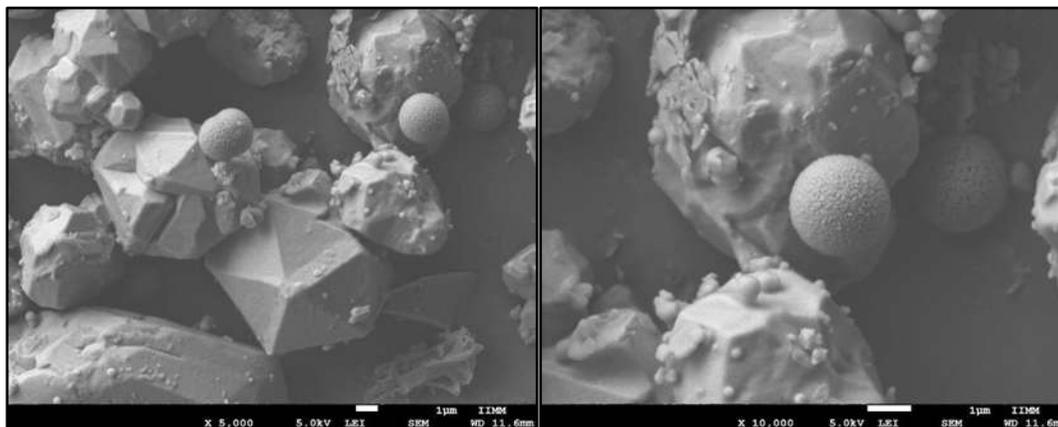


Figura 36. Microfotografías obtenidas a pH = 6.

Para la siguiente prueba se mantuvieron las mismas condiciones descritas para el ensayo anterior empleando un pH = 9. Las imágenes FESEM del producto de este ensayo se muestran en la figura 37. En este caso, se observa una distribución de tamaño de partícula mucho más amplia, a pesar de esto, aunque se observa la presencia de estructuras que pueden considerarse cristalinas no son estructuras muy definidas.

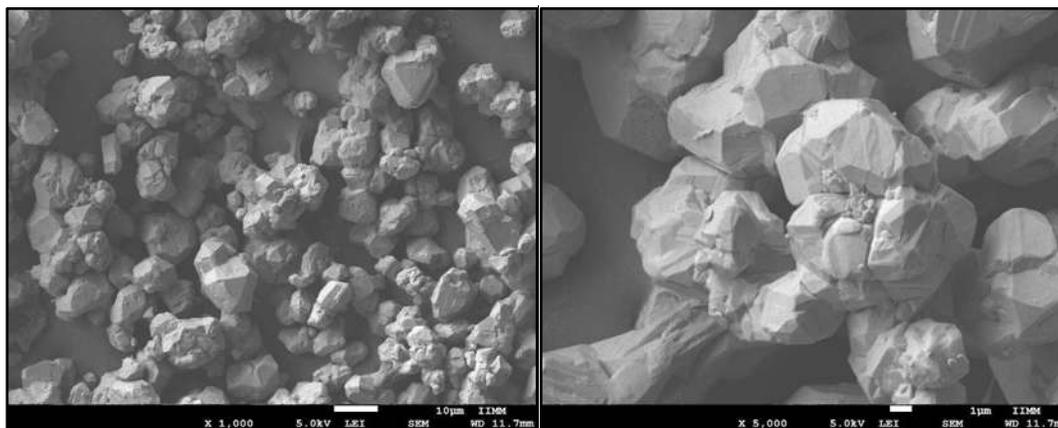


Figura 37. Microfotografías obtenidas a partir de una solución con un pH = 9.

Para el último ensayo, se mantuvieron las mismas concentraciones descritas en el ensayo con un pH = 6, pero variando la temperatura a 100 °C. La microestructura obtenida se muestra en la figura 38. En el producto de este ensayo se distingue una distribución de tamaños más uniformes, no así para la morfología.

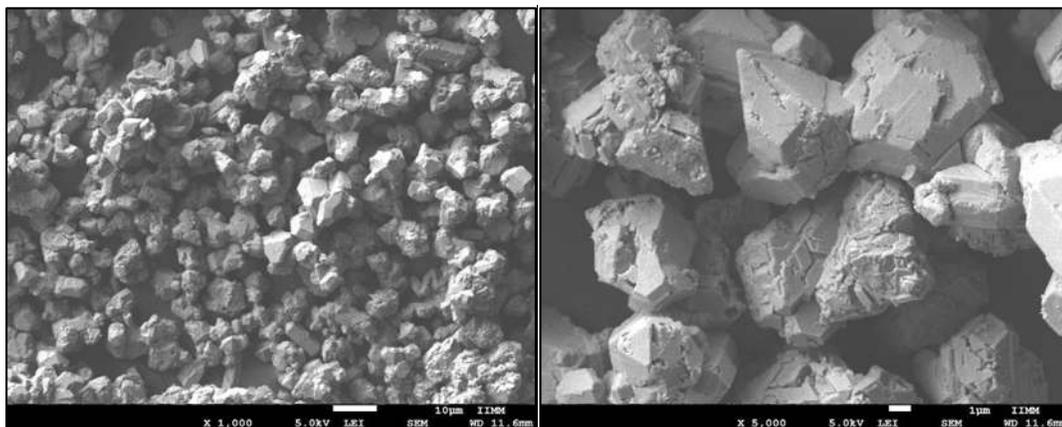


Figura 38. Microfotografías obtenidas empleando de una temperatura de 100° C y pH = 6.

Adicionalmente, se realizaron ensayos variando la concentración de la sal precursora manteniendo los pH empleados en los ensayos descritos anteriormente (6 y 9). Bajo estas condiciones no se logró la obtención del precipitado característico de los materiales, y los medios de reacción mantienen la coloración característica de la sal de cobre al finalizar el tiempo de reacción, como se muestra en la figura 39. Por esta razón, se descartó el empleo de la variación de la concentración de la sal de cobre.



Figura 39. Reacción variando la concentración de la sal de cobre, donde no se observa cambio que evidencie la reducción de la sal.

A partir de esta serie de pruebas se determinó que el pH de la solución acuosa influye de manera importante en las morfologías de los materiales obtenidos, siendo posible la obtención de diferentes geometrías, como fue el caso del primer ensayo con la obtención de esferas.

### 7.11. Análisis de los microcristales mediante difracción de rayos X de polvos (XRD)

Para confirmar la geometría cristalina de los microcristales, se obtuvo el espectro de XRD de los polvos obtenidos a partir de la concentración de 0.2 M de  $\text{CuSO}_4$  a  $80^\circ\text{C}$  el cual se presenta en la figura 40.

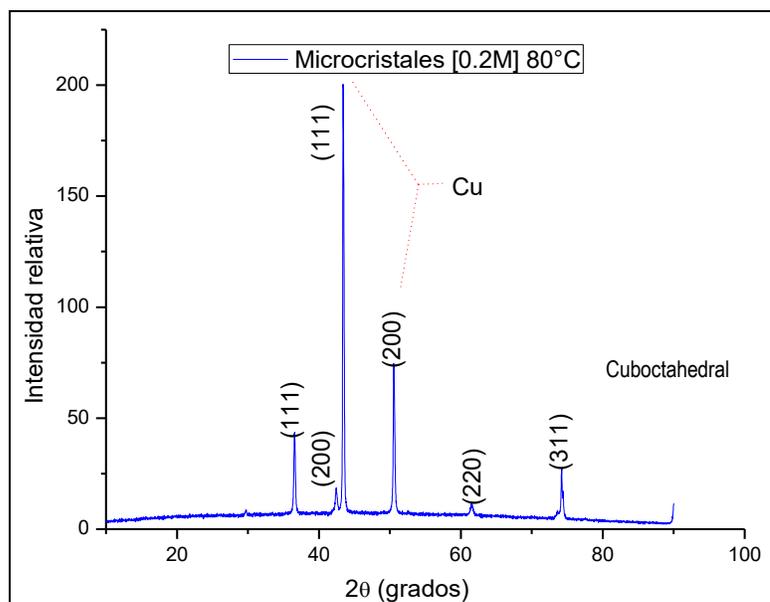


Figura 40. Difractograma XRD los polvos obtenidos a partir de la reducción de  $\text{CuSO}_4$  0.2M a  $80^\circ\text{C}$ .

Este difractograma muestra cuatro picos característicos de los microcristales de  $\text{Cu}_2\text{O}$  de morfología cuboctaédrica correspondientes a los planos  $\text{Cu}_2\text{O}(111)$  en  $37.40^\circ$ ,  $\text{Cu}_2\text{O}(200)$  en  $42.45^\circ$ ,  $\text{Cu}_2\text{O}(220)$  en  $62.65^\circ$  y  $\text{Cu}_2\text{O}(311)$  en  $70.75^\circ$  [73]. Lo que confirma la producción de  $\text{Cu}_2\text{O}$  en forma de microcristales como producto de la reducción química de la sal de  $\text{CuSO}_4$ . Se observan además dos picos de gran intensidad en  $43.45^\circ$  y en  $50.53^\circ$  correspondientes a los planos (111) y (200) respectivamente atribuidos al Cu [8, 73]. Asimismo, se descarta la presencia de  $\text{CuO}$ , debido a que el patrón de difracción no presenta ninguno de los picos de difracción característicos de esta especie. En este caso, es posible que existan impurezas del agente reductor en el medio probablemente debido a una dispersión incompleta, o bien, existe una disminución de la tasa de crecimiento del plano del núcleo por una mayor concentración de la sal precursora.

El difractograma XRD de los microcristales obtenidos de la reducción de  $\text{CuSO}_4$  0.2 M a  $100^\circ\text{C}$  se muestra en la figura 41. Se observan que los picos descritos anteriormente:  $\text{Cu}_2\text{O}(111)$  en  $35.40^\circ$ ,  $\text{Cu}_2\text{O}(220)$  en  $63.65^\circ$  y  $\text{Cu}_2\text{O}(311)$  en  $73.75^\circ$ , todos ellos característicos de la estructura cuboctaédrica de  $\text{Cu}_2\text{O}$  [73]. En este caso, con el aumento de la temperatura se esperaría una mayor homogeneidad de los cristales de  $\text{Cu}_2\text{O}$ , sin embargo, la presencia de picos intensos en  $43.47^\circ$  del plano (111) y en  $50.52^\circ$  del plano (200) correspondientes a Cu

aparecen nuevamente, por lo que las trazas de Cu siguen contribuyendo en la estructura de algunos de los microcristales.

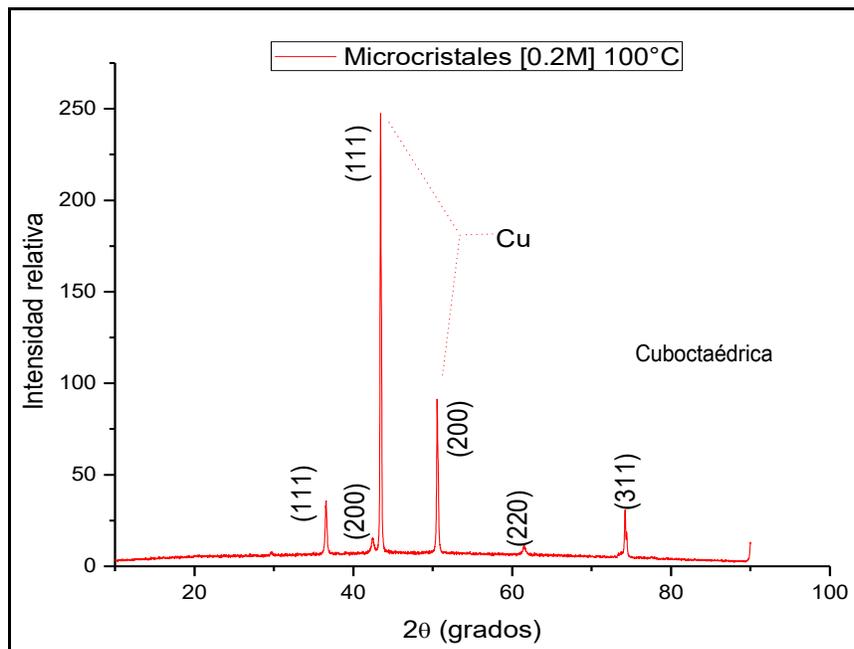


Figura 41. Difractograma XRD los polvos obtenidos a partir de la reducción de  $\text{CuSO}_4$  0.2M a 100 °C.

### 7.12. Soporte de los microcristales de $\text{Cu}_2\text{O}$ en hojuelas de CTS

Una vez obtenidos los microcristales de  $\text{Cu}_2\text{O}$ , se realizaron ensayos para su soporte en hojuelas de CTS. Para ello se obtuvo una suspensión de CTS en agua destilada, se adicionaron 180 mg de los polvos de microcristales obtenidos a partir de la reducción de la solución 0.2 M de  $\text{CuSO}_4$  manteniendo agitación magnética a 80°C durante 12 h. Se decidió emplear esta cantidad de microcristales con la finalidad de mantener las concentraciones descritas previamente para su análogo previamente analizado conteniendo  $\text{CuSO}_4$ .

El resultado del soporte es un material con apariencia de polvo color café, el cual se muestra en la figura 42. Se aprecia un cambio físico evidente de las quitosano soportando los microcristales de  $\text{Cu}_2\text{O}$  respecto a las hojuelas de CTS puro. En la figura 42a se muestra la apariencia física del CTS puro, el cual presenta una coloración amarillenta; posterior a la inmovilización del material se evidencia un cambio significativo de color, el cual vira a una tonalidad café una vez inmovilizados los microcristales en las hojuelas (Figura 42b).



Figura 42. a) hojuelas de CTS puro y b) hojuelas de CTS soportando microcristales de  $\text{Cu}_2\text{O}$ .

El análisis morfológico mediante FESEM se presenta en la figura 43 en donde se muestra la estructura del CTS antes (Figura 43a) y después de soportar a los microcristales (Figura 43b). Resulta evidente un cambio en la superficie del CTS al soportar el material en forma de microcristales de  $\text{Cu}_2\text{O}$ , lo que sugiere que el material se ha soportado en las hojuelas de CTS de manera efectiva.

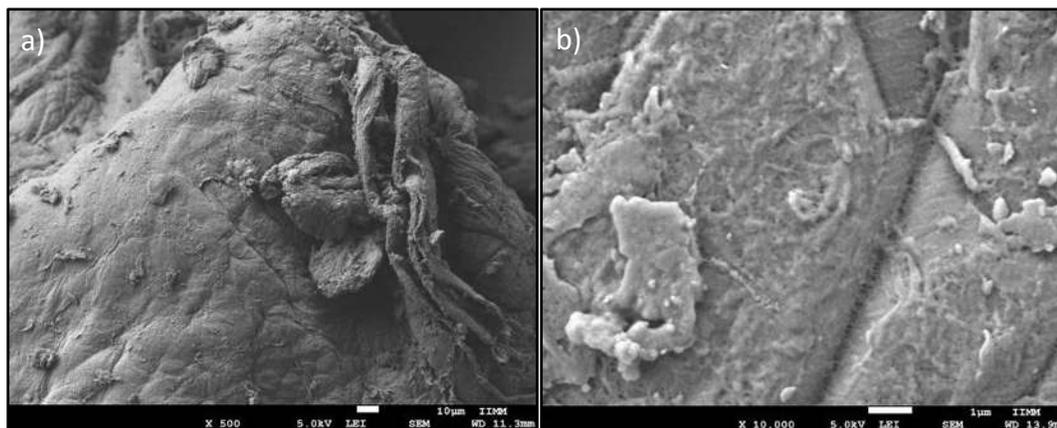


Figura 43. Imágenes en FESEM a) hojuelas de CTS, b) hojuelas de CTS soportando microcristales de  $\text{Cu}_2\text{O}$ .

El mapeo elemental de cobre (Figura 44) muestra la dispersión homogénea de metal en la superficie de las hojuelas de CTS, evidenciándose de esta manera que los microcristales de  $\text{Cu}_2\text{O}$  fueron inmovilizados de manera eficaz en el soporte de CTS.

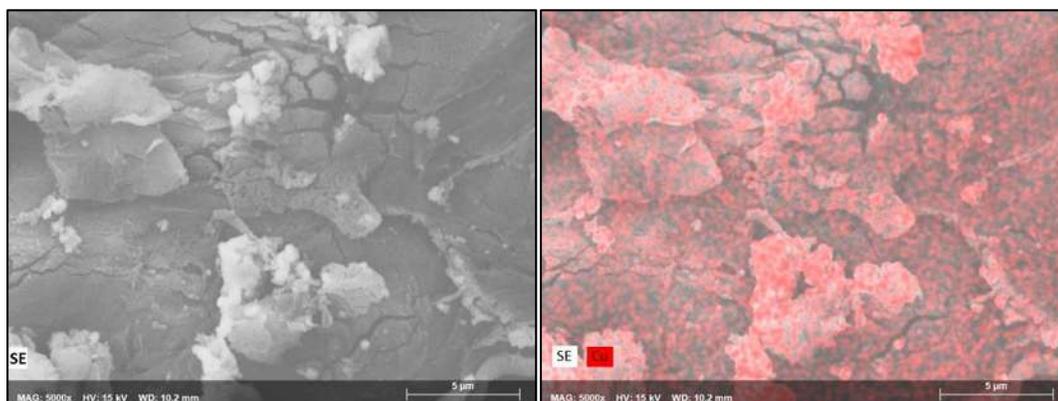


Figura 44. Imágenes FESEM del mapeo elemental de Cu en el soporte de CTS-MC.

Para continuar con el análisis del material obtenido se llevó su caracterización mediante XRD. En el difractograma obtenido para este material se presenta en la figura 45, se observan los picos descritos anteriormente para los microcristales de  $\text{Cu}_2\text{O}$  de geometría cuboctahédrica obtenidos a partir de una concentración de 0.2 M a 80 °C (Figura 40). Esto es indicativo de que la geometría de los microcristales se mantiene después del proceso de soporte del catalizador en las hojuelas de CTS. Adicional a estas señales se observa la presencia de los picos correspondientes a las zonas cristalinas del CTS entre 10 y 20° [78].

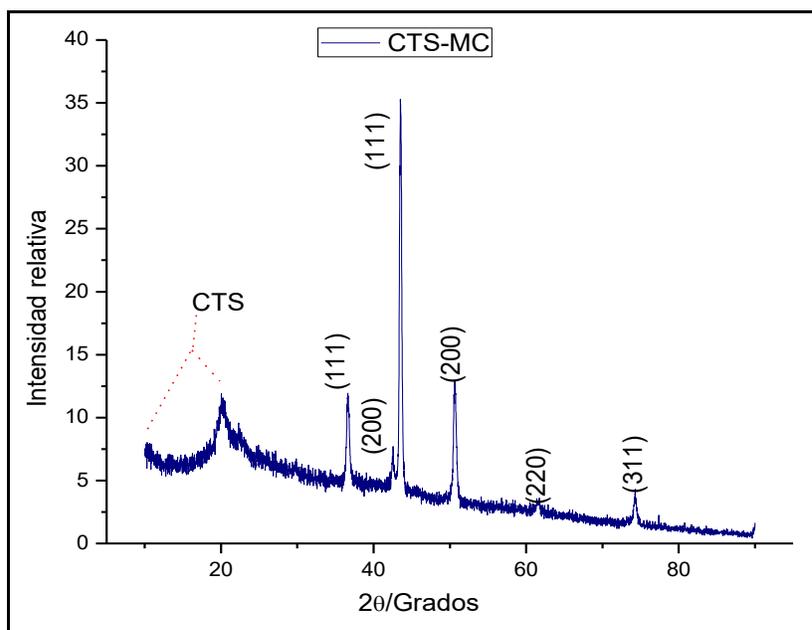


Figura 45. Difractograma de XRD del CTS soportando a los microcristales de  $\text{Cu}_2\text{O}$ .

A partir de estos resultados se corrobora que el CTS funciona como un buen soporte, verificando la interacción entre los componentes lo que origina la inmovilización de los microcristales de  $\text{Cu}_2\text{O}$  dada la actividad quelante del CTS. Asimismo, se corrobora que no existe ninguna interacción que altere las características morfológicas del catalizador, lo que puede favorecer su estabilidad en los medios de reacción. El soporte de los microcristales en

CTS, conlleva un fácil manejo del material, lo que puede favorecer su recuperación eficiente después de la catálisis y con ello la posibilidad de reutilizarlo en varios ciclos de reacción.

### 7.13. Análisis de la capacidad de retención de los microcristales en las hojuelas de CTS

Para verificar la capacidad de retención de los microcristales en CTS, nuevamente se llevó a cabo un experimento simulando los medios de reacción. Se adicionaron 10 mg del material CTS-MC en agitación con agua y con DCM. Los materiales se mantuvieron en agitación magnética durante 72 h a temperatura ambiente, al término de este tiempo se tomó una alícuota del medio y se llevó a análisis mediante UV-Vis para verificar la presencia de la banda en 245 nm; longitud de onda a la cual los microcristales de  $\text{Cu}_2\text{O}$  absorben la radiación UV-Vis.

En la figura 46 se muestra el espectro del material obtenido a partir de la reducción de la sal de  $\text{CuSO}_4$  0.2 M comparado con los espectros obtenidos de las pruebas realizadas en agua y DCM. Se observa que después de 72 h, el  $\text{Cu}_2\text{O}$  se mantiene retenido en el CTS al no observarse la presencia de la banda característica en 245 nm ni en agua ni en DCM, lo cual sería indicativo de la presencia de  $\text{Cu}_2\text{O}$  en el medio.

Una vez que el material fue recuperado y secado, su apariencia física no presenta modificaciones respecto al material que no fue sometido a dicho ensayo. Lo que permite inferir que las hojuelas de CTS siguen siendo efectivas para el soporte de este catalizador, dado que este material conserva su apariencia y los cristales no se desprenden del soporte al simular las condiciones de reacción.

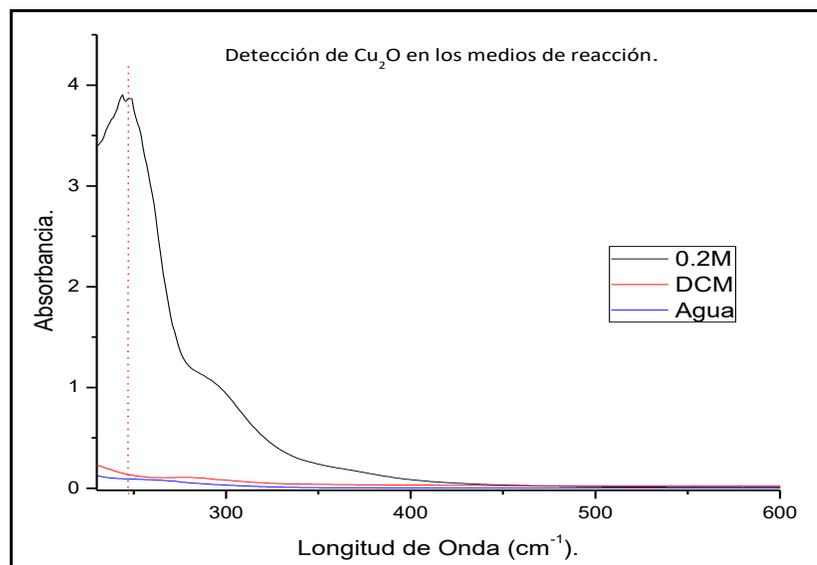


Figura 46. Espectro comparativo UV-Vis para la determinación de la capacidad de retención  $\text{Cu}_2\text{O}$  en las hojuelas de CTS.

### 7.14. Análisis de la actividad catalítica de microcristales de Cu<sub>2</sub>O soportados en hojuelas de quitosano (CTS-MC) para la síntesis de BIMs

Una vez soportados los microcristales de Cu<sub>2</sub>O en las hojuelas de CTS, se analizó su actividad catalítica en la síntesis de BIMs. Se llevaron a cabo ensayos utilizando diferentes sustratos carbonílicos y manteniendo las condiciones de reacción previamente estandarizadas para las reacciones en donde se empleó el catalizador CTS-Cu. Los resultados obtenidos empleando CTS-MC como catalizador comparados con los obtenidos empleando el catalizador CTS-Cu se muestran en la tabla 8.

Tabla 8. Obtención de los BIMs catalizados por CTS-Cu y CTS-MC empleando diferentes sustratos carbonílicos.

Ensayo	Sustrato carbonílico	Producto	Rendimiento (%) CTS-Cu	Rendimiento (%) CTS-MC
1			31	25
2			100	100
3			28	32
4			16	34
5			14	31

Todas las reacciones se llevaron a cabo con 1 equivalente del derivado carbonílico indicado y 2 equivalentes de indol, empleando 10 mg de CTS-Cu a 80°C durante 24 h y sin disolvente. Los rendimientos se determinaron después de la purificación mediante cromatografía en columna.

Del análisis de la tabla 8, se observa que con el uso de las hojuelas CTS-MC también se logra la obtención de los BIMs. En el ensayo 2 se observó una disminución en el rendimiento empleando CTS-MC como catalizador, y a partir de esto se decidió continuar con la experimentación empleando únicamente los aldehídos con los que se obtuvieron bajos rendimientos en los ensayos llevados a cabo con el catalizador CTS-Cu (6, 7 y 8), demostrándose el aumento en los rendimientos al emplear el catalizador CTS-MC.

### 7.15. Determinación de la presencia de microcristales de $\text{Cu}_2\text{O}$ en los medios de reacción

Un ensayo similar al efectuado en el apartado 7.13 se llevó a cabo en el medio de reacción; para esto se realizó la metodología tal y como se estandarizó para el resto de ensayos, monitoreándose mediante UV-Vis en busca de la banda característica presentada en 245 nm perteneciente a los microcristales de  $\text{Cu}_2\text{O}$ .

El espectro obtenido para este ensayo se muestra en la figura 47. Para esta medición, se empleó un organocatalizador (tiorea *p*-sustituida) como referencia para verificar la ausencia de la banda investigada y se muestra además, el espectro UV-Vis del producto de reacción puro (BIM), el cual presenta bandas características en 231 y 280 nm [79]. Como se observa en la figura 47, el espectro del medio de reacción empleando CTS-MC como catalizador, muestra las bandas características del BIM sintetizando en 231 y 280 nm, las cuales son de mayor intensidad respecto del espectro del producto empleando el organocatalizador y no muestra evidencia del desprendimiento de los microcristales del soporte.

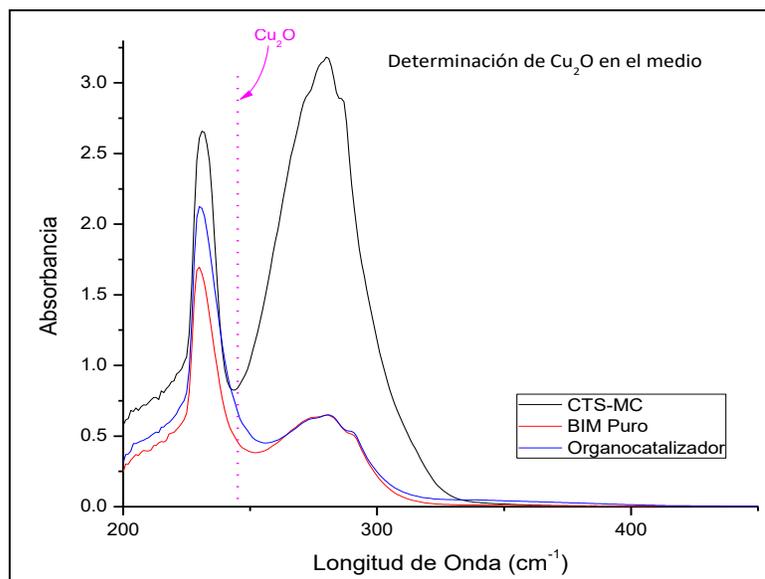


Figura 47. Espectro comparativo obtenido mediante UV-Vis para el empleo de CTS-MC.

## 7.16. Análisis del potencial de recuperación y reúso de CTS-MC

Posterior a los análisis de la actividad catalítica del material en forma de hojuelas de CTS soportando los microcristales de  $\text{Cu}_2\text{O}$ , el material fue recuperado del medio de reacción y llevado para su análisis mediante FESEM. Las imágenes obtenidas se muestran en la figura 48, en las cuales se observan algunas modificaciones en la morfología de la superficie del material, sin embargo, mediante la realización del mapeo elemental de cobre se observa que el metal se mantiene distribuido de manera uniforme por todo el material, garantizando de esta manera su potencial de reutilización.

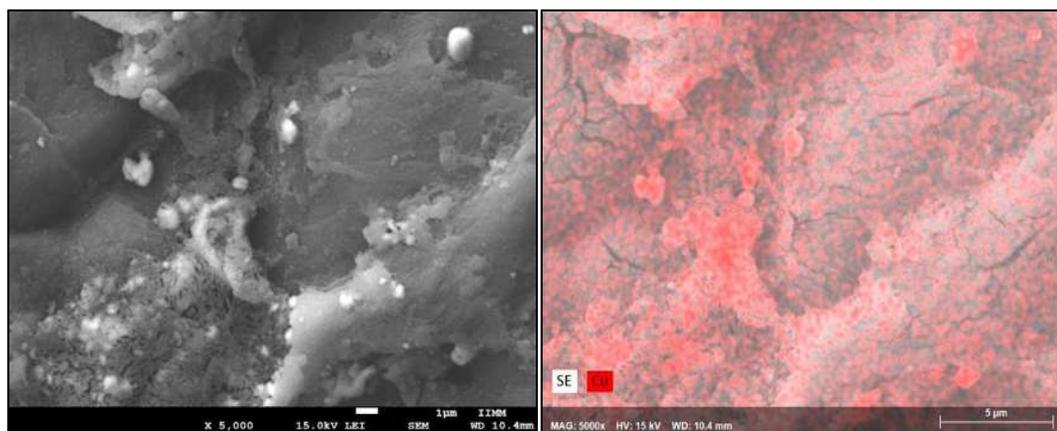
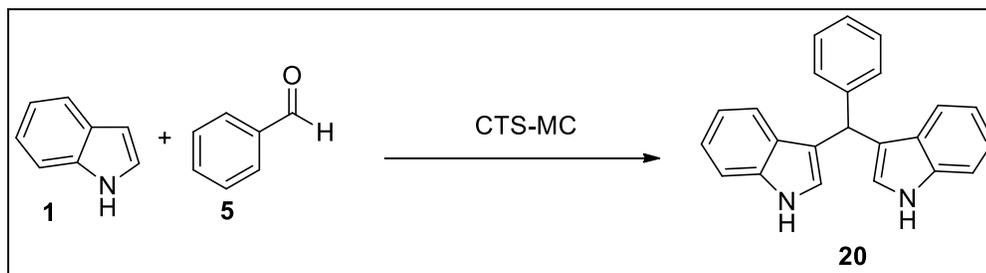


Figura 48. Imagen FESEM y mapeo elemental de Cu para CTS-MC posterior a su recuperación del medio de reacción.

EL potencial de recuperación y reúso para este catalizador se evaluó mediante su uso una serie de reacciones empleando el mismo catalizador en varios ciclos de catálisis/recuperación, empleando el benzaldehído como sustrato carbonílico (Esquema 10). Los resultados se muestran en la tabla 9.



Esquema 10. Reacción para la obtención del BIM 20 para la evaluación del potencial de recuperación y reutilización de CTS-MC.

Tabla 9. Resultados del análisis del potencial de recuperación y reúso de CTS-MC.

Reacción	Ciclo catálisis/recuperación	% Rendimiento
1	CTS-MC	100
2	2do	95
3	3ro	90
4	4to	77
5	5to	68

Todas las reacciones se llevaron a cabo con 1 equivalente del derivado carbonílico indicado y 2 equivalentes de indol, a 80°C durante 24 h y sin disolvente. Los rendimientos se determinaron después de la purificación mediante cromatografía en columna.

Del análisis de la tabla 9 se verifica nuevamente que este material tiene una alta capacidad de recuperación, ya que hasta después de 5 ciclos catálisis/recuperación mantiene su actividad catalítica. La disminución en el rendimiento es atribuida a la pérdida del material durante el manejo y filtración.

Una vez concluidos los ciclos, el catalizador se analizó mediante FESEM (Figura 49) en donde no se observan cambios significativos en la morfología del material, confirmando su potencial de reutilización.

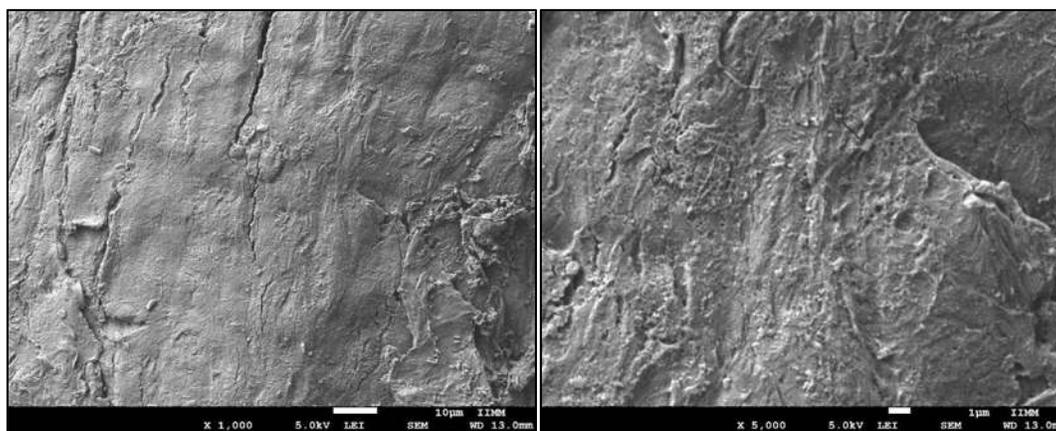


Figura 49. Micrografías FESEM del catalizador CTS-MC posterior a los 5 ciclos de catálisis/recuperación.

El análisis EDS y mapeo elemental de Cu en este catalizador se muestran en la figura 50. Se evidencia la presencia del cobre distribuido homogéneamente a lo largo de todo el soporte, con lo que se verifica la retención de los cristales en el soporte aun después de los cinco ciclos de reacción. A partir de esto, se puede especular que la disminución de los rendimientos en las reacciones anteriores efectivamente se debe a la pérdida del material debido al manejo, y no a la pérdida de la actividad catalítica del material.

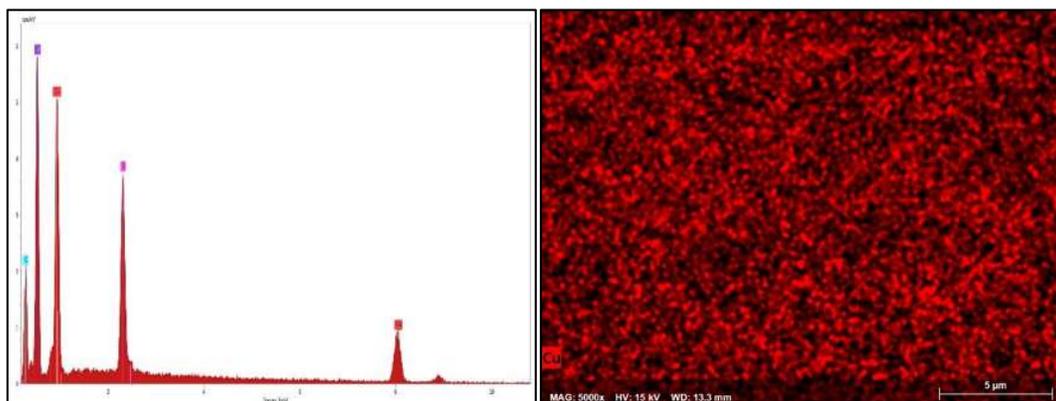


Figura 50. Análisis EDS y mapeo elemental de Cu para el material CTS-MC posterior a los ciclos catalíticos.

### 7.17. Análisis de la actividad catalítica del $\text{CuSO}_4$ empleando un soporte poroso

En el equipo de trabajo, dentro del proyecto de doctorado de Delgado-Rangel [80], se obtuvieron materiales con poros de CTS de dimensiones en el rango de 100 nm y 35 µm. La obtención de estas estructuras se logró a partir de una disolución de CTS y Disolventes Eutécticos Profundos (DES). La mezcla obtenida se lleva a calentamiento en estufa a 60 °C para su completa homogeneización; se mantiene esta temperatura durante 72 h para la completa evaporación de los disolventes en donde se encontraba disuelto el CTS (solución acuosa de ácido acético al 40%), posteriormente se llevan a cabo extracciones sucesivas del DES con metanol. Una vez realizado el procedimiento, el material es llevado a sequedad completa en estufa a 80 °C.

Esta metodología se realizó empleando una disolución de las hojuelas de CTS soportando al  $\text{CuSO}_4$  en una solución acuosa de ácido acético, llevándose hasta el término de la metodología anteriormente mencionada. Las imágenes obtenidas y tomadas del proyecto de doctorado Delgado-Rangel se muestran en la figura 51. Se observa una morfología porosa uniforme, con una mayor área superficial expuesta del soporte, comparado con el material en forma de hojuelas. Del mapeo elemental se observa que el cobre se encuentra distribuido homogéneamente en todo el soporte, lo que es favorable para su empleo como catalizador heterogéneo.

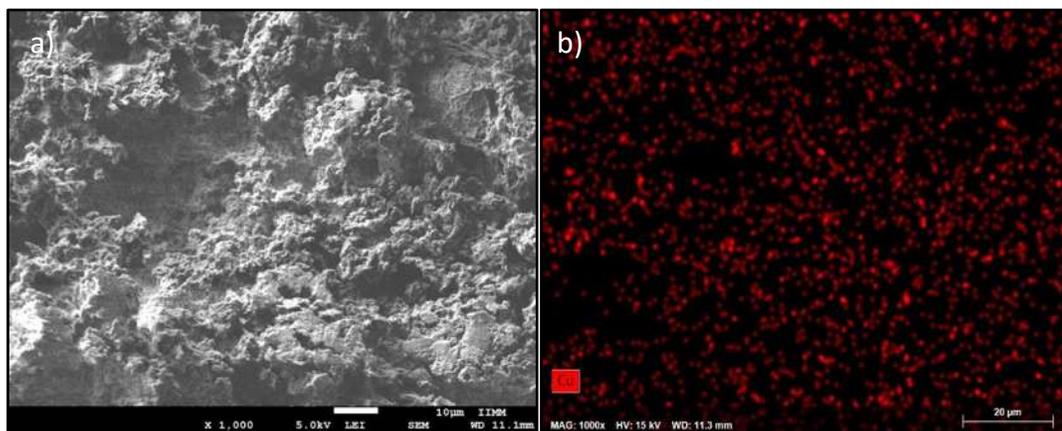


Figura 51. Micrografías de los materiales porosos soportando la sal de cobre a) Morfología de la superficie del material, b) Mapeo elemental de cobre. (Micrografías tomadas del proyecto de doctorado Delgado-Rangel [80]).

Para obtener estos materiales porosos conteniendo cobre, se emplearon hojuelas de CTS soportando a la sal de cobre (disolución CTS-Cu), por lo que el material obtenido contiene una concentración de 7.5% p/p de  $\text{CuSO}_4$  con respecto al peso seco del CTS.

La actividad catalítica de este material se evaluó en la síntesis de BIMs empleando como sustrato carbonílico el benzaldehído (**5**) para la obtención del BIM **20**. Para lo que se tomó un segmento del material con un peso de 10 mg, el cual se empleó como catalizador bajo las condiciones de reacción establecidas previamente, obteniendo un rendimiento del 82%. El material se recuperó fácilmente del medio de reacción sin requerir ningún procedimiento adicional (como lo fue la filtración para el empleo de las hojuelas); únicamente se realizaron varios lavados con DCM para eliminar restos de materias primas empleadas en la síntesis. La apariencia física del material antes y después de su empleo como catalizador se muestra en las figuras 52a y 52b, respectivamente.

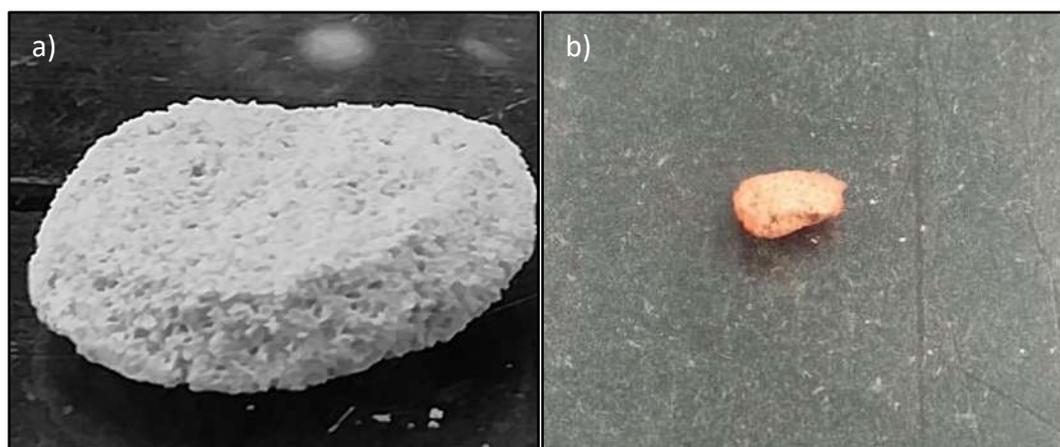


Figura 52. Material poroso soportando a la sal metálica empleado como catalizador en síntesis de BIM, a) antes de su empleo como catalizador, b) posterior a la recuperación del medio de reacción.

En la figura 53 se muestran las microfotografías del material recuperado después de su uso como catalizador, en donde se observa que la morfología del material poroso se mantiene después de la catálisis, lo que resulta indicativo de su gran potencial de reutilización. Conjuntamente, se demuestra que el CTS en esta forma estructural sigue siendo una buena alternativa para la inmovilización de materiales con actividad catalítica de esta naturaleza ya que no interfiere en la actividad catalítica del cobre, además es mucho más fácil de recuperar del medio de reacción y no hay pérdida del material como es en el caso de su empleo en forma de hojuelas.

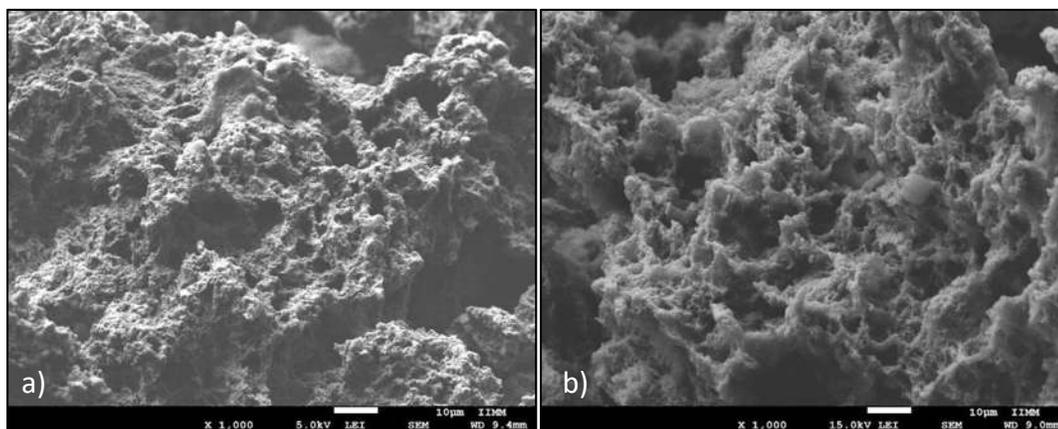


Figura 53. Imágenes FESEM del material poroso a) antes y b) después de su recuperación del medio de reacción.

Mediante el mapeo elemental y el análisis EDS (Figura 54) se evidencia que el cobre se mantiene homogéneamente disperso en el material posterior su recuperación, demostrando de esta manera nuevamente su potencial reutilización.

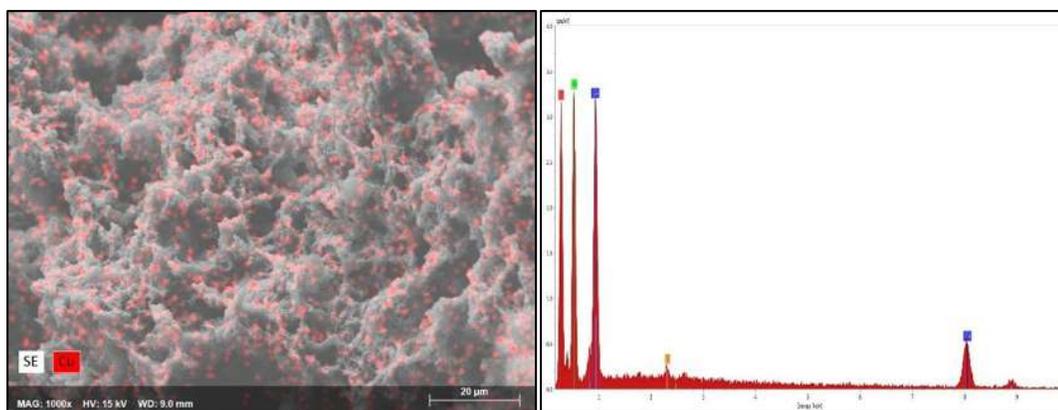


Figura 54. Mapeo elemental de Cu y análisis EDS para el material poroso con la sal de cobre.

Adicionalmente, se realizó un ensayo con la misma reacción empleando el catalizador en forma de hojuelas conteniendo la misma concentración de la sal de cobre, el resultado para este ensayo es de 91% para la obtención del BIM **20**. La disminución en el porcentaje de rendimiento obtenido con el empleo del material poroso comparado con el material en forma

de hojuelas se puede atribuir principalmente a que, dado que las reacciones se llevan a cabo sin disolvente, se tiene una menor distribución del catalizador en el medio de reacción. Esto hace de las hojuelas de CTS un mejor soporte ya que es más fácil de obtener, de manejar y ofrece mejores porcentajes de rendimiento, no obstante, el empleo del material poroso como soporte no se descarta dada su mayor facilidad de recuperación del medio de reacción.

## CONCLUSIONES

La inmovilización de  $\text{CuSO}_4$  en estructuras base CTS es una estrategia eficaz para la obtención de catalizadores heterogéneos con efectiva actividad catalítica, facilidad de recuperación y reúso en la síntesis de BIMs.

La inmovilización de la sal de cobre en un soporte de CTS en forma de hojuelas es posible debido a interacciones entre el metal y los grupos amino del CTS, lo cual se verificó mediante análisis FTIR. Mediante un mapeo elemental de cobre obtenido por FESEM, se demostró que el cobre se encuentra homogéneamente distribuido en el soporte, el cual puede soportar una concentración máxima de  $\text{CuSO}_4$  de 19.5 % p/p respecto al peso seco de quitosano.

Se demostró la actividad catalítica del material en forma de hojuelas soportando a la sal metálica en la síntesis de BIMs, favoreciendo la obtención de los BIMs a partir de diferentes aldehídos, empleando 10 mg de CTS-Cu como catalizador, con un tiempo de reacción de 24 h a 80 °C y sin el empleo de disolvente. Se observó una tendencia a la disminución del rendimiento de reacción cuando se emplean aldehídos de naturaleza alifática, así mismo se exploró su alcance como catalizador variando el sustrato carbonílico a una cetona, lográndose la obtención del BIM **32** correspondiente.

Por otro lado, se exploraron diferentes metodologías para la obtención de estructuras de menor tamaño mediante la reducción de una sal precursora de cobre, lográndose la obtención de estructuras denominadas microcristales de  $\text{Cu}_2\text{O}$ . Su morfología y estructura cristalina se analizó mediante FESEM y se corroboró a través de patrones de difracción de rayos X. Con ello, se verificó que el patrón de picos obtenidos es característico para microcristales de  $\text{Cu}_2\text{O}$  con morfologías cuboctaédricas. La concentración de la sal precursora para la obtención de microcristales de  $\text{Cu}_2\text{O}$ , la temperatura de reacción y el pH de la disolución acuosa son parámetros importantes que influyen en la síntesis de estos microcristales y su estructura cristalina, determinándose hasta el momento que las mejores condiciones para la obtención de estas estructuras son: empleando una concentración de 0.2 M de la sal precursora a 80° C y un pH de la disolución acuosa igual a 4.

Se logró la correcta inmovilización de los microcristales de  $\text{Cu}_2\text{O}$  en un soporte sólido en forma de hojuelas de CTS, corroborando la correcta interacción de los materiales mediante XRD y FESEM. El análisis XRD demostró la interacción del metal con el soporte, evidenciando que el soporte no influye en la estructura del material.

El mapeo elemental mediante FESEM, permitió verificar que el CTS soporta de manera uniforme al metal en sus dos estados de oxidación a lo largo y ancho de toda su estructura, corroborando la excelente aplicación que tiene este biopolímero como soporte del metal.

El catalizador CTS-MC es efectivo en la síntesis de BIMs, obteniéndose mayores rendimientos de reacción cuando se emplean aldehídos alifáticos respecto del uso del catalizador CTS-Cu, el cual catalizó la obtención de BIMs en rendimientos de bajos a moderados. Este material puede ser empleado como alternativa para aumentar los rendimientos en reacciones en las cuales CTS-Cu ofrece rendimientos bajos.

El potencial de recuperación de los materiales CTS-Cu y CTS-MC en las reacciones de obtención de BIMs permite su uso hasta 5 ciclos de catálisis/recuperación, sin pérdida de la actividad catalítica. Al mismo tiempo, se demostró que el catalizador en forma de hojuelas es fácil de separar del medio de reacción mediante filtración, no obstante, este procedimiento puede ser optimizado empleando una metodología distinta, por ejemplo, centrifugación para garantizar la recuperación completa del material y evitar pérdidas atribuidas al manejo.

Aunado a los ensayos con los catalizadores en forma de hojuelas, se realizó un experimento empleando como soporte un material poroso de CTS soportando un 7.5 % p/p de la sal de cobre. El análisis FESEM muestra una porosidad mayor comparada con las hojuelas de CTS y una distribución uniforme del Cu en la estructura porosa. Al emplear este material como catalizador en síntesis de BIM, se obtuvo un rendimiento 9 % menor a su análogo en forma de hojuelas, lo cual es atribuido a una escasa dispersión del material poroso en el medio de reacción. No obstante, este catalizador tiene una mayor facilidad de recuperación.

## PERSPECTIVAS

Determinar la porosidad y área superficial de los catalizadores mediante técnicas como absorción de nitrógeno y mercurio.

Probar la centrifugación como alternativa para la recuperación del catalizador de los medios de reacción, con lo que se espera su completa recuperación y con ello lograr su uso en un mayor número de ciclos catálisis/ recuperación, contribuyendo de esta manera a aumentar las características favorables del empleo de este material como catalizador.

Realizar ensayos de las reacciones para la obtención de BIMs, vía otras fuentes de energía alternas al calentamiento convencional, por ejemplo, explorar el uso de microondas en las condiciones de reacción ya establecidas.

Realizar diferentes ensayos para la optimización de las condiciones de reacción de reducción, que favorezcan la obtención de morfologías con una mayor definición o la obtención de morfologías de una sola geometría de los microcristales de  $\text{Cu}_2\text{O}$ .

Continuar con la exploración del alcance de los materiales porosos como soportes en síntesis orgánica, con la posible obtención de materiales de esta naturaleza, que contengan un mayor porcentaje de la sal metálica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Brunelle, J., *Preparation of catalysts by metallic complex adsorption on mineral oxides*. Pure and Applied Chemistry, 1978. **50**(9-10): p. 1211-1229.
2. Klapars, A., X. Huang, and S.L. Buchwald, *A general and efficient copper catalyst for the amidation of aryl halides*. Journal of the American Chemical Society, 2002. **124**(25): p. 7421-7428.
3. Xu, L., L.-P. Jiang, and J.-J. Zhu, *Sonochemical synthesis and photocatalysis of porous Cu<sub>2</sub>O nanospheres with controllable structures*. Nanotechnology, 2008. **20**(4): p. 045605.
4. Bagherzadeh, S. and N.P. Mankad, *Extremely efficient hydroboration of ketones and aldehydes by copper carbene catalysis*. Chemical Communications, 2016. **52**(19): p. 3844-3846.
5. Srivastava, A., et al., *Copper-Catalyzed anti-Markovnikov Hydroindolation of Terminal Alkynes: Regioselective Synthesis of Bis (indolyl) alkanes*. The Journal of organic chemistry, 2016. **81**(23): p. 11664-11670.
6. Yang, Y.L., et al., *Synthesis of bis (indolyl) methanes catalyzed by Schiff base-Cu (II) complex*. Chinese Chemical Letters, 2011. **22**(9): p. 1071-1074.
7. Liu, X., *CuO microcrystals: a versatile class of self-templates for the synthesis of porous Au nanocages with various morphologies*. RSC Advances, 2011. **1**(6): p. 1119-1125.
8. Chai, C., et al., *Cuprous oxide microcrystals via hydrothermal approach: Morphology evolution and photocatalytic properties*. Crystal Research and Technology, 2015. **50**(4): p. 299-303.
9. Li, S., et al., *Synthesis of octahedral and cubic Cu<sub>2</sub>O microcrystals in sub-and super-critical methanol and their photocatalytic performance*. Journal of Materials Science, 2015. **50**(11): p. 4115-4121.
10. Kumar, S., et al., *Facile synthesis of hierarchical Cu<sub>2</sub>O nanocubes as visible light photocatalysts*. Applied Catalysis B: Environmental, 2016. **189**: p. 226-232.
11. Choudhary, V.R., et al., *Supported copper oxide as a highly active/selective catalyst for the epoxidation of styrene by TBHP to styrene oxide*. Catalysis Communications, 2007. **8**(10): p. 1556-1560.
12. Moreno González, M., *Caracterización de catalizadores de cobre utilizados en la reacción de reducción catalítica selectiva de óxidos de nitrógeno utilizando técnicas de resonancia magnética*. 2012.
13. Reyes-Mercado, E. and J.B. Gonzalez-Campos, *Sales metálicas soportadas en quitosano como catalizadores para la obtención de bases de Schiff.*, in *Laboratorio de Biopolímeros y Materiales*. 2017, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. p. 66.
14. Kumar, M.N.R., *A review of chitin and chitosan applications*. Reactive and functional polymers, 2000. **46**(1): p. 1-27.
15. Verbych, S., et al., *Removal of copper (II) from aqueous solutions by chitosan adsorption*. Separation Science and Technology, 2005. **40**(8): p. 1749-1759.

16. Chen, Z. and T.J. Meyer, *Copper (II) catalysis of water oxidation*. *Angewandte Chemie International Edition*, 2013. **52**(2): p. 700-703.
17. Salomon, R.G. and J.K. Kochi, *Copper (I) catalysis in photocycloadditions. I. Norbornene*. *Journal of the American Chemical Society*, 1974. **96**(4): p. 1137-1144.
18. Kayet, A. and 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*. *Organic & biomolecular chemistry*, 2017. **15**(33): p. 6997-7007.
19. Firouzabadi, H., N. Iranpoor, and A.A. Jafari, *Aluminumdodecatungstophosphate (AIPW12O40), a versatile and a highly water tolerant green Lewis acid catalyzes efficient preparation of indole derivatives*. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 2006. **244**(1-2): p. 168-172.
20. Srinivas, K., et al., *Bismuth (III) dichalcogenones as highly active catalysts in multiple C-C bond formation reactions*. *Dalton Transactions*, 2016. **45**(12): p. 5196-5209.
21. Jafarpour, M., et al., *Catalytic activity of a zirconium (IV) Schiff base complex in facile and highly efficient synthesis of indole derivatives*. *Transition Metal Chemistry*, 2011. **36**(7): p. 685.
22. Veisi, H., et al., *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 Advances*, 2014. **4**(58): p. 30683-30688.
23. Deb, M.L., et al., *Base-promoted three-component cascade approach to unsymmetrical bis (indolyl) methanes*. *Tetrahedron Letters*, 2017. **58**(20): p. 1999-2003.
24. Rivas-Loaiza, J.A., H. López-Ruiz, and Y. López-Castro., *Síntesis de ureas y tioureas bifuncionales y su aplicación como organocatalizadores en la preparación de Bis(indolil)metanos*. , in *Síntesis Orgánica*. 2017, Universidad Michoaca de San Nicolás de Hidalgo. p. 181.
25. López, J.L.G., *Bioteología para una química verde, respetuosa con el medio ambiente*. 2009: Laboratorio de Alternativas.
26. Anastas, P.T. and J.C. Warner, *Green chemistry*. *Frontiers*, 1998. **640**.
27. Wilson, K., *RA Sheldon, I. Arends and U. Hanefeld. Green chemistry and catalysis*. *Wiley-VCH*, 2007, 448 pp; ISBN 978-3-527-30715-9 (Hardcover). *Applied Organometallic Chemistry*, 2007. **21**(11): p. 1002-1002.
28. Polshettiwar, V. and R.S. Varma, *Green chemistry by nano-catalysis*. *Green Chemistry*, 2010. **12**(5): p. 743-754.
29. Suárez, L.M.C., *Introducción a la catálisis heterogénea*. 2002: Univ. Nacional de Colombia.
30. Zhao, S.-N., et al., *Highly efficient heterogeneous catalytic materials derived from metal-organic framework supports/precursors*. *Coordination Chemistry Reviews*, 2017. **337**: p. 80-96.
31. Hamzaoui, B., et al., *Atomic-level organization of vicinal acid-base pairs through the chemisorption of aniline and derivatives onto mesoporous SBA15*. *Chemical science*, 2016. **7**(9): p. 6099-6105.

32. Arroyo, R.V. *Catálisis con zinc como herramienta en síntesis orgánica* in *Anales de Química*. 2015.
33. Evano, G., C. Theunissen, and A. Pradal, *Impact of copper-catalyzed cross-coupling reactions in natural product synthesis: the emergence of new retrosynthetic paradigms*. *Natural product reports*, 2013. **30**(12): p. 1467-1489.
34. Beletskaya, I.P. and A.V. Cheprakov, *The complementary competitors: palladium and copper in C–N cross-coupling reactions*. *Organometallics*, 2012. **31**(22): p. 7753-7808.
35. Patil, R.D. and S. Adimurthy, *Copper-catalyzed aerobic oxidation of amines to imines under neat conditions with low catalyst loading*. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2011. **353**(10): p. 1695-1700.
36. Shibasaki, M. and M. Kanai, *Asymmetric synthesis of tertiary alcohols and  $\alpha$ -tertiary amines via Cu-catalyzed C–C bond formation to ketones and ketimines*. *Chemical reviews*, 2008. **108**(8): p. 2853-2873.
37. Wei, C. and C.-J. Li, *Enantioselective direct-addition of terminal alkynes to imines catalyzed by copper (I) pybox complex in water and in toluene*. *Journal of the American Chemical Society*, 2002. **124**(20): p. 5638-5639.
38. Escobar, A.L.S. *Reacciones de cicloadición 1, 3-dipolares a alquinos catalizadas por cobre*. in *Anales de la Real Sociedad Española de Química*. 2012. Real Sociedad Española de Química.
39. Leng, M., et al., *Polyhedral 50-facet Cu<sub>2</sub>O microcrystals partially enclosed by {311} high-index planes: synthesis and enhanced catalytic CO oxidation activity*. *Journal of the American Chemical Society*, 2010. **132**(48): p. 17084-17087.
40. Zhang, Y., et al., *Shape effects of Cu<sub>2</sub>O polyhedral microcrystals on photocatalytic activity*. *The Journal of Physical Chemistry C*, 2010. **114**(11): p. 5073-5079.
41. Herrmann, W.A., *N-heterocyclic carbenes: a new concept in organometallic catalysis*. *Angewandte Chemie International Edition*, 2002. **41**(8): p. 1290-1309.
42. Clark, J.H. and D.J. Macquarrie, *Environmentally friendly catalytic methods*. *Chemical Society Reviews*, 1996. **25**(5): p. 303-310.
43. Spivey, J.J., M. Gupta, and Y.-F. Han, *Catalysis*. Vol. 24. 2012: Royal Society of Chemistry.
44. Parrish, C.A. and S.L. Buchwald, *Use of polymer-supported dialkylphosphinobiphenyl ligands for palladium-catalyzed amination and Suzuki reactions*. *The Journal of organic chemistry*, 2001. **66**(11): p. 3820-3827.
45. Corain, B. and M. Kralik, *Generating palladium nanoclusters inside functional cross-linked polymer frameworks*. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 2001. **173**(1-2): p. 99-115.
46. El Kadib, A., *Chitosan as a sustainable organocatalyst: A concise overview*. *ChemSusChem*, 2015. **8**(2): p. 217-244.
47. Wei, W.-L., et al., *Asymmetric hydrogenation of furfuryl alcohol catalyzed by a biopolymer–metal complex, silica-supported alginate–amino acid–Pt complex*. *Reactive and Functional Polymers*, 2004. **59**(1): p. 33-39.
48. Zhang, X., et al., *Asymmetric hydrogenation of ketones catalyzed by zeolite-supported gelatin–Fe complex*. *Polymers for Advanced Technologies*, 2001. **12**(11-12): p. 642-646.

49. Huang, K., et al., *Catalytic behaviors of silica-supported starch–polysulfosiloxane–Pt complexes in asymmetric hydrogenation of 4-methyl-2-pentanone*. *Reactive and Functional Polymers*, 2002. **50**(3): p. 199-203.
50. Cirtiu, C.M., A.F. Dunlop-Briere, and A. Moores, *Cellulose nanocrystallites as an efficient support for nanoparticles of palladium: application for catalytic hydrogenation and Heck coupling under mild conditions*. *Green Chemistry*, 2011. **13**(2): p. 288-291.
51. Quignard, F., A. Choplin, and A. Domard, *Chitosan: A natural polymeric support of catalysts for the synthesis of fine chemicals*. *Langmuir*, 2000. **16**(24): p. 9106-9108.
52. Guibal, E., *Heterogeneous catalysis on chitosan-based materials: a review*. *Progress in polymer science*, 2005. **30**(1): p. 71-109.
53. Felse, P.A. and T. Panda, *Studies on applications of chitin and its derivatives*. *Bioprocess Engineering*, 1999. **20**(6): p. 505-512.
54. Kurita, K., *Chitin and chitosan: functional biopolymers from marine crustaceans*. *Marine Biotechnology*, 2006. **8**(3): p. 203.
55. Minke, R. and J. Blackwell, *The structure of  $\alpha$ -chitin*. *Journal of molecular biology*, 1978. **120**(2): p. 167-181.
56. Vander, P., et al., *Comparison of the ability of partially N-acetylated chitosans and chitooligosaccharides to elicit resistance reactions in wheat leaves*. *Plant Physiology*, 1998. **118**(4): p. 1353-1359.
57. Domard, A., *pH and cd measurements on a fully deacetylated chitosan: application to Cull–polymer interactions*. *International journal of biological macromolecules*, 1987. **9**(2): p. 98-104.
58. Rabea, E.I., et al., *Chitosan as antimicrobial agent: applications and mode of action*. *Biomacromolecules*, 2003. **4**(6): p. 1457-1465.
59. Synowiecki, J. and N.A. Al-Khateeb, *Production, properties, and some new applications of chitin and its derivatives*. 2003.
60. Baig, R.N. and R.S. Varma, *Copper on chitosan: a recyclable heterogeneous catalyst for azide–alkyne cycloaddition reactions in water*. *Green Chemistry*, 2013. **15**(7): p. 1839-1843.
61. Dioos, B.M., I.F. Vankelecom, and P.A. Jacobs, *Aspects of immobilisation of catalysts on polymeric supports*. *Advanced synthesis & catalysis*, 2006. **348**(12-13): p. 1413-1446.
62. Austin, J.F. and D.W. MacMillan, *Enantioselective organocatalytic indole alkylations. Design of a new and highly effective chiral amine for iminium catalysis*. *Journal of the American Chemical Society*, 2002. **124**(7): p. 1172-1173.
63. Morales García, A.L., *Dimerización y oxidación de indoles*. 2008.
64. He, X., et al., *Oxidized bis (indolyl) methane: a simple and efficient chromogenic-sensing molecule based on the proton transfer signaling mode*. *Organic letters*, 2006. **8**(2): p. 333-336.
65. Khairnar, B.J. and 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*. Vol. 7. 2015. 241-245.
66. Sobhani, S., et al., *An eco-friendly procedure for the efficient synthesis of bis (indolyl) methanes in aqueous media*. *Journal of Organometallic Chemistry*, 2009. **694**(18): p. 3027-3031.

67. Monteiro Jr, O.A. and C. Airoidi, *Some thermodynamic data on copper–chitin and copper–chitosan biopolymer interactions*. Journal of colloid and interface science, 1999. **212**(2): p. 212-219.
68. Haider, S. and S.-Y. Park, *Preparation of the electrospun chitosan nanofibers and their applications to the adsorption of Cu (II) and Pb (II) ions from an aqueous solution*. Journal of Membrane Science, 2009. **328**(1-2): p. 90-96.
69. Boamah, P.O., et al., *Sorption of copper onto low molecular weight chitosan derivative from aqueous solution*. Ecotoxicology and environmental safety, 2016. **129**: p. 154-163.
70. Juan Antonio, R.-L., et al., *(Thio)urea-catalyzed Friedel-Crafts Reaction: Synthesis of Bis(indolyl)methanes*. Letters in Organic Chemistry, 2019. **16**: p. 1-10.
71. Subramaniapillai, S.G. and A. Ganesan, *ZnCl<sub>2</sub> promoted efficient, one-pot synthesis of 3-arylmethyl and diarylmethyl indoles*. Tetrahedron Letters, 2014. **55**(3): p. 694-698.
72. Cruz, P., et al., *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 and Mesoporous Materials, 2016. **220**: p. 136-147.
73. Radi, A., et al., *Nanoscale shape and size control of cubic, cuboctahedral, and octahedral Cu– Cu<sub>2</sub>O core– shell nanoparticles on Si (100) by one-step, templateless, capping-agent-free electrodeposition*. ACS nano, 2010. **4**(3): p. 1553-1560.
74. Salzemann, C., et al., *Anisotropic copper nanocrystals synthesized in a supersaturated medium: Nanocrystal growth*. Langmuir, 2004. **20**(26): p. 11772-11777.
75. Joo, S.H., et al., *Size effect of ruthenium nanoparticles in catalytic carbon monoxide oxidation*. Nano letters, 2010. **10**(7): p. 2709-2713.
76. Balázs, N., et al., *The effect of particle shape on the activity of nanocrystalline TiO<sub>2</sub> photocatalysts in phenol decomposition. Part 2: The key synthesis parameters influencing the particle shape and activity*. Applied Catalysis B: Environmental, 2010. **96**(3-4): p. 569-576.
77. Ng, S. and A. Ngan, *One-and two-dimensional cuprous oxide nano/micro structures fabricated on highly orientated pyrolytic graphite (HOPG) by electrodeposition*. Electrochimica Acta, 2013. **114**: p. 379-386.
78. Kumirska, J., et al., *Application of spectroscopic methods for structural analysis of chitin and chitosan*. Marine drugs, 2010. **8**(5): p. 1567-1636.
79. Pegu, R. and S. Pratihar, *Colourimetric Sensing of Anions with Bis (indolyl) methane based on Donor Acceptor Interaction: A Study based on Experimental and Computational Evidences*. ChemistrySelect, 2016. **1**(12): p. 3288-3296.
80. Rangel, L.H.D., *Funcionalización de nanofibras base biopolímeros asistida por Disolventes Eutécticos Profundos (DES)*. 2019.

## APÉNDICE

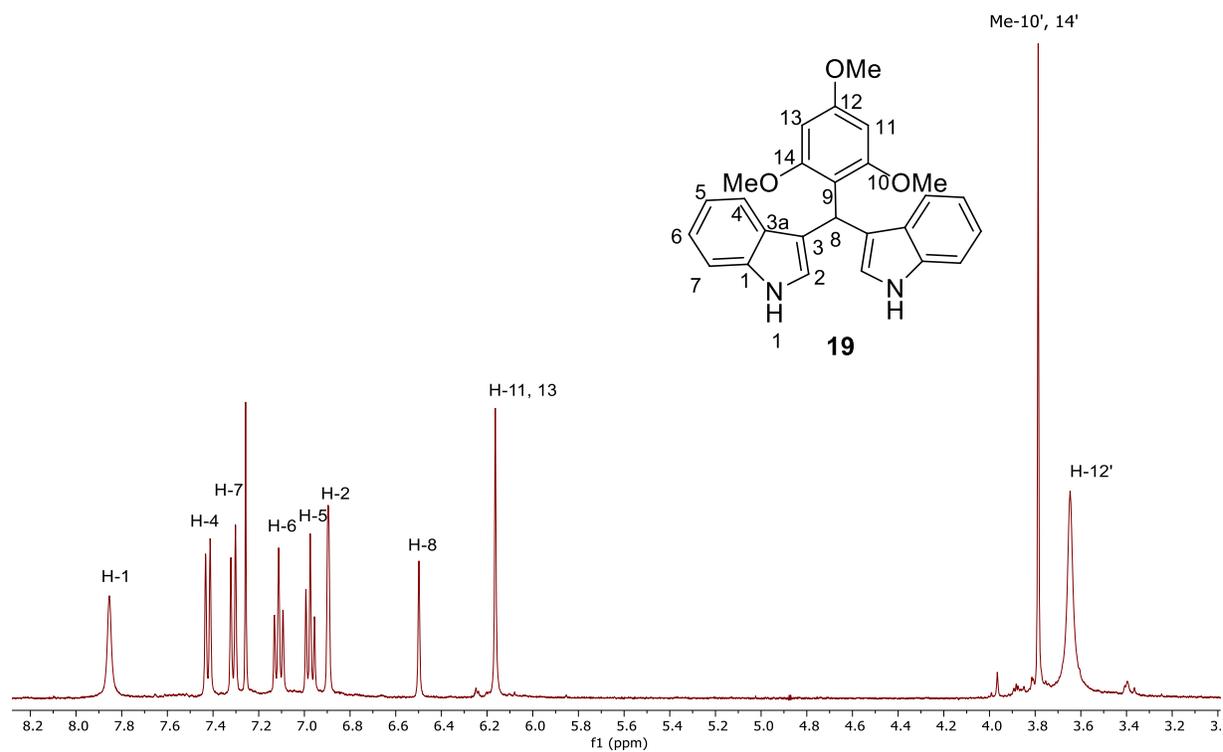


Figura 55. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto **19** a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

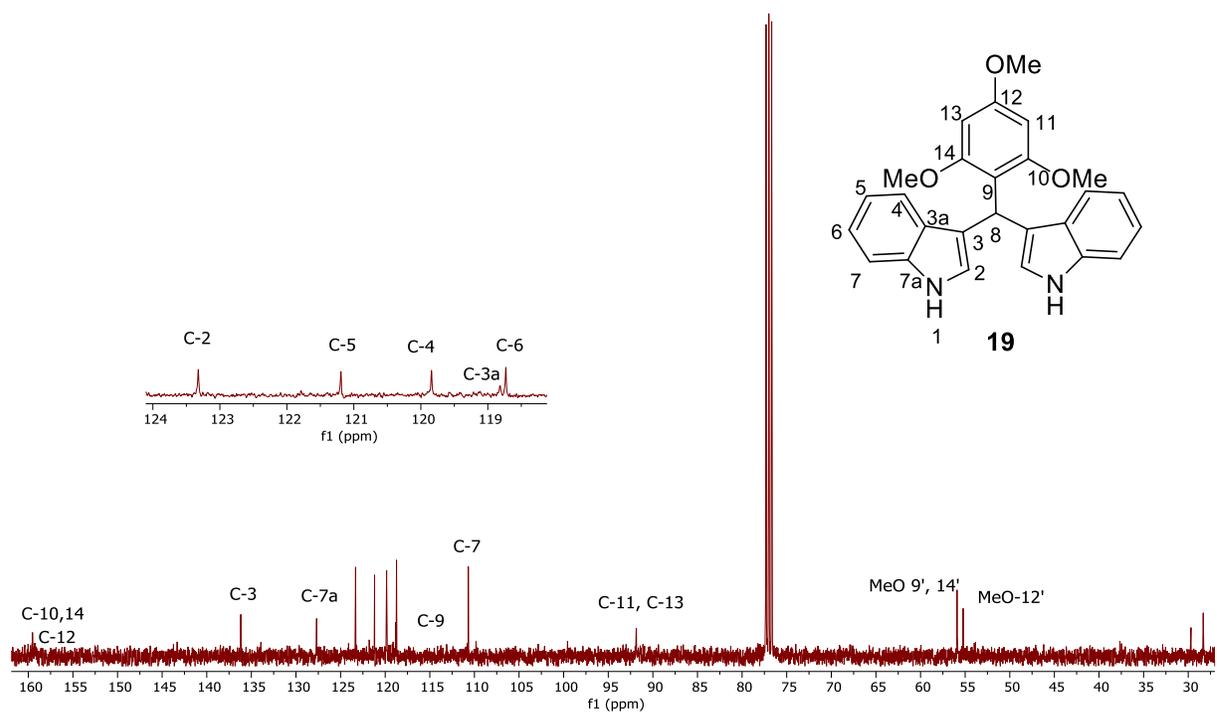


Figura 56. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **19** a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

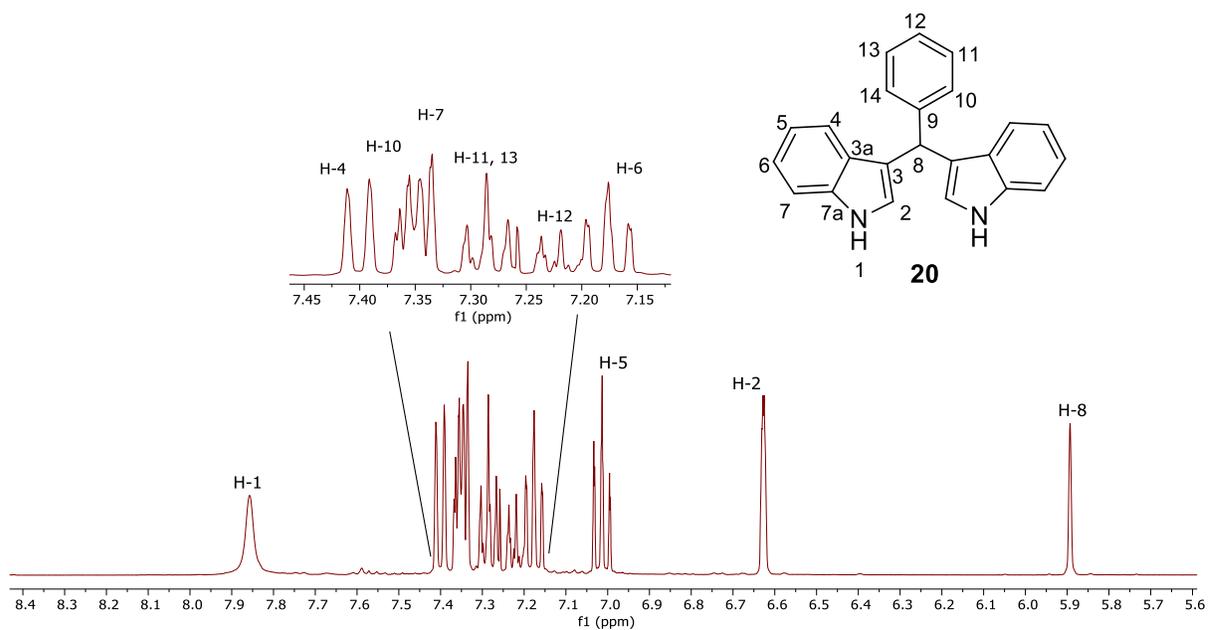


Figura 57. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **20** a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

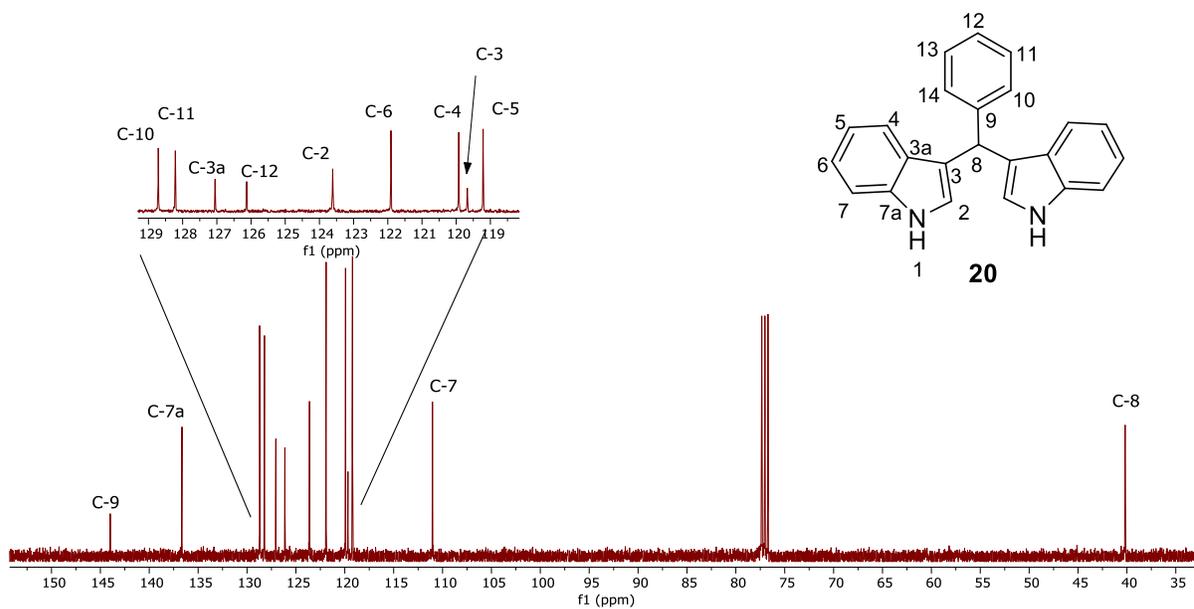


Figura 58. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **20** a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

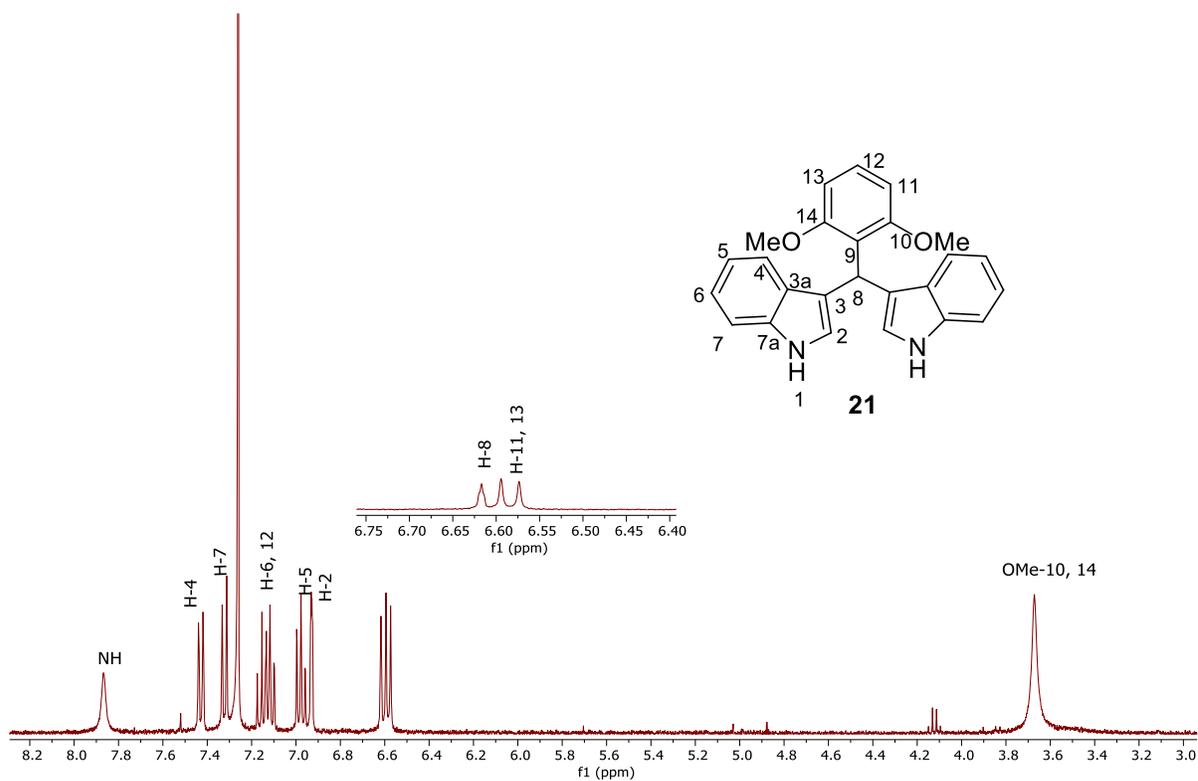


Figura 59. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **21** a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

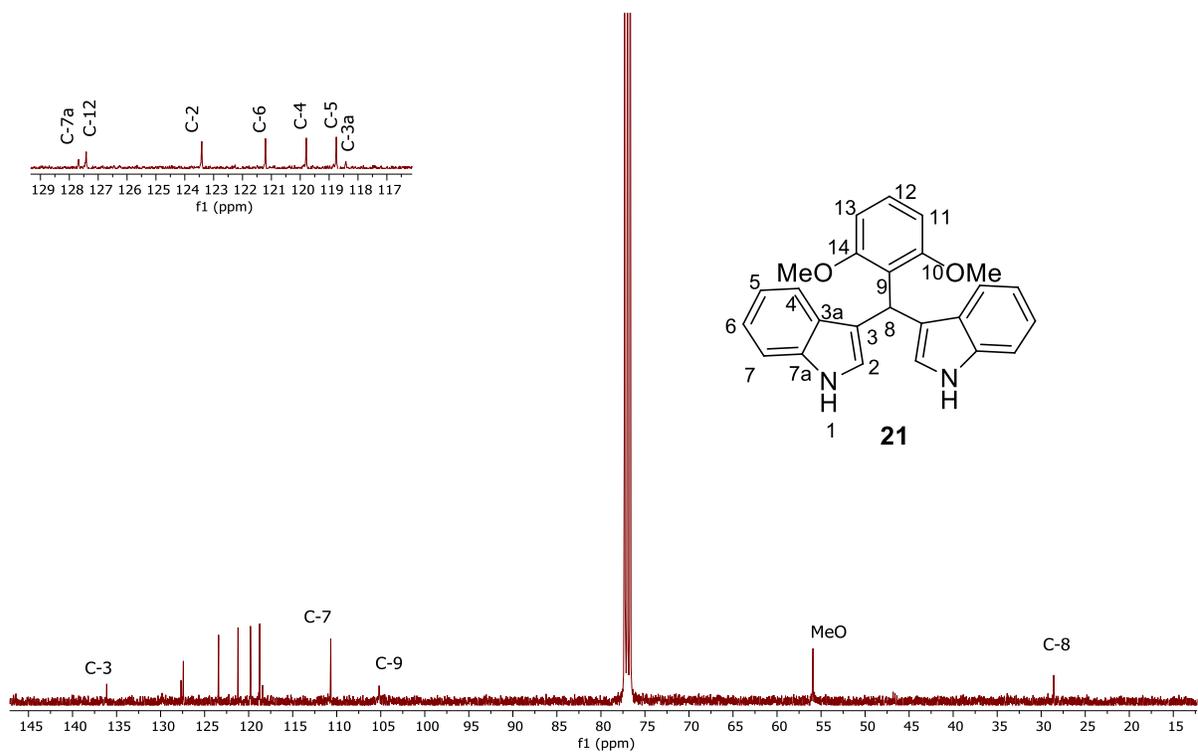


Figura 60. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **21** a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

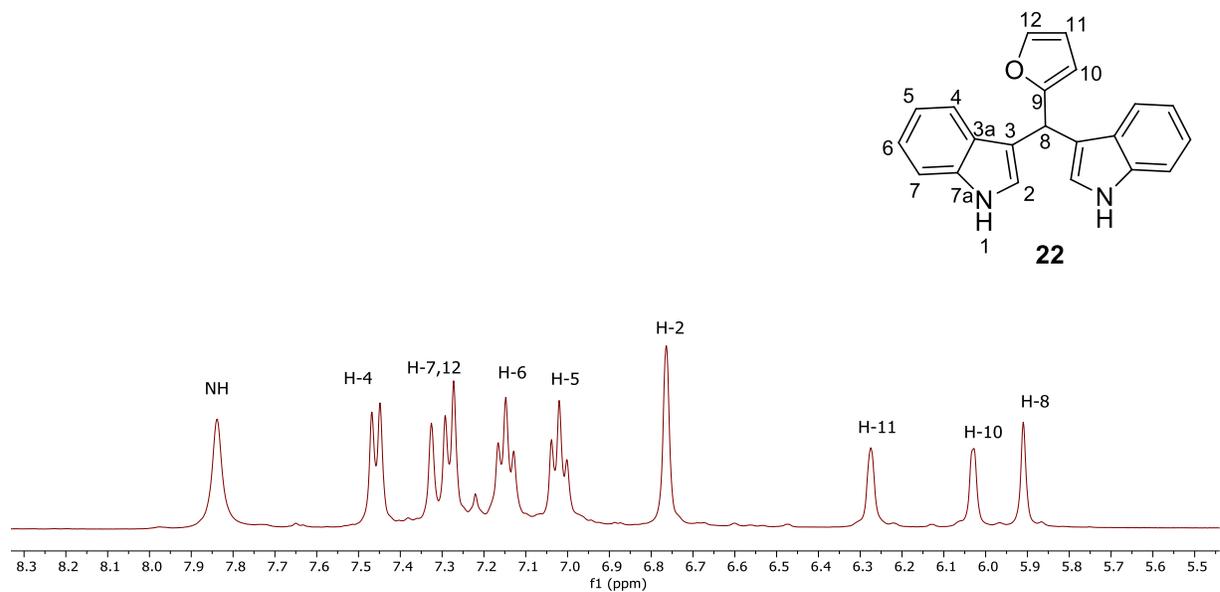


Figura 61. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **22** a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub>.

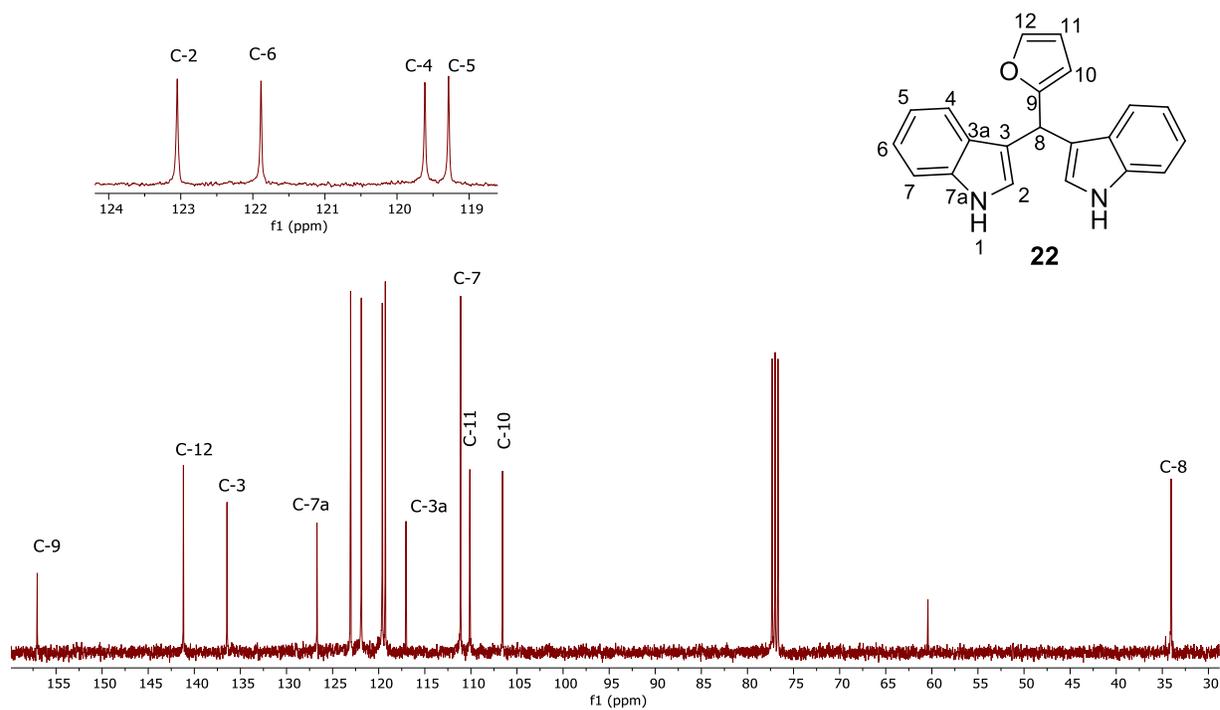


Figura 62. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C del compuesto **22** a 100 MHz en CDCl<sub>3</sub>.

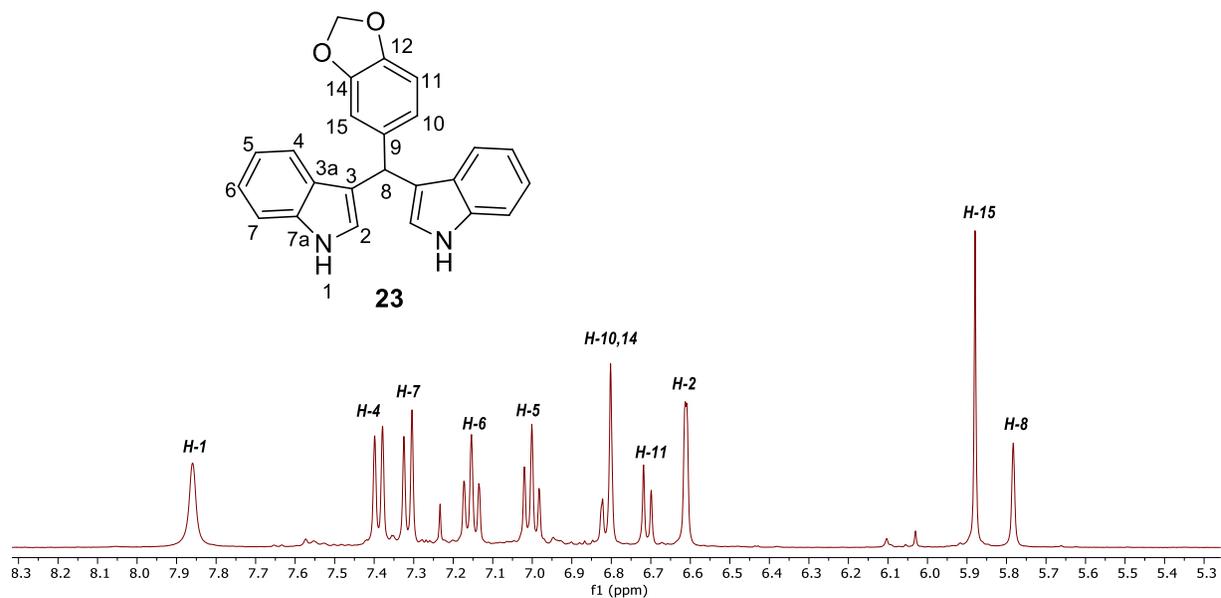


Figura 63. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **23** a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub>.

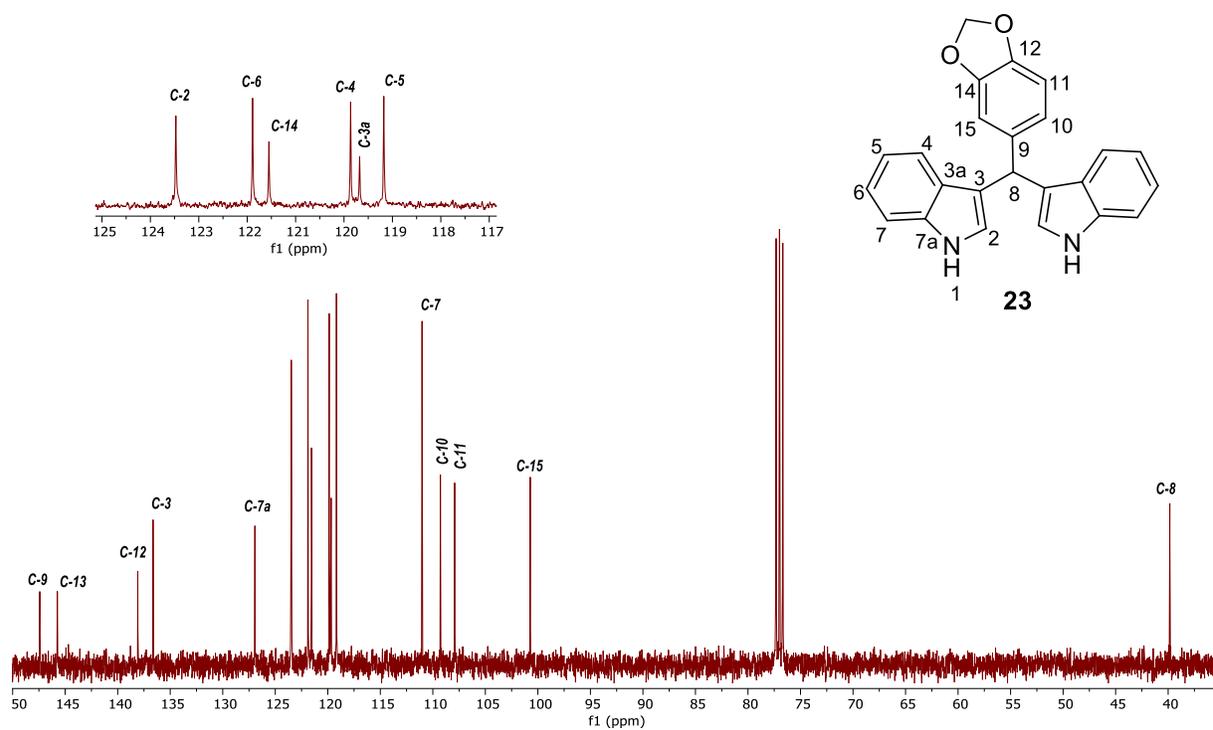


Figura 64. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C del compuesto **23** a 100 MHz en CDCl<sub>3</sub>.

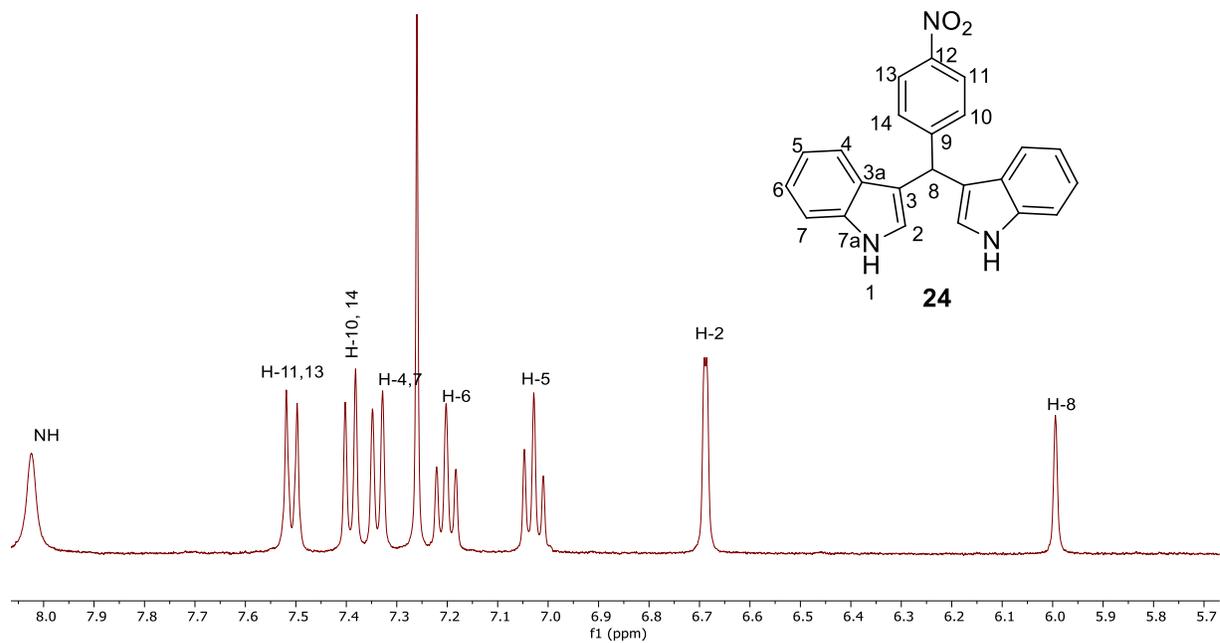


Figura 65. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **24** a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub>.

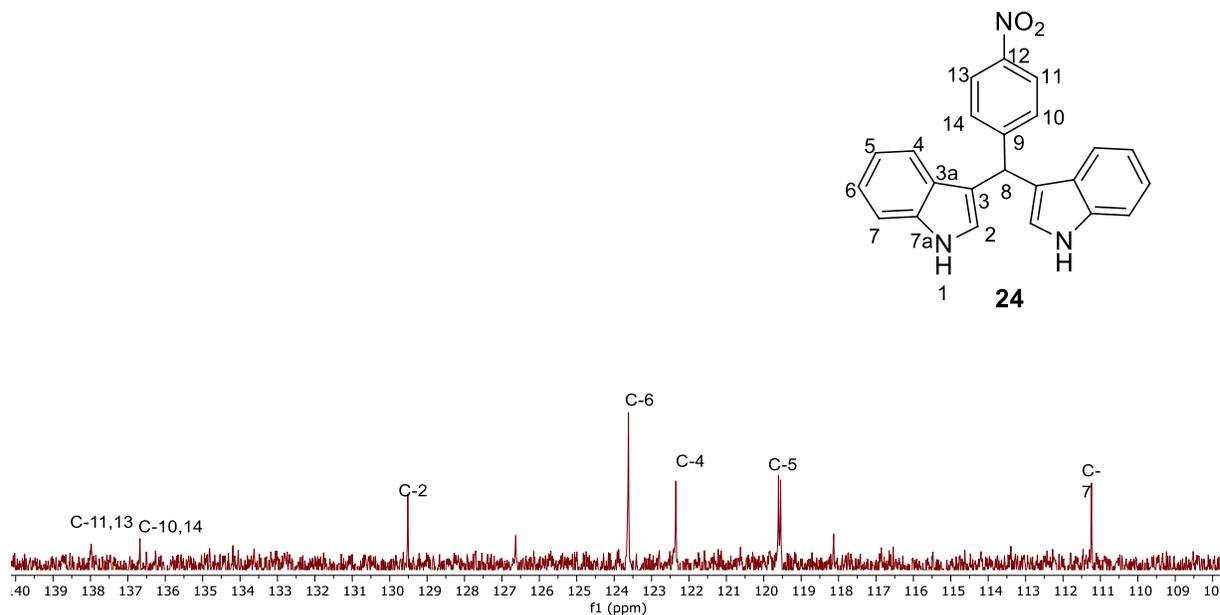


Figura 66. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C del compuesto **24** a 100 MHz en CDCl<sub>3</sub>.

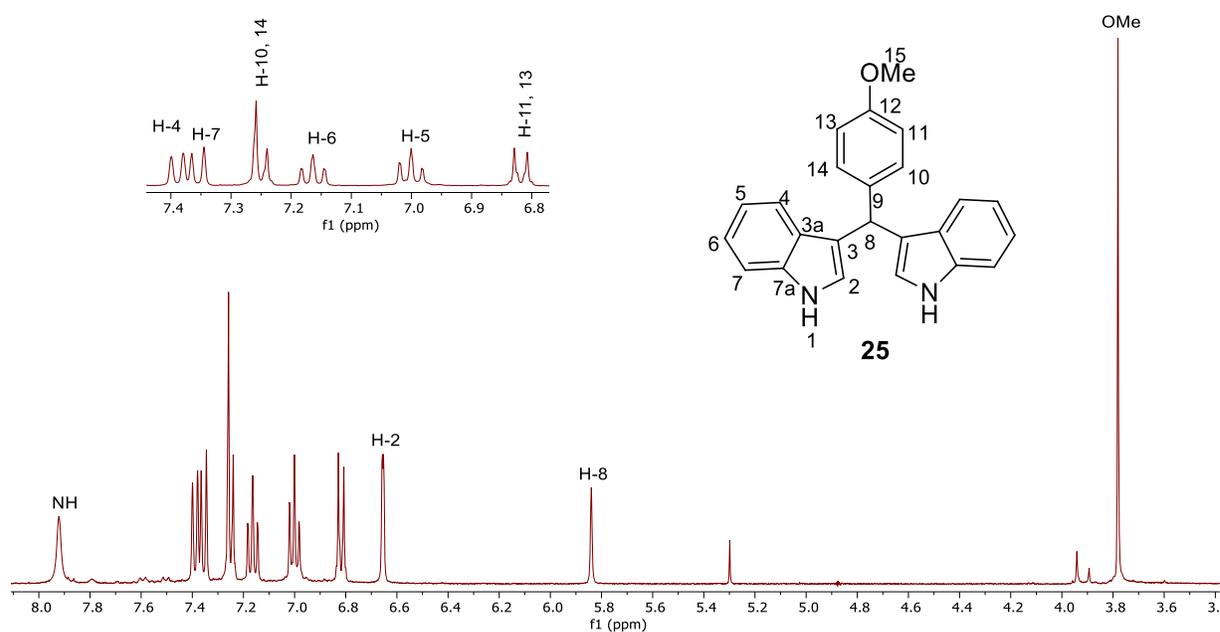


Figura 67. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **25** a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

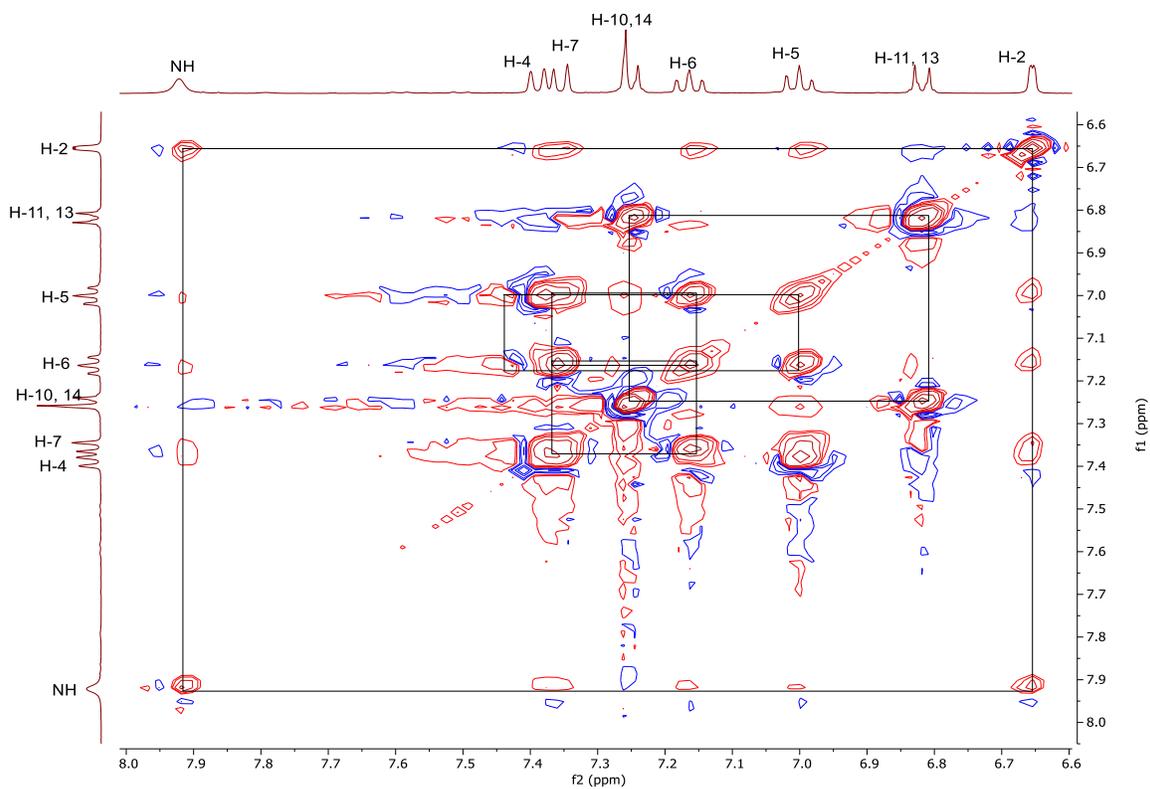


Figura 68. Espectro TOCSY del compuesto **25** en  $\text{CDCl}_3$ .

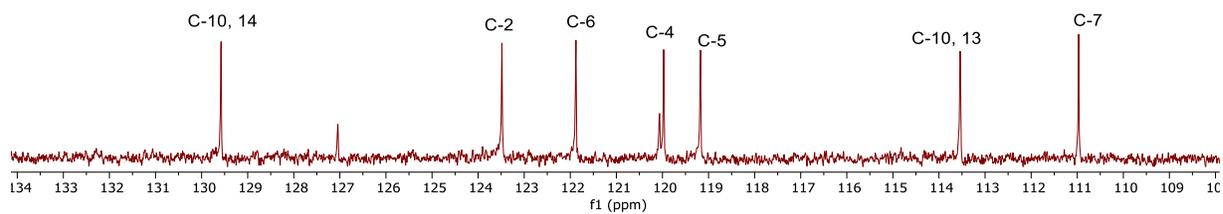
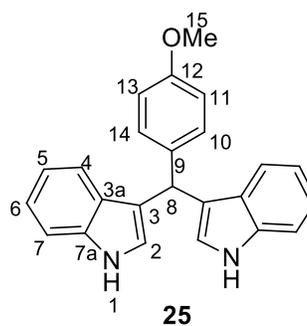


Figura 69. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **25** a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

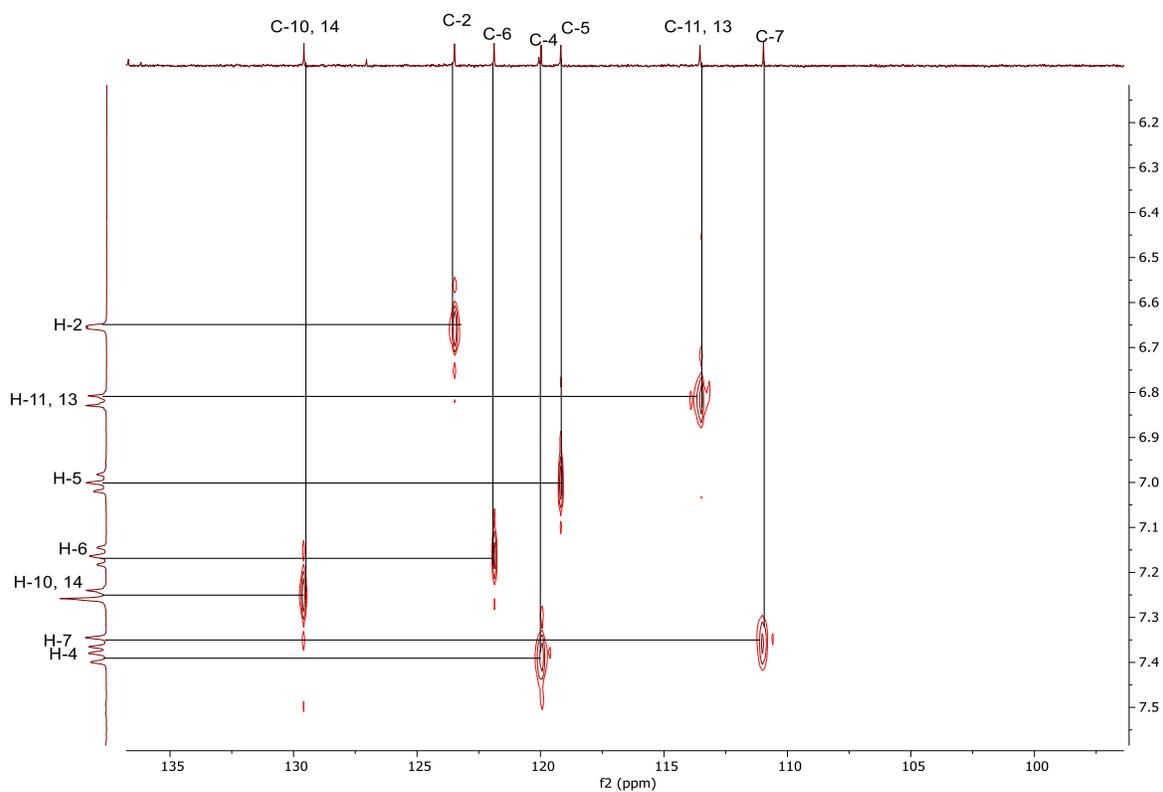


Figura 70. Espectro HETCOR para **25** en  $\text{CDCl}_3$ .

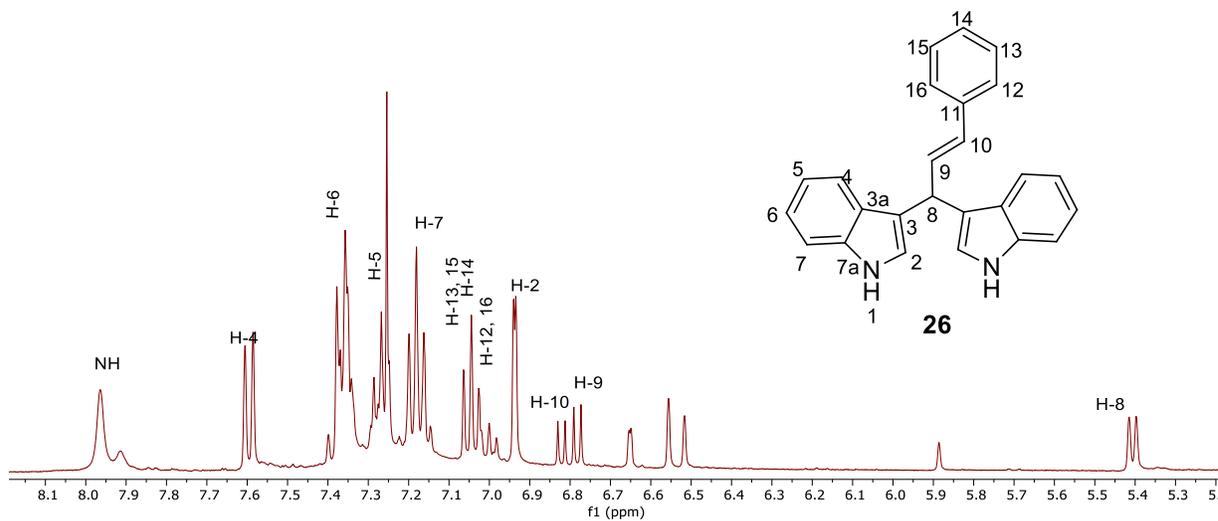


Figura 71. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **26** a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

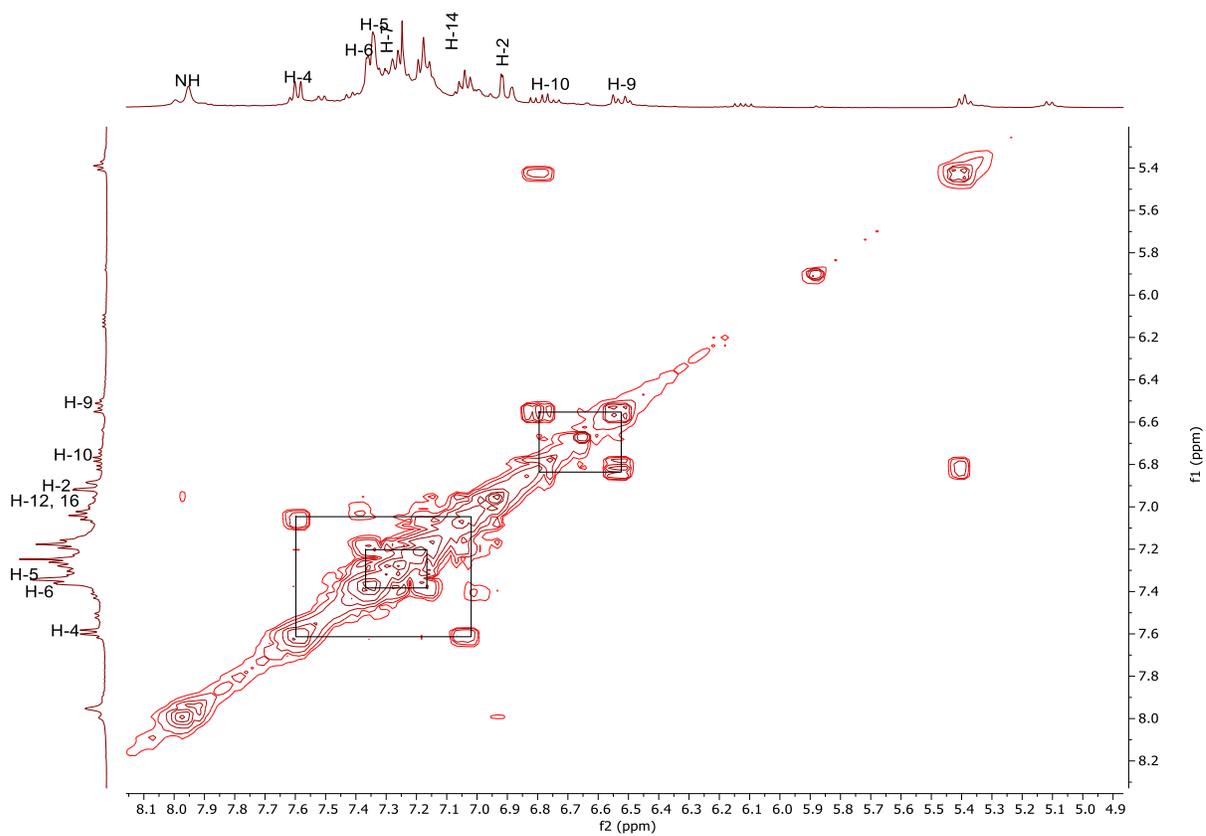


Figura 72. Espectro COSY del compuesto **26** en  $\text{CDCl}_3$ .

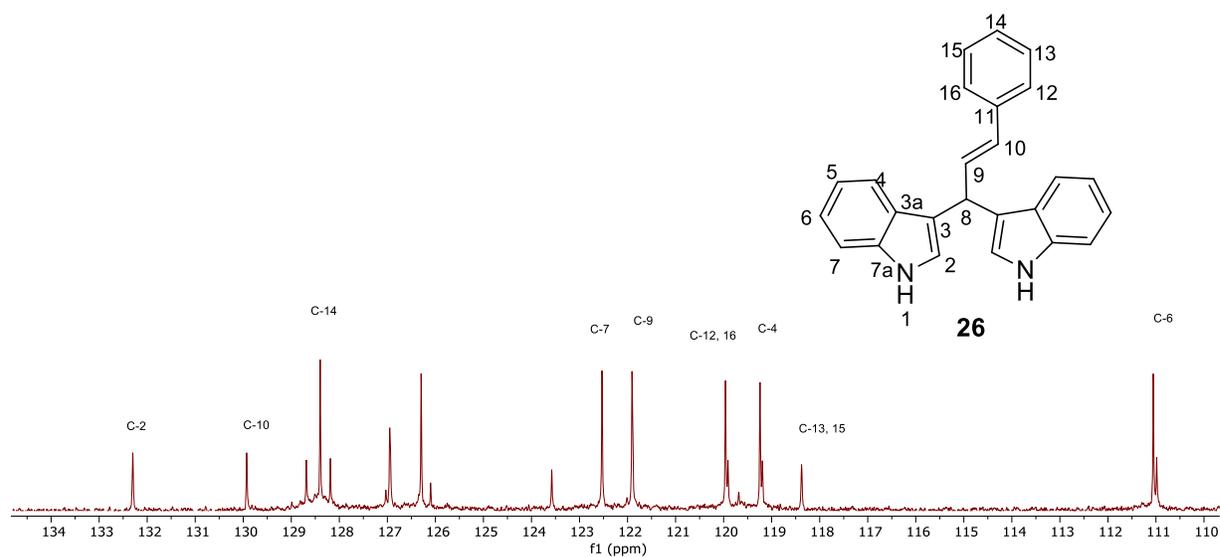


Figura 73. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **26** a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

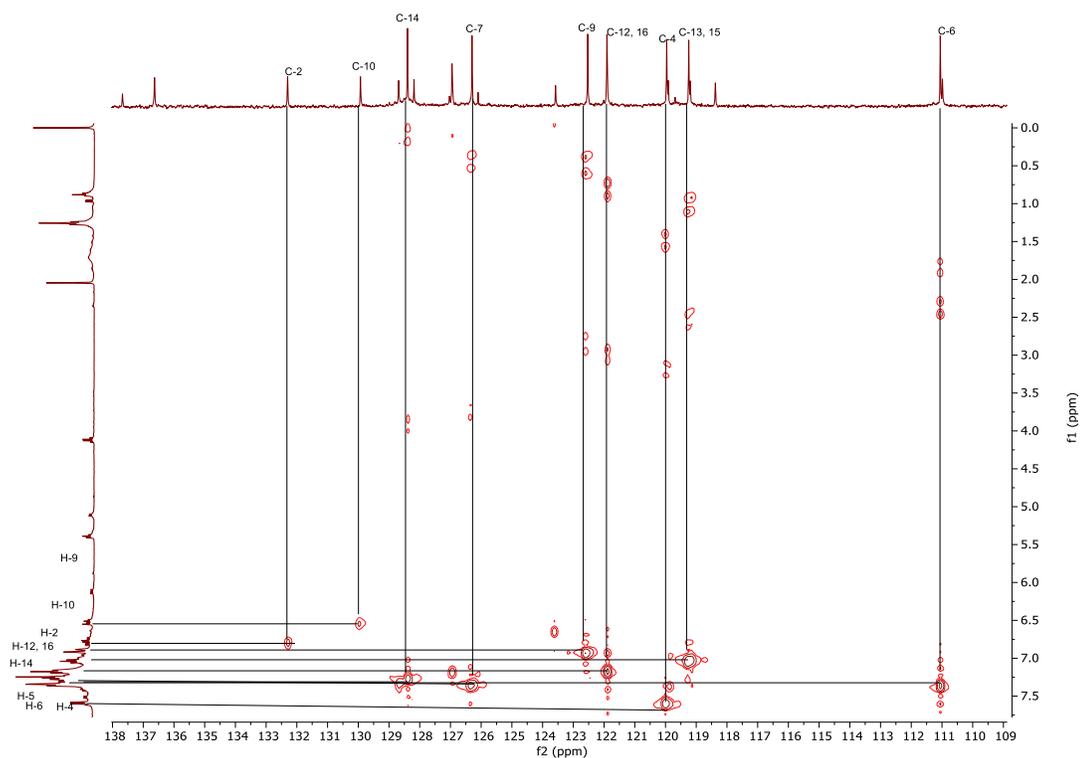


Figura 74. Espectro HETCOR para **26** en  $\text{CDCl}_3$ .

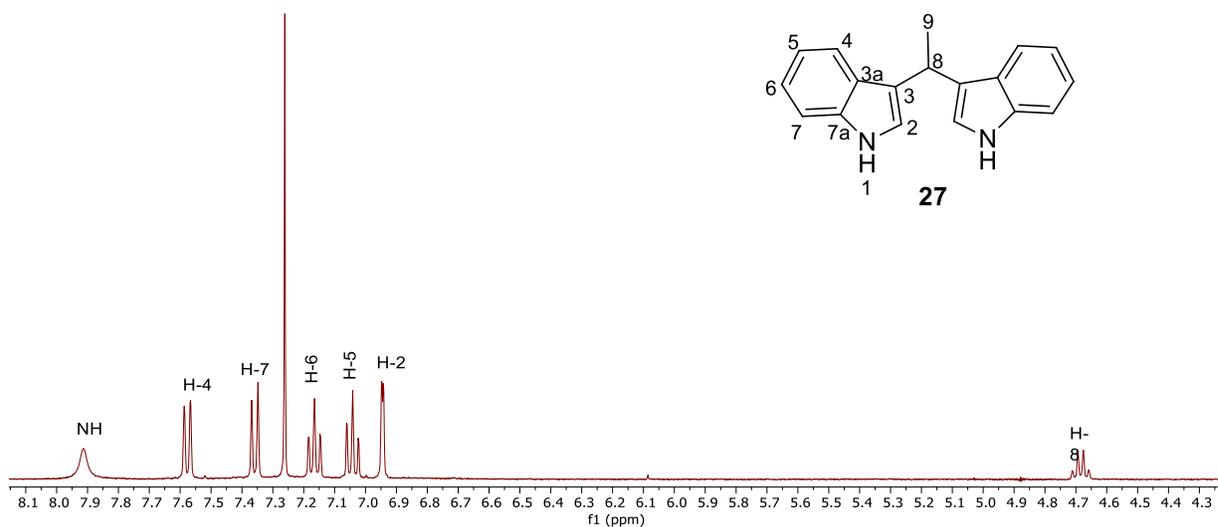


Figura 75. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **27** a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

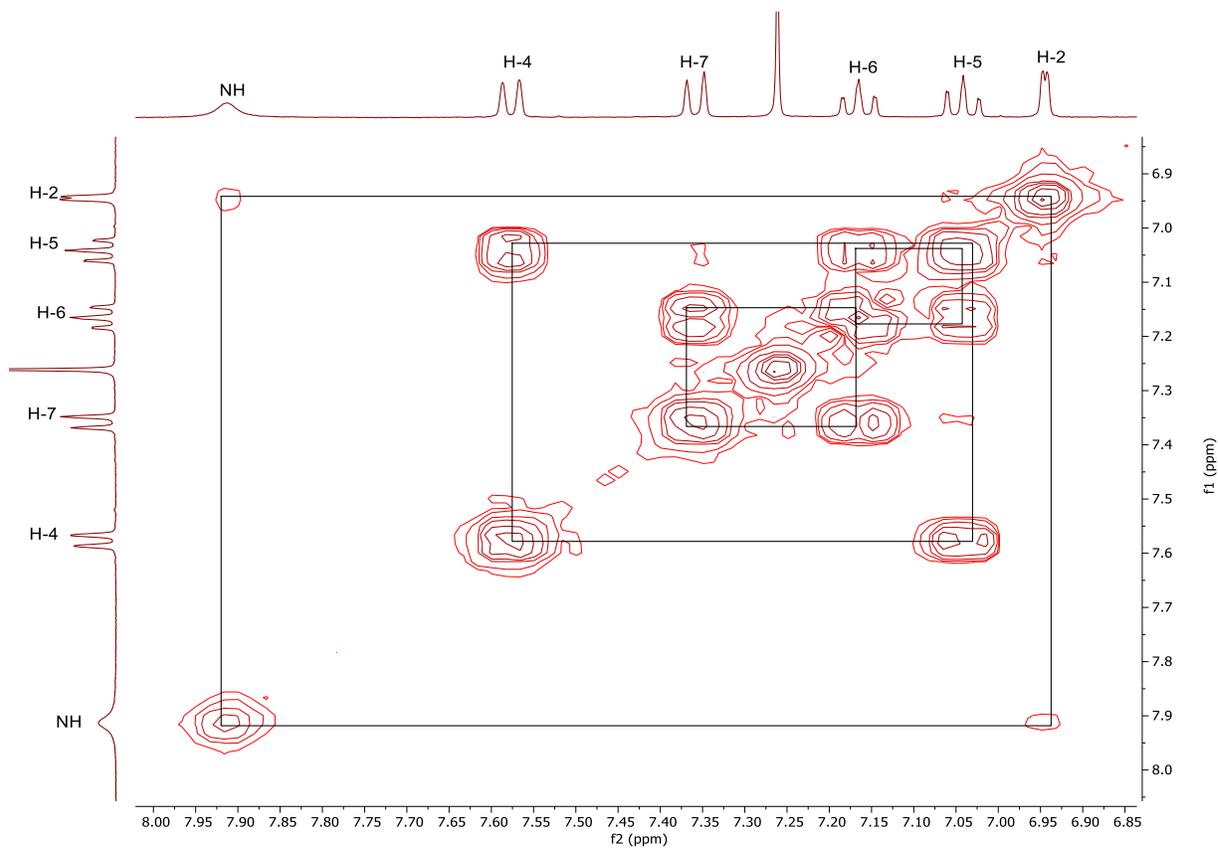


Figura 76. Espectro COSY del compuesto **27** en  $\text{CDCl}_3$ .

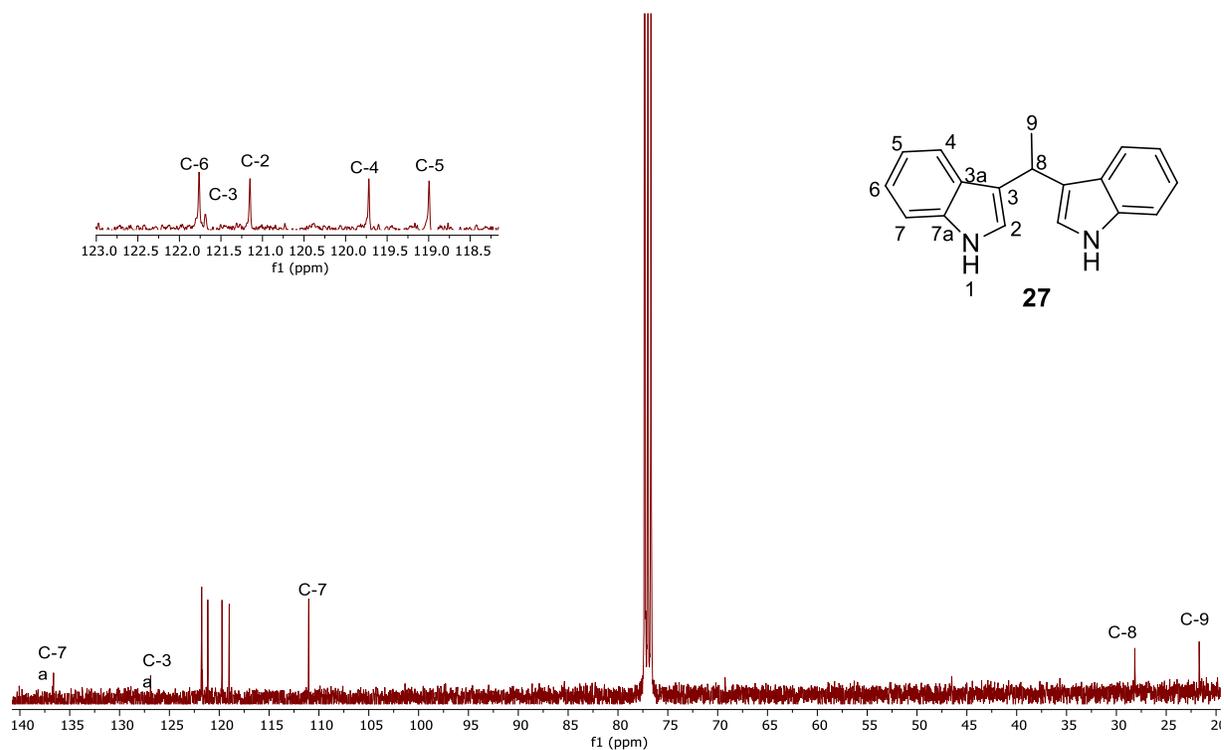


Figura 77. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **27** a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

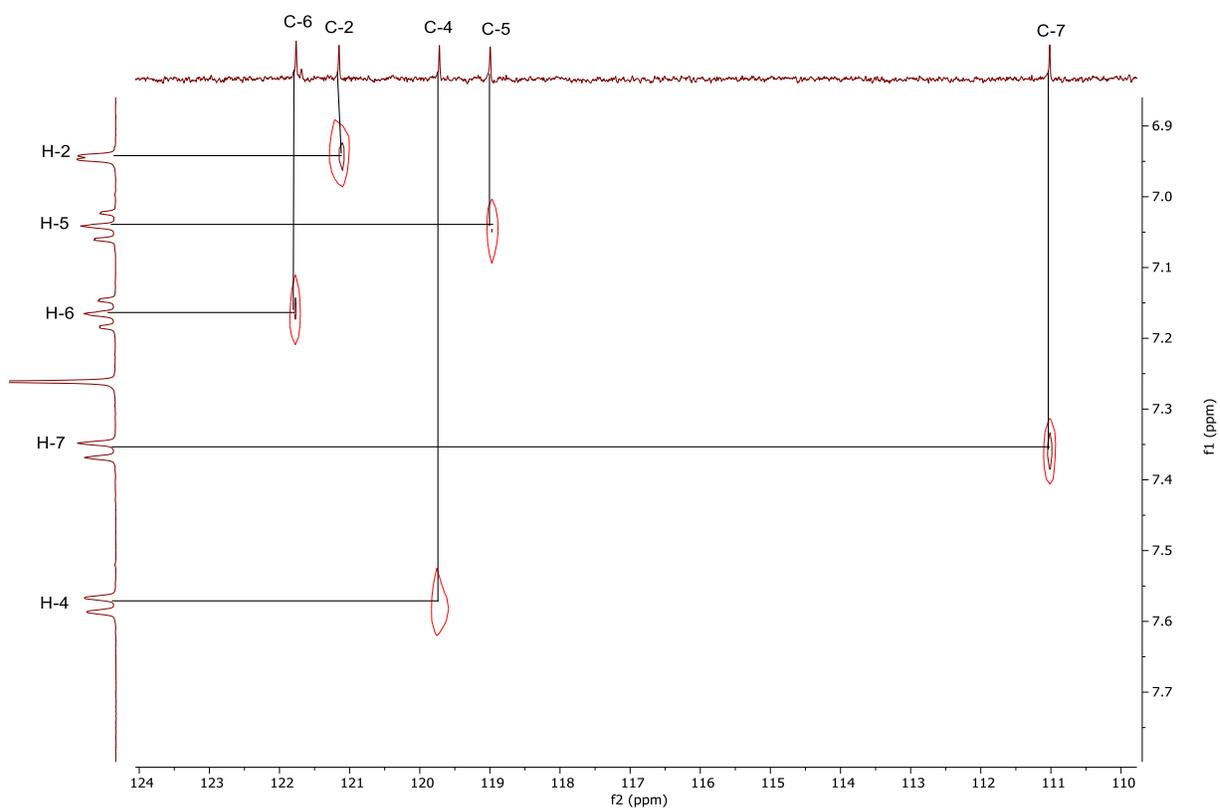


Figura 78. Espectro HETCOR para **27** en  $\text{CDCl}_3$ .

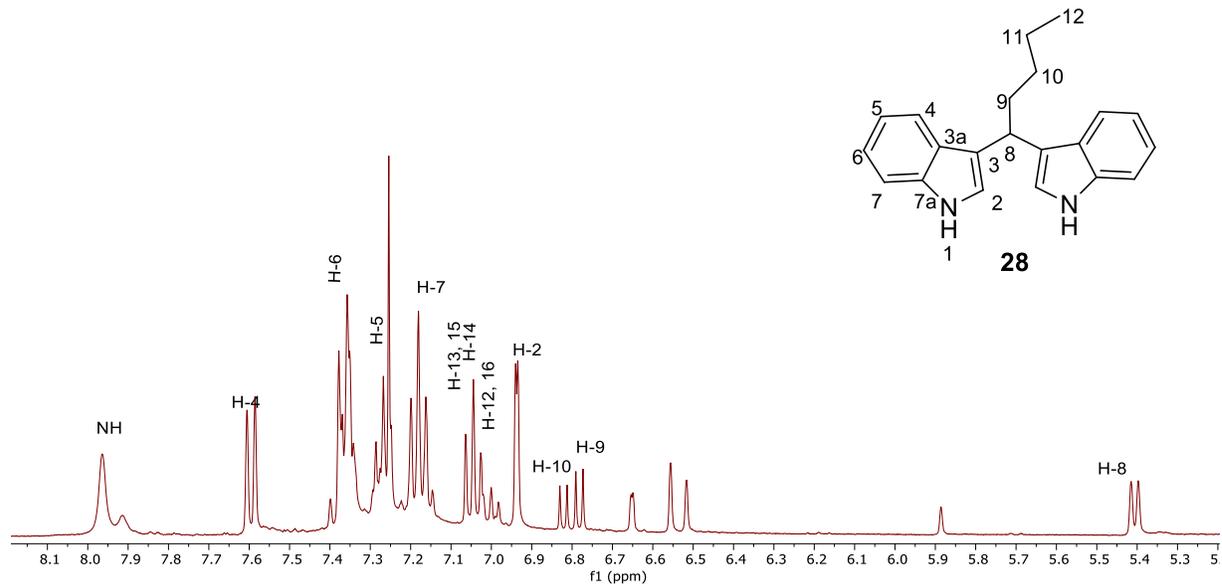


Figura 79. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **28** a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub>.

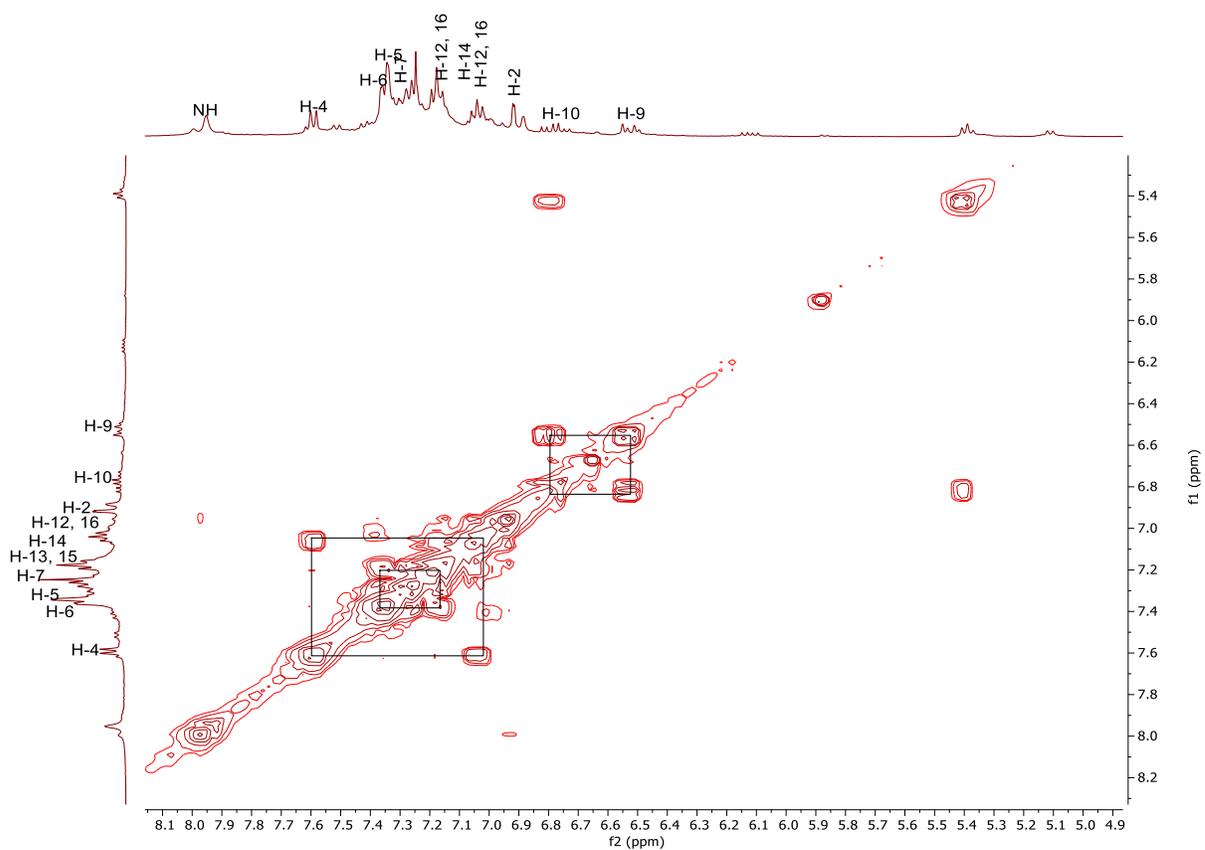


Figura 80. Espectro COSY del compuesto **28** en CDCl<sub>3</sub>.

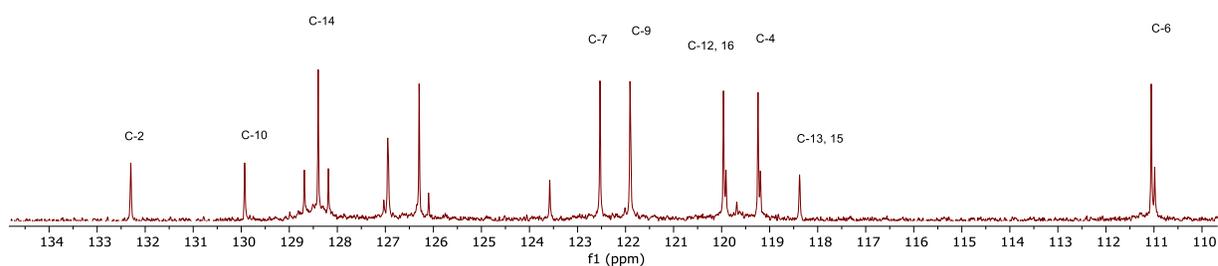
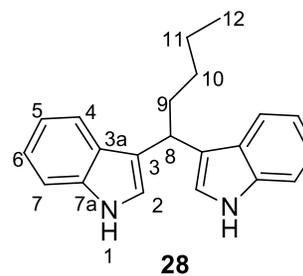


Figura 81. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **28** a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

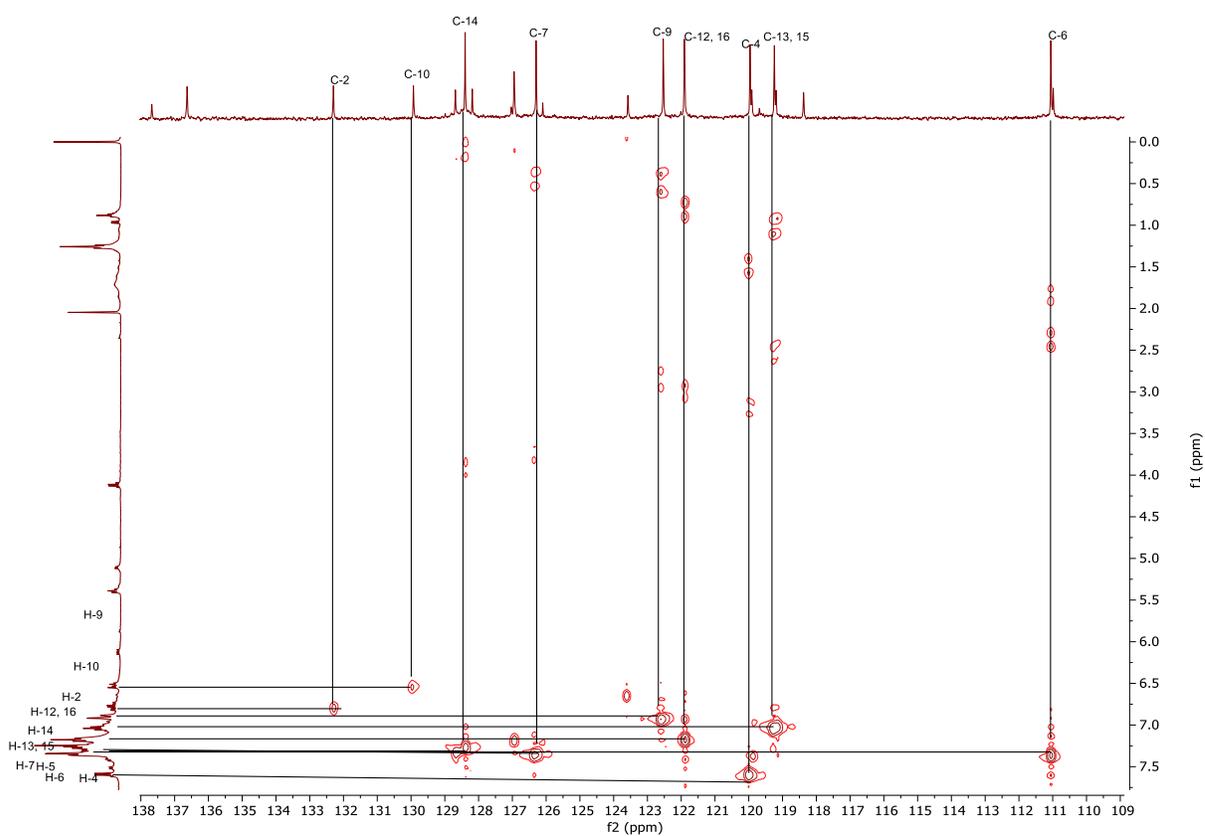


Figura 82. Espectro HETCOR para **29** en  $\text{CDCl}_3$ .

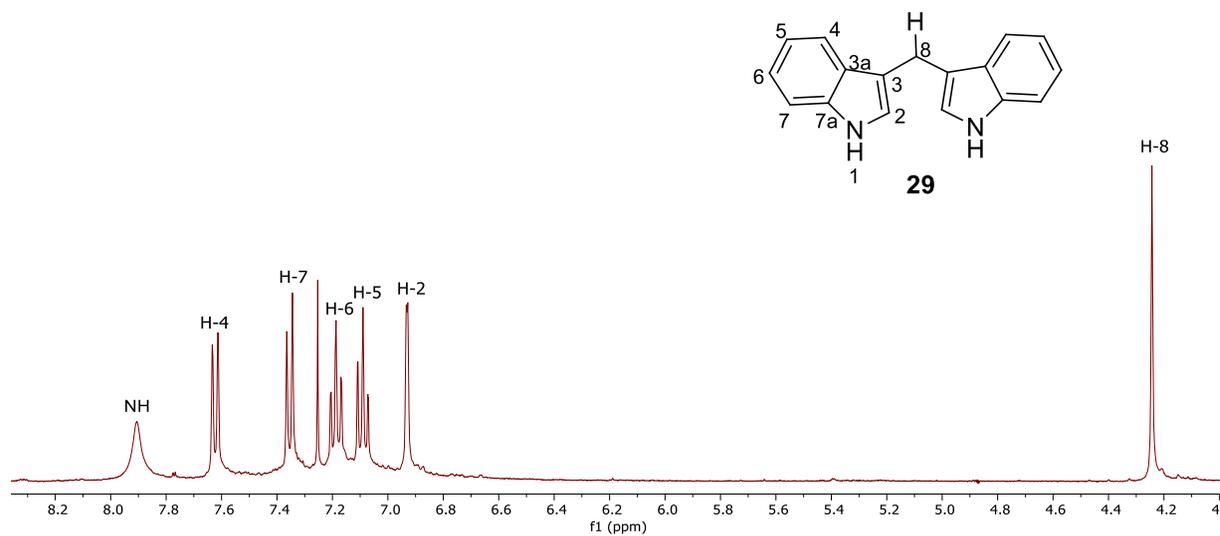


Figura 83. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **29** a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub>.

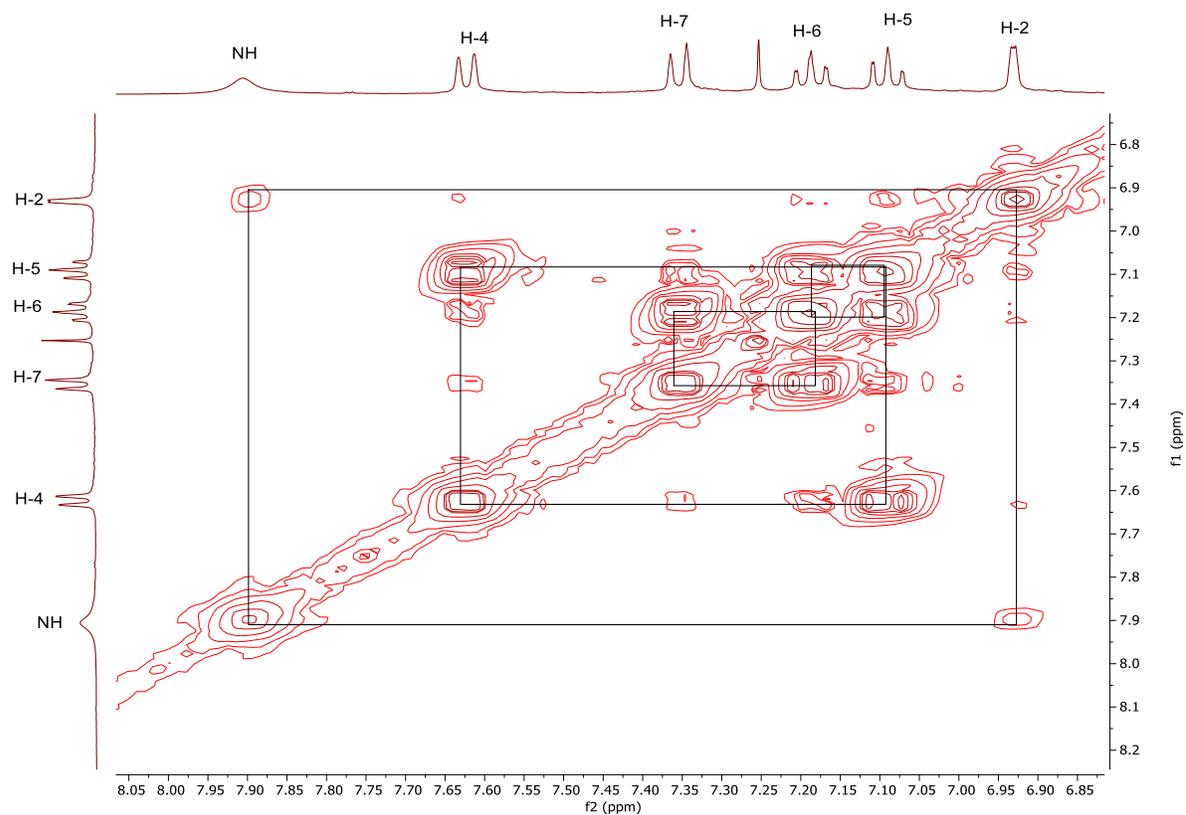


Figura 84. Espectro COSY del compuesto **29** en CDCl<sub>3</sub>.

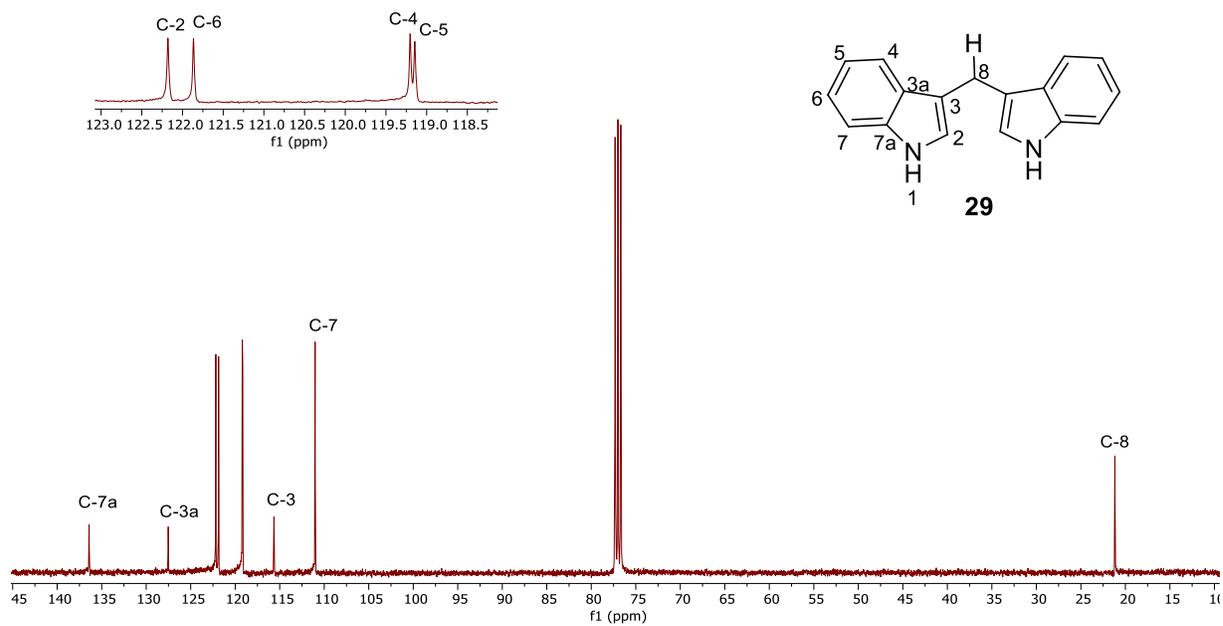


Figura 85. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **29** a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

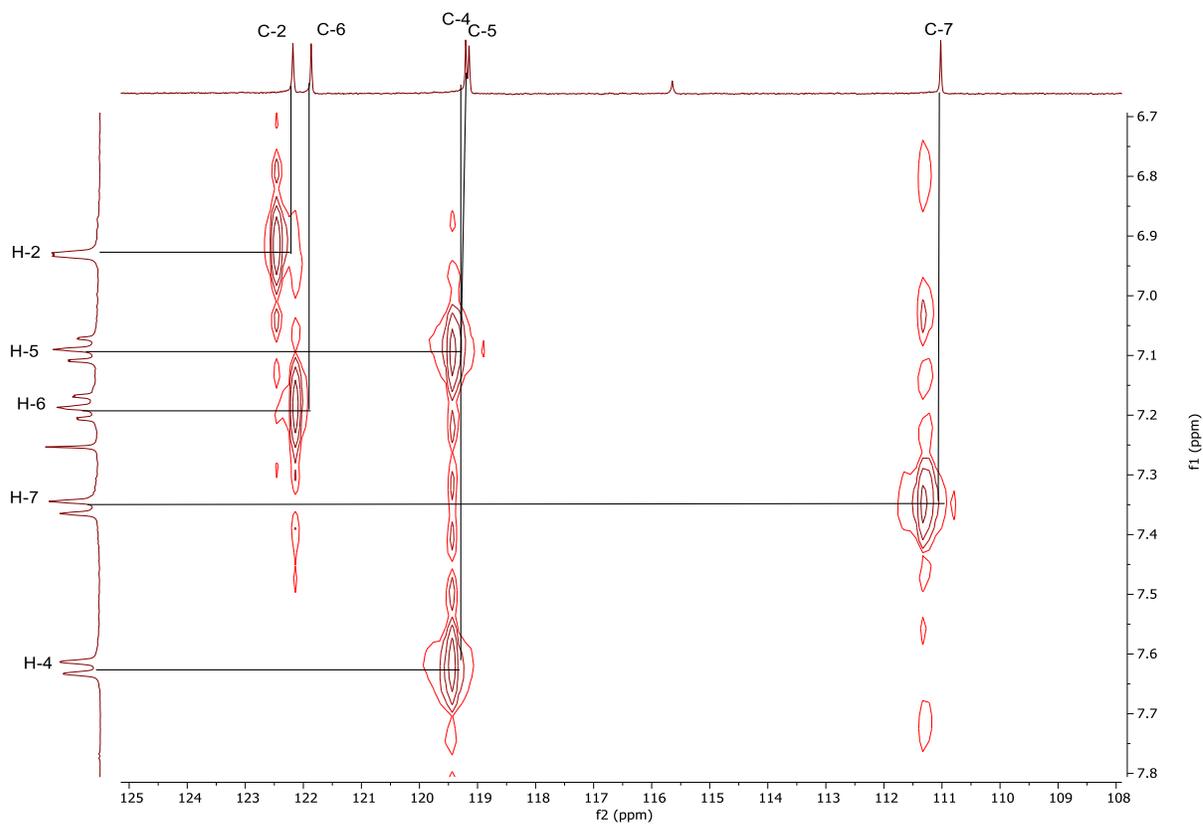


Figura 86. Espectro HETCOR para **29** en  $\text{CDCl}_3$ .

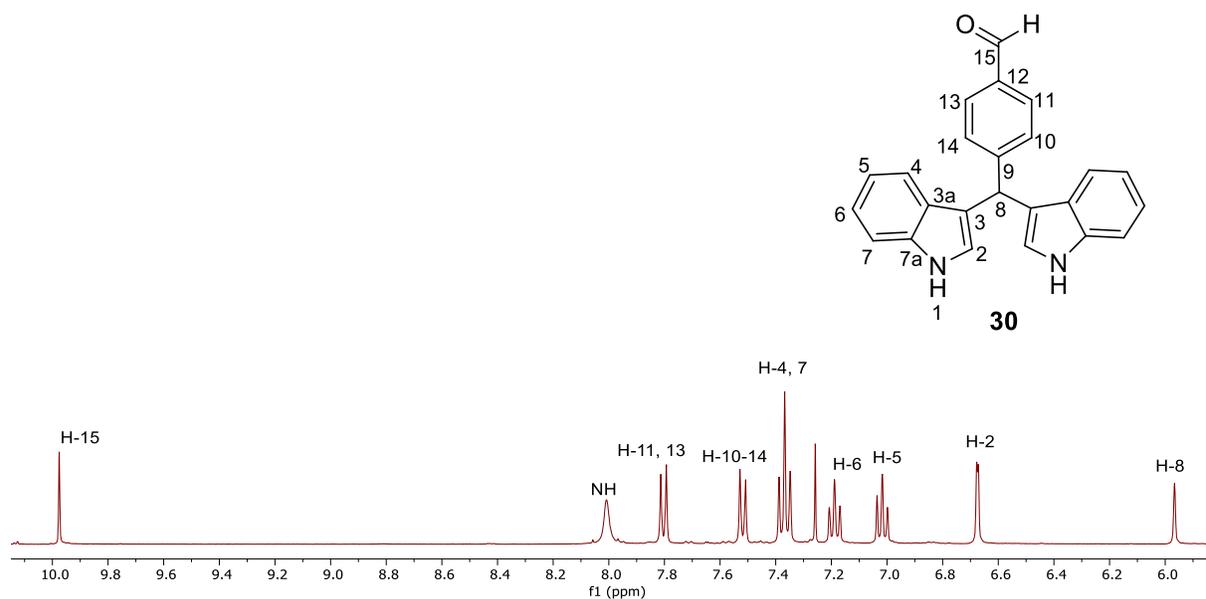


Figura 87. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **30** a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

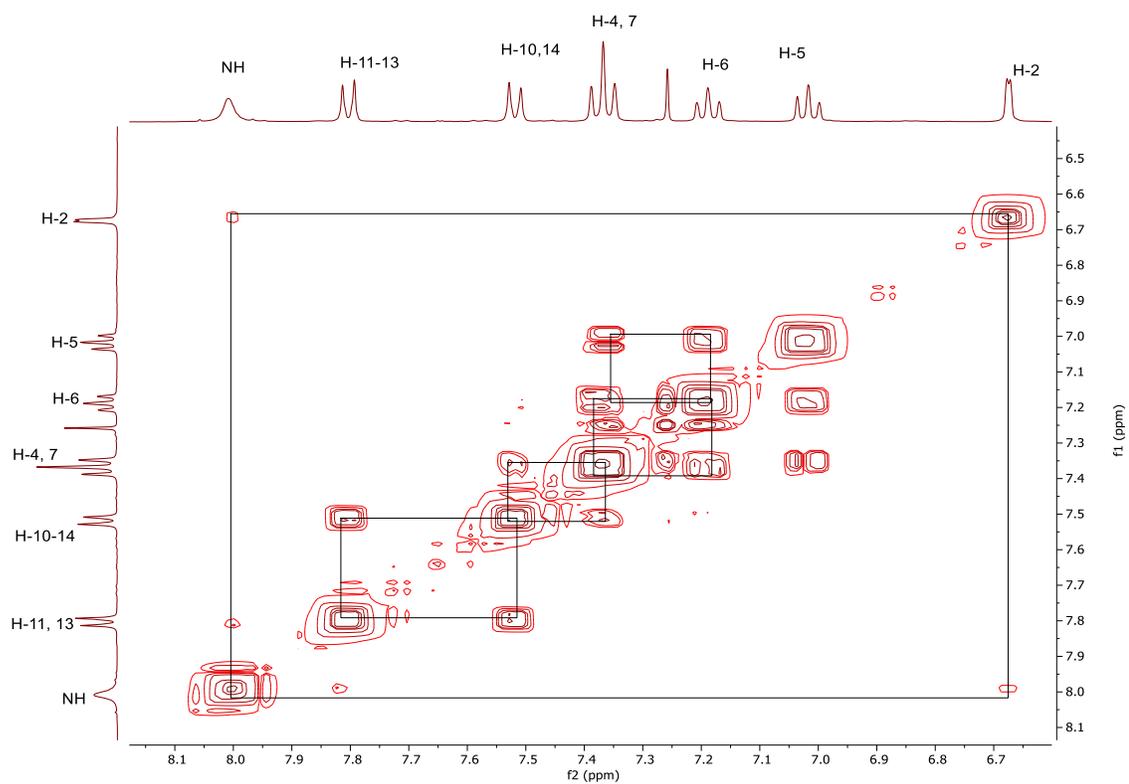


Figura 88. Espectro COSY del compuesto **30** en  $\text{CDCl}_3$ .

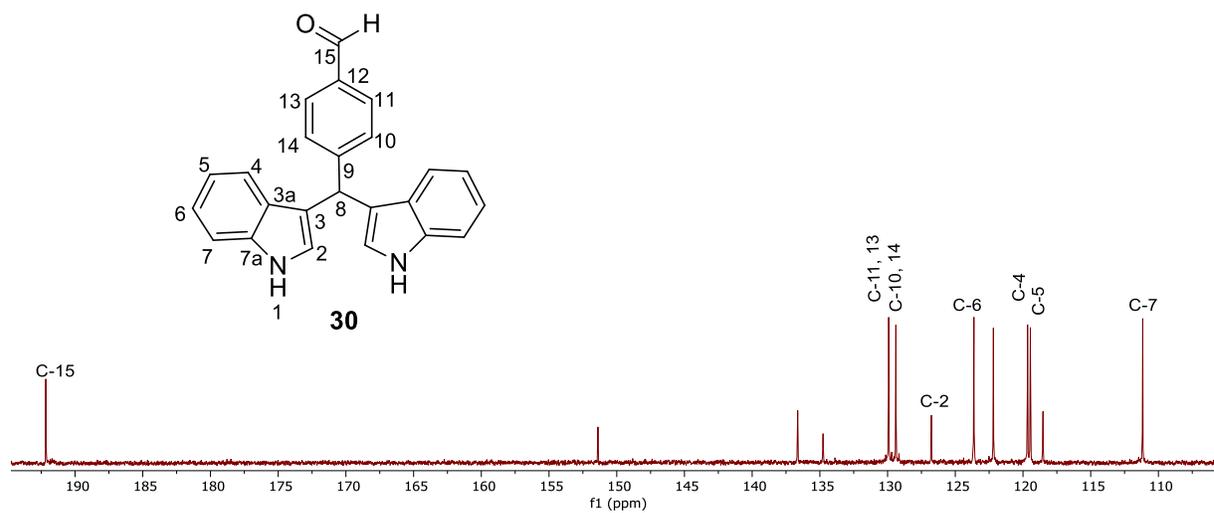


Figura 89. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C del compuesto **30** a 100 MHz en CDCl<sub>3</sub>.

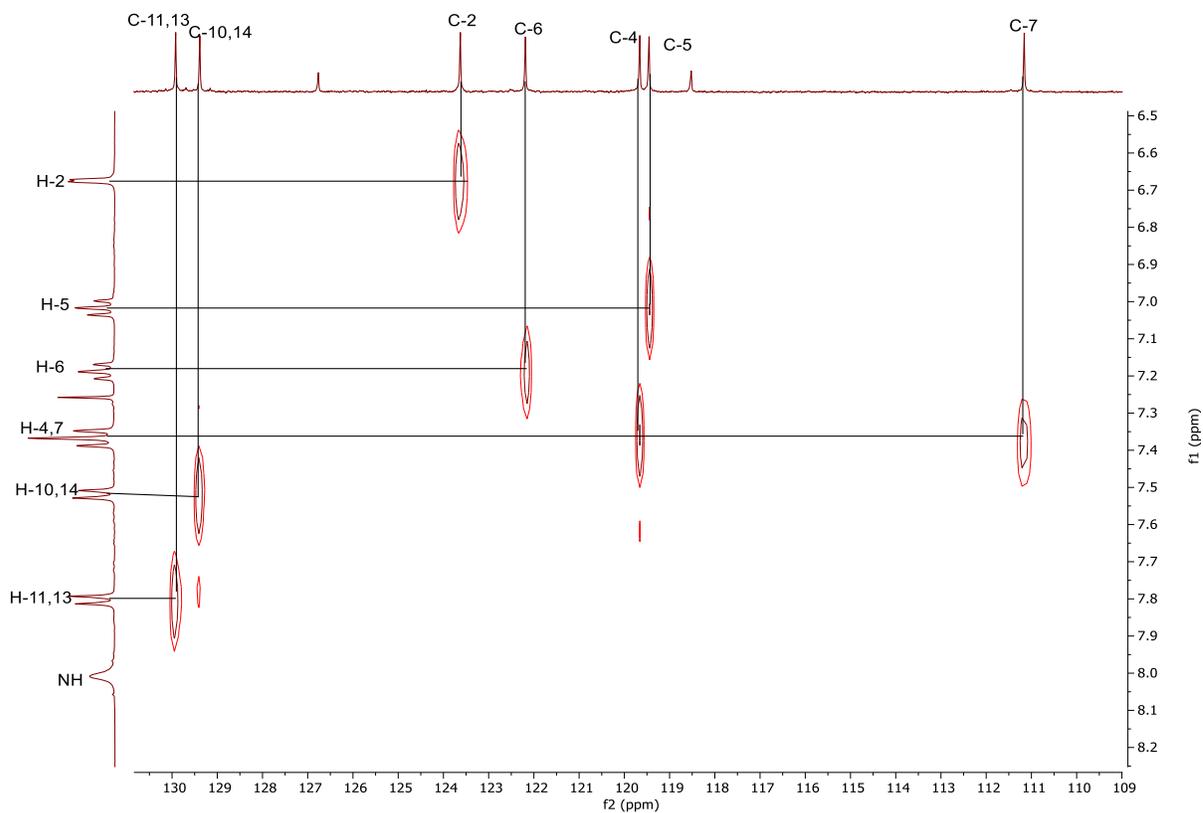


Figura 90. Espectro HETCOR para **30** en CDCl<sub>3</sub>.

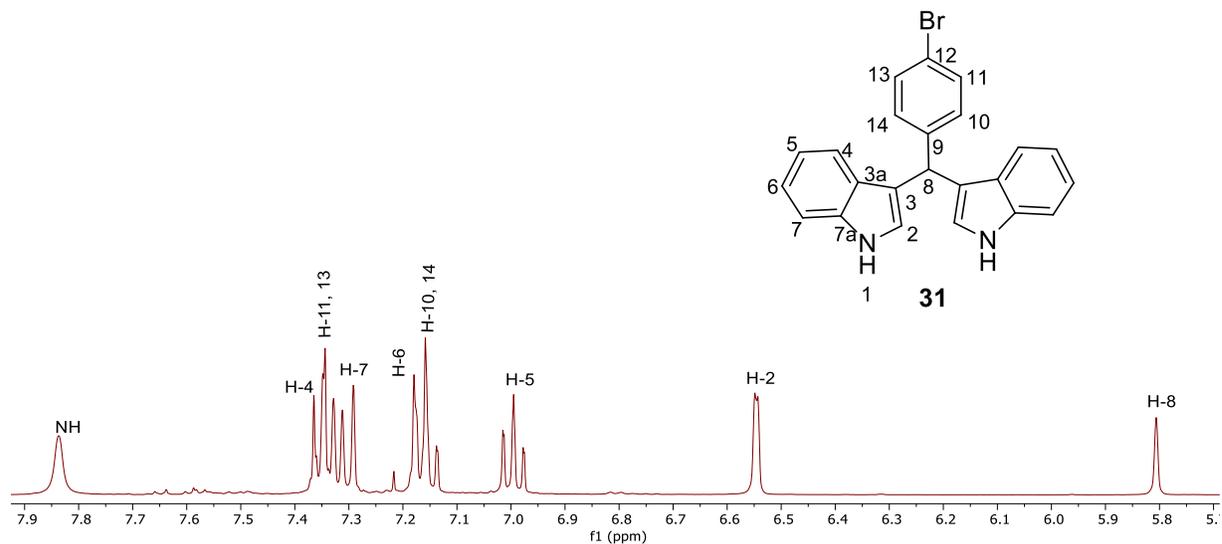


Figura 91. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **31** a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub>.

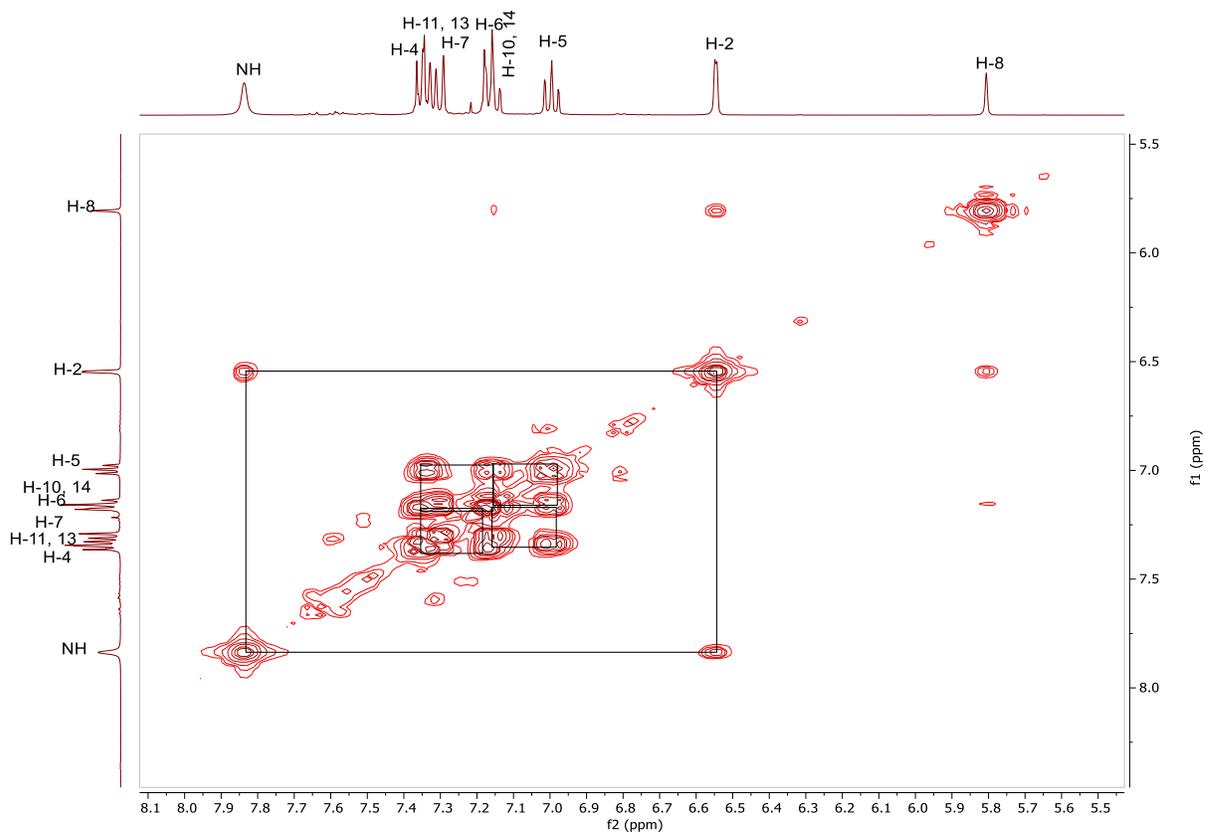


Figura 92. Espectro COSY del compuesto **31** en CDCl<sub>3</sub>.

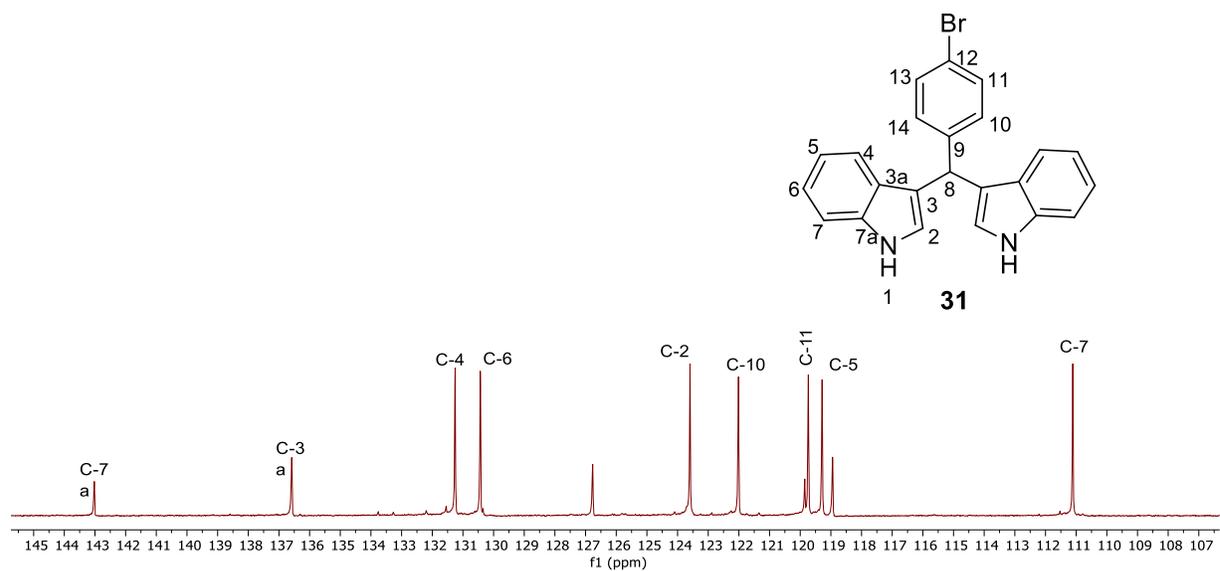


Figura 93. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **31** a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

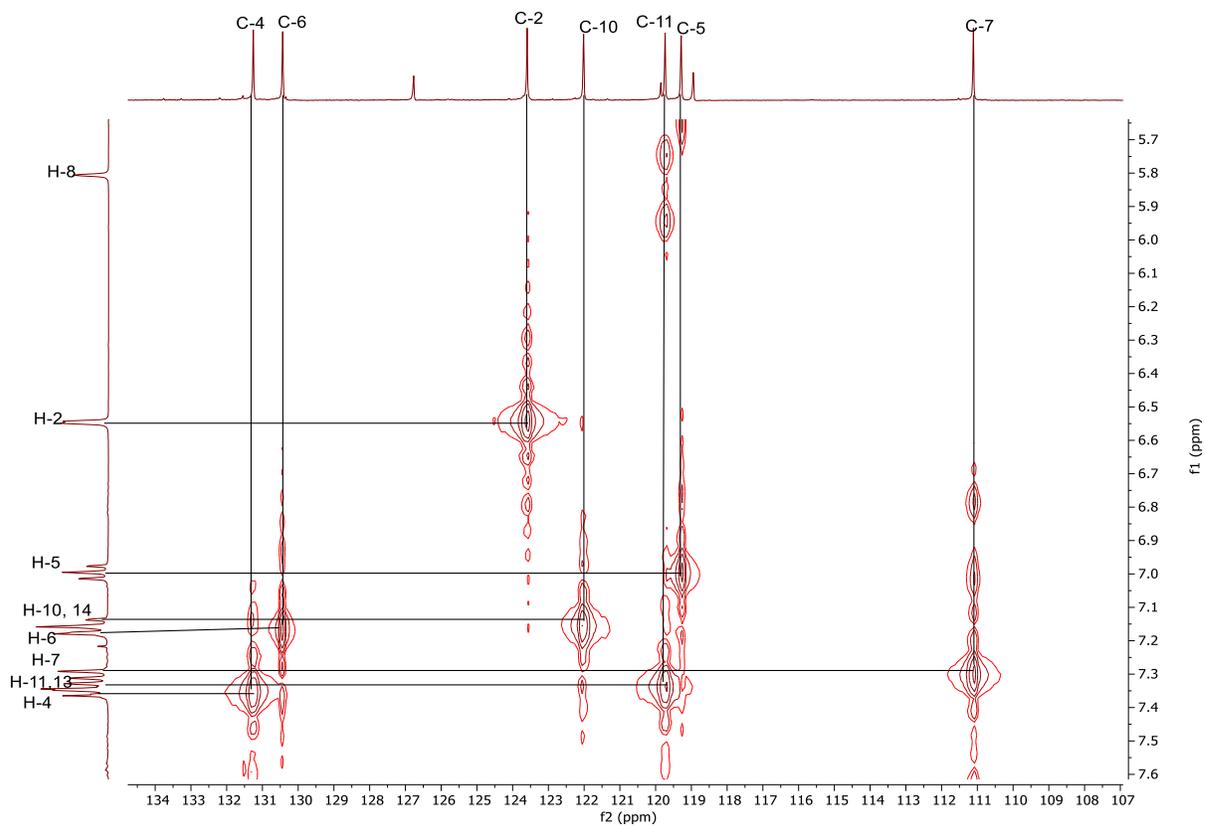


Figura 94. Espectro HETCOR para **31** en  $\text{CDCl}_3$ .

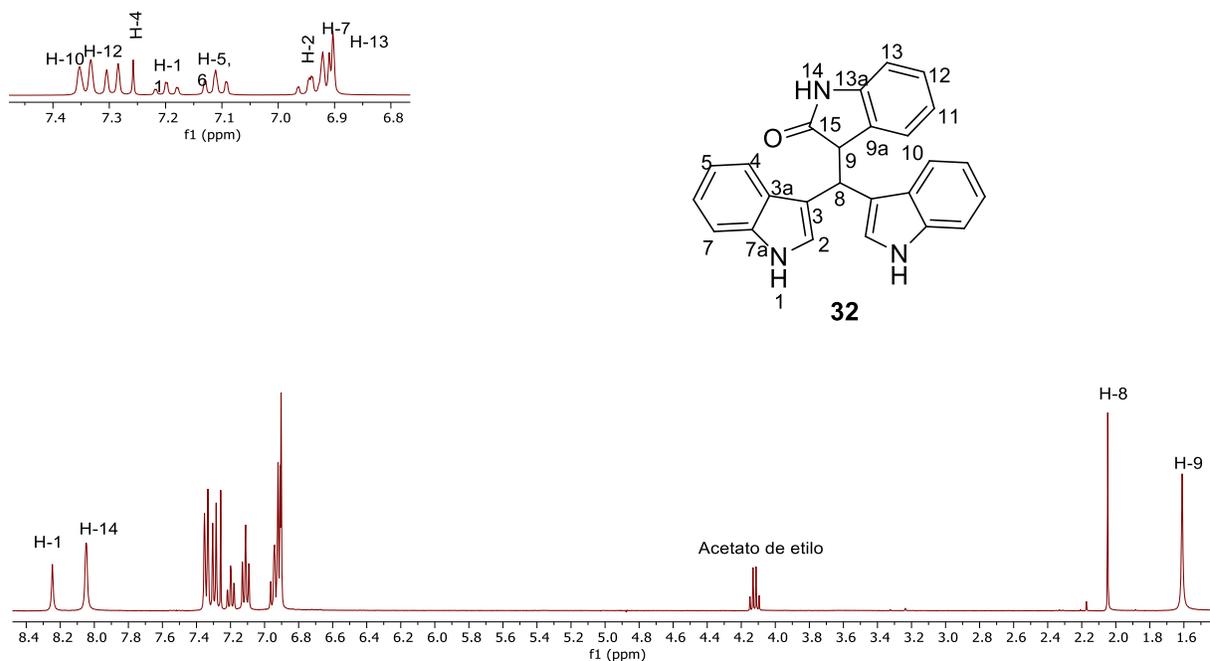


Figura 95. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **32** a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

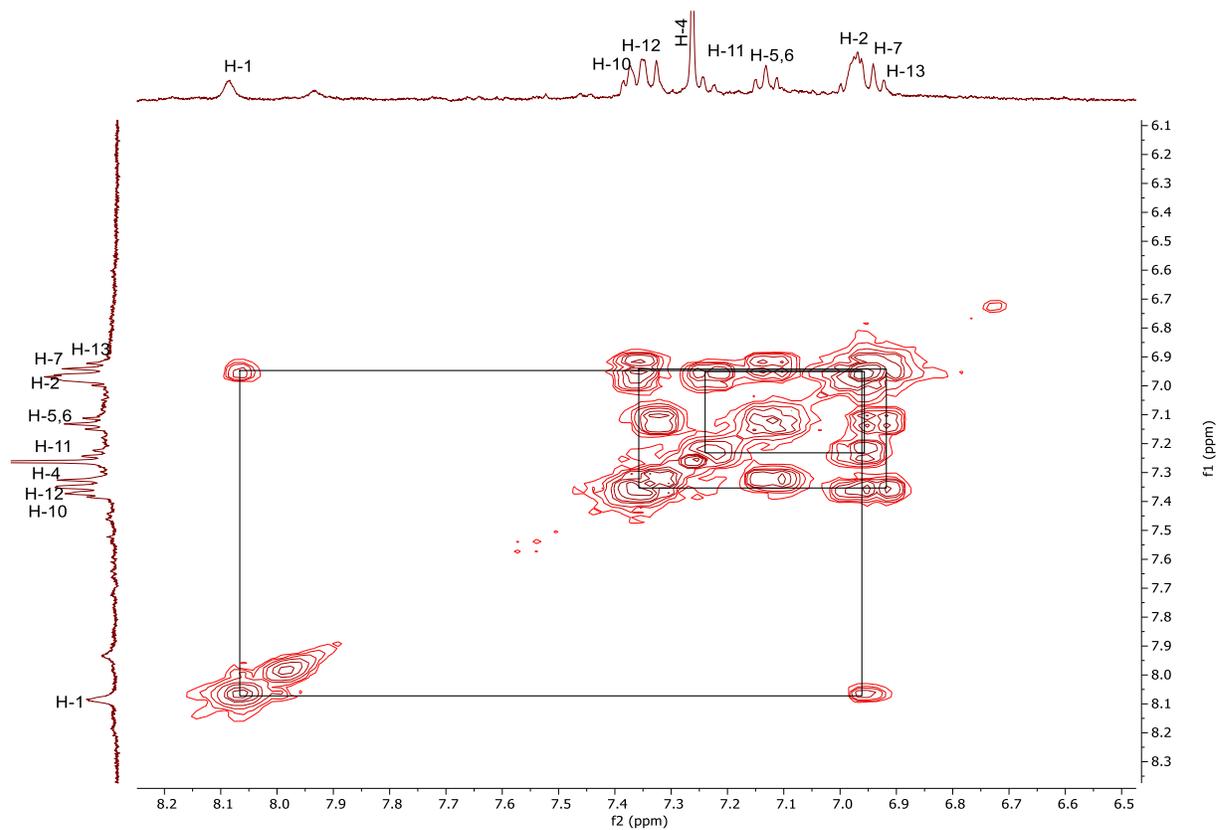


Figura 96. Espectro COSY del compuesto **32** en  $\text{CDCl}_3$ .

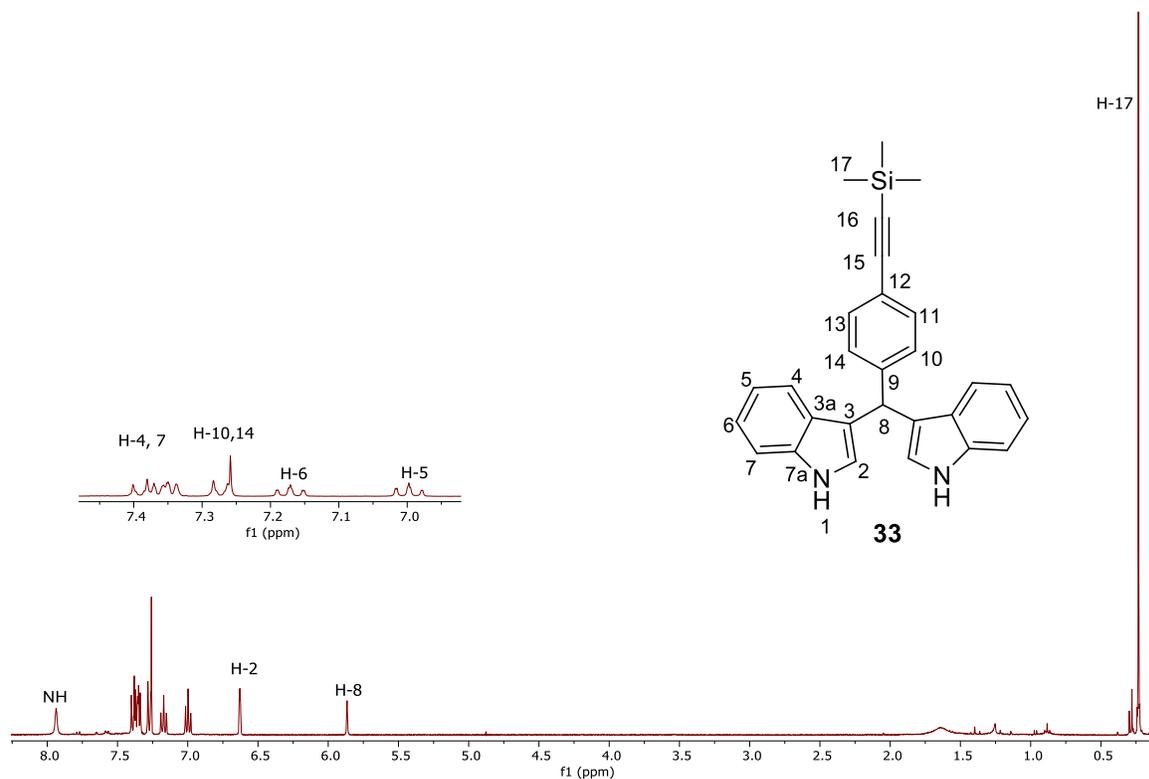


Figura 97. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **33** a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

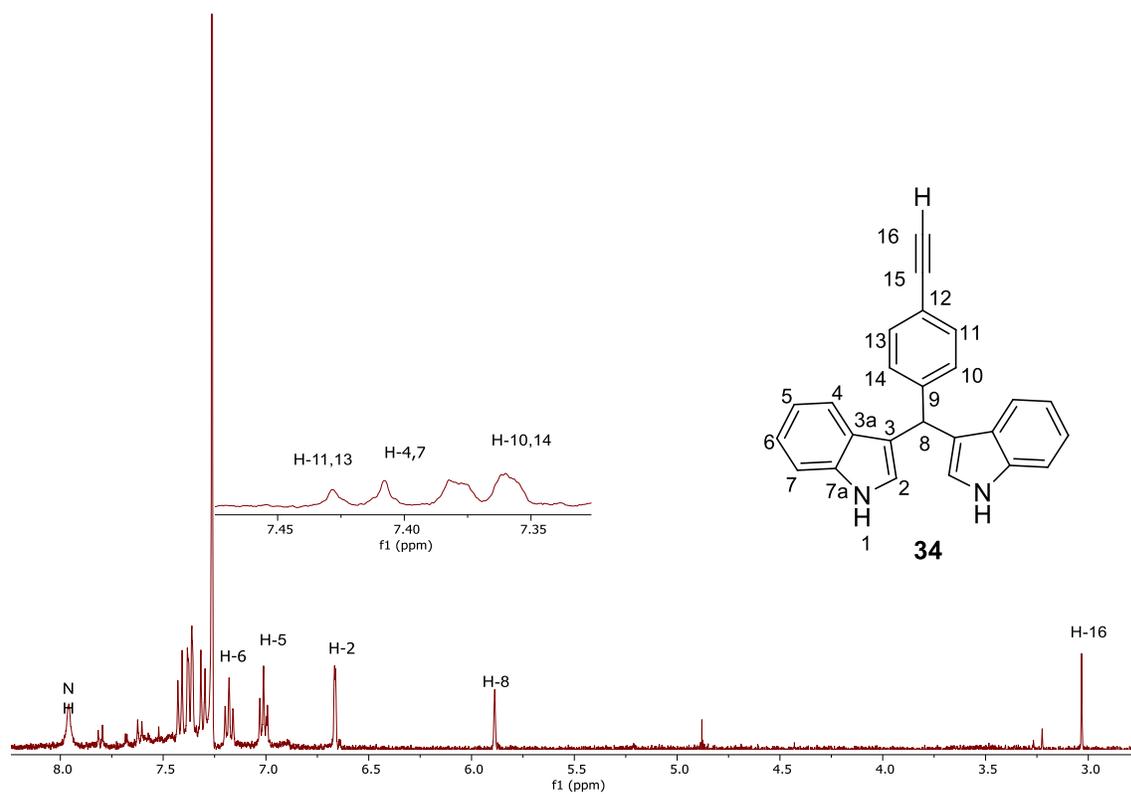


Figura 98. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **34** a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .