

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

**Evaluación de la actividad catalítica de un polímero de quitosano
funcionalizado con grupos urea para una reacción de Diels-Alder entre
ácido crotonico y ciclopentadieno**

Luis Antonio Amézquita Morataya
QUÍMICO

Guatemala, marzo de 2023

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**

**Evaluación de la actividad catalítica de un polímero de quitosano
funcionalizado con grupos urea para una reacción de Diels-Alder entre
ácido crotonico y ciclopentadieno**

Informe de Tesis

Presentado por:

Luis Antonio Amézquita Morataya

Para optar al título de:

QUÍMICO

Guatemala, marzo de 2023

**HONORABLE
JUNTA DIRECTIVA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**

Dr. Juan Francisco Pérez Sabino	Decano en Funciones Vocal I
MSc. Bessie Abigail Orozco Ramírez	Secretaria
Dr. Roberto Enrique Flores Arzú	Vocal II
Lic. Carlos Manuel Maldonado Aguilera	Vocal III
Br. Carmen Amalia Rodríguez Ortíz	Vocal IV
Br. Paola Margarita Gaitán Valladares	Vocal V

AGRADECIMIENTOS

A mis padres.

Por su apoyo incondicional. Por brindarme la inspiración y la valentía necesaria para estudiar en la universidad y así abrirme paso a mi vida académica y profesional.

A mi hermano Erik.

Por ser la mayor fuente de inspiración en mi vida. Quien me ha orientado y llenado mi espíritu con el deseo de superarme y abrirme vuelo.

A toda mi familia.

Quienes siempre estuvieron pendientes de mí y me han acompañado.

A la Escuela de Química.

Que como estudiante me dio la oportunidad de poder visualizarme como un futuro profesional. Que me acogió como parte de su personal al ser Auxiliar de Cátedra. A todos los profesores que creyeron en mí y me inspiraron a retarme y ser una mejor persona.

Al Departamento de Química Orgánica.

Gracias a todo el personal docente que me acogió y me aconsejó en mi último año como estudiante y Auxiliar de Cátedra en la Universidad. También un agradecimiento a los docentes y personal administrativo que me dieron la oportunidad de realizar mi trabajo de tesis en sus instalaciones.

Al Departamento de Análisis Inorgánico.

Por haberme acogido como parte de su personal como Auxiliar de Cátedra. También por haberme apoyado en el préstamo de equipo para la realización de esta investigación.

Al MSc. Mario Rodas, Dr. Byron López y MA. Rodolfo Orozco.

Por el apoyo brindado como asesores y revisores de la presente investigación.

A Igor Slowing.

Por haberme brindado la idea y el deseo de emprender en este trabajo de investigación. También por orientarme en la realización del mismo, y siempre incentivar-me a ser mejor.

A las entidades externas.

Por el apoyo y asesoría instrumental que me brindaron en la etapa final de mi investigación. Especialmente al Instituto de Investigaciones Químicas, Biológicas, Biomédicas y Biofísicas (I²QB³) de la Universidad Mariano Gálvez, el Centro de Información y Asesoría Toxicológica de Guatemala (CIAT) de la Universidad de San Carlos de Guatemala, y el Centro Tecnológico (CETEC) de Cementos Progreso. También al Área de Toxicología del Instituto Nacional de Ciencias Forenses de Guatemala (INACIF) por haber sido parte de mi formación profesional.

A Henley Gaitán.

Quien me ha acompañado incondicionalmente como pareja, amiga y colega Química.

A la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Siendo la única Universidad pública del país pude culminar mis estudios superiores en ella y compensarle al pueblo de Guatemala con mi profesionalismo y conocimiento.

DEDICATORIA

A mis padres y hermano, cuyo apoyo incondicional me ha hecho superarme y emprender vuelo en la vida. Gracias a todo el esfuerzo que brindaron para que pudiera alcanzar mis estudios superiores y seguir avanzando en la vida.

A la Escuela de Química y a todos los docentes y administrativos que me acompañaron a lo largo de mi carrera como estudiante y como Auxiliar de Cátedra; quienes siempre creyeron en mí y me aconsejaron. Especialmente a Carlos Torres, Igor Slowing, Jorge Solís, Byron López y Omar Velásquez quienes me inspiraron a visualizarme más allá de lo que ellos me podían enseñar.

A mis amigos: Fabiola, Feru, Christian, Danery, Renato, Árabe, Amanda, Javier, Mario, Gaby, Federico, por todas las experiencias que vivimos juntos a lo largo de la carrera. Espero podamos seguir compartiendo más experiencias y risas en el futuro.

A Henley por el apoyo, cariño y amor que me ha brindado para siempre dar lo mejor de mí.

TABLA DE CONTENIDOS

I. RESUMEN	1
II. INTRODUCCIÓN	2
III. ANTECEDENTES	4
A. Catálisis heterogénea por medio de quitosano	4
1. Quitosano	4
2. Funcionalización del quitosano	6
3. Catálisis heterogénea	7
B. Ácido crotonico como producto de biomasa	9
1. Ácido crotonico	9
2. Aplicaciones del ácido crotonico	10
C. Reacciones de Diels-Alder catalizadas con derivados de urea	11
1. Reacción de Diels-Alder	11
2. Aplicación de reacciones Diels-Alder sobre el ácido crotonico	13
D. Fundamentos y aplicaciones de los métodos instrumentales	13
1. Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas	13
2. Espectrometría de infrarrojo	15
3. Espectrofotometría UV-Visible	16
IV. OBJETIVOS	17
A. General	17
B. Específicos	17
V. JUSTIFICACIÓN	18
VI. HIPÓTESIS	19
VII. MATERIALES Y MÉTODOS	20
A. Campo de trabajo	20
1. Universo	20
2. Muestra	20
B. Materiales	20
1. Reactivos	20
2. Cristalería	21
3. Equipo	22
4. Instrumentos	22
C. Métodos	22
1. Funcionalización del quitosano	22
2. Caracterización del grado de acetilación y sitios activos de fenilurea del quitosano funcionalizado	23

3. Reacción Diels-Alder entre ácido crotonico y ciclopentadieno	24
4. Actividad catalítica del catalizador de quitosano funcionalizado	24
VIII. RESULTADOS	27
IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	35
A. Caracterización del catalizador de quitosano funcionalizado	35
B. Caracterización del producto Diels-Alder de la reacción entre ácido crotonico y ciclopentadieno	36
C. Determinación de la efectividad del polímero de quitosano funcionalizado con grupos funcionales de fenilurea como material catalítico	38
X. CONCLUSIONES	40
XI. RECOMENDACIONES	41
XII. ANEXOS	42
XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44

ÍNDICE DE FIGURAS

1.	Estructuras de (a) quitina, (b) quitosano, (c) copolímero de quitosano parcialmente acetilado [A]	6
2.	Mecanismo de reacción para la formación de ureido-quitosano a partir de un aril-isocianato	7
3.	Ácido crotónico y sus tres vías de producción más comunes en la actualidad: (a) pirólisis del P3HB, (b) fermentación, (c) síntesis basada en derivados del petróleo	11
4.	Producto esperado (ácido 3-metil-5-norbornen-2-carboxílico) en la reacción de Diels-Alder entre ácido crotónico y ciclopentadieno	12
5.	Retrosíntesis para la producción de quitosano funcionalizado con ureido-fenilos	23
6.	Curva de calibración y muestras medidas del derivado de salicilaldehído fenilhidrazona	27
7.	Espectro de infrarrojo de una muestra de quitosano blanco reactivo. Señales de interés identificadas	28
8.	Espectro de infrarrojo de una muestra de quitosano blanco método. Señales de interés identificadas	28
9.	Espectro de infrarrojo de una muestra de quitosano modificado con fenilureas. Señales de interés identificadas	29
10.	Espectro de infrarrojo de una muestra del producto Diels-Alder obtenido. Señales de interés identificadas	29
11.	Cromatograma de una muestra del producto Diels-Alder obtenido. Señal de interés identificada	30
12.	Espectrograma de masas en el min 10.84 de una muestra del producto Diels-Alder obtenido. Señales de interés identificadas	31
13.	Espectrograma de masas en el min 11.30 de una muestra del producto Diels-Alder obtenido. Señales de interés identificadas	32
14.	Correlación entre el número de recambio y el tiempo de reacción para la síntesis de ácido 3-metil-5-norbornen-2-carboxílico	33
15.	Barrido de una muestra de salicilaldehído fenilhidrazona	42
16.	Espectro de masas del ácido 2-metil-5-norbornen-2-carboxílico	42
17.	Espectro de infrarrojo del ácido 2-metil-5-norbornen-2-carboxílico	43

ÍNDICE DE CUADROS

1.	Método de cromatografía de gases acoplado a detector de masas para determinación del producto Diels-Alder	26
2.	Cuantificación del número de moles por gramo desacetiladas de las distintas muestras de quitosano trabajadas. Calculado a partir de la curva de calibración de salicilaldehído fenilhidrazona.	27
3.	Rendimiento de los ensayos preliminares de la reacción Diels-Alder entre ácido crotónico y ciclopentadieno.	32
4.	Variables estadísticas obtenidas en la catálisis de la reacción Diels-Alder entre el ácido crotónico y ciclopentadieno.	33
5.	Validación del modelo obtenido sobre los valores de los números de recambio con sus tiempos de reacción respectivos. Se consideran $(n - 2)$ grados de libertad.	34
6.	Distribución tabulada de t de Student.	43

I. RESUMEN

El quitosano es un biopolímero que se puede modificar químicamente con grupos funcionales de fenilurea a partir de los grupos amino primarios que posee en su estructura. Partiendo de los principios de Química Verde, dicho quitosano funcionalizado se puede utilizar como catalizador para reacciones Diels-Alder, y darle un valor agregado a los sustratos de los que parte. Para tal efecto, se evaluó su efectividad como catalizador para una reacción de Diels-Alder entre ácido crotonico y ciclopentadieno. En un principio se cuantificó indirectamente el número de sitios activos presentes en el catalizador por medio de la aplicación de espectrofotometría UV-Visible. Luego se caracterizó el producto de la reacción Diels-Alder, ácido 3-metil-5-norbornen-2-carboxílico, por medio de espectrometría de infrarrojo y cromatografía de gases acoplada a detector de masas. Finalmente se determinó la efectividad del catalizador por medio de sus valores de número y frecuencia de recambio. La efectividad se estimó con un 26% de variabilidad de acuerdo con el límite de confianza establecido ($\alpha = 0.10$). Esta investigación abre un nuevo panorama de aplicación para biopolímeros como el quitosano, siendo este una materia efectiva para llevar a cabo catálisis de forma heterogénea.

II. INTRODUCCIÓN

La quitina es el polímero principal que compone los exoesqueletos y cascarones de varios invertebrados de mar. Se le considera como el segundo polímero más común en la naturaleza, sólo después de la celulosa. Por lo regular se puede obtener como un producto de la biomasa de desechos de camarón o crustáceos extrayéndose por métodos sencillos de lavados con ácido y base (Mathur & Narang, 1990). El quitosano se deriva de la quitina y se caracteriza por la desacetilación de las amidas del polímero de quitina, producto que se obtiene por medio del calor. Según el grado de desacetilación del quitosano habrá mayor o menor disponibilidad de grupos amino en el polímero. Además, a partir de sus grupos funcionales, el quitosano puede usarse como un catalizador en fase heterogénea, el cual puede recuperarse y reutilizarse hasta cierto grado (Rinaudo, 2006).

El ácido crotonico es un ácido carboxílico de cadena corta que se puede obtener a partir de productos de biomasa. A pesar de que todavía se produce a partir de productos derivados del petróleo, actualmente hay investigaciones que proponen su producción a partir de fuentes ambientales contaminadas, como aguas y lodos residuales, por medio de procesos biológicos (Samorì et al., 2019). Dicho ácido posee en su estructura una insaturación que lo hace susceptible a polimerizarse. Incluso puede copolimerizarse con otros compuestos similares, y forma parte de algunos productos de uso común como pinturas, recubrimientos y adhesivos («6 Final Report on the Safety Assessment of Vinyl Acetate/Crotonic Acid Copolymer», 1983).

El uso de polímeros como catalizadores de fase heterogénea como el quitosano se ha extendido en los últimos años (Rinaudo, 2006). Ofrecen una amplia gama de reacciones que se pueden catalizar ya que poseen una amina primaria funcionalizable. En la presente investigación experimental se funcionalizó quitosano con fenilureas capaces de catalizar una reacción de Diels-Alder entre ácido crotonico y ciclopentadieno. Se midió la efectividad de la reacción mencionada de acuerdo con el número y frecuencia de recambio de la reacción catalizada por medio de técnicas instrumentales incluyendo espectrofotometría UV-visible, espectrometría de infrarrojo y cromatografía de gases

acoplada a detector de masas.

Como parte de los principios de la Química Verde, la presente investigación buscó darle un valor agregado al ácido crotonico, un sustrato que se puede obtener a partir de la biomasa e incluso descontaminar fuentes ambientales. La reacción de Diels-Alder propuesta produce una resina precursora de un polímero, del cual se pueden crear materiales de valor como catalizadores (Yang et al., 2019). Además, la metodología propuesta buscó hacer más efectiva la reacción, ampliando las posibilidades que se le puede dar al producto final.

III. ANTECEDENTES

A. Catálisis heterogénea por medio de quitosano

1. Quitosano

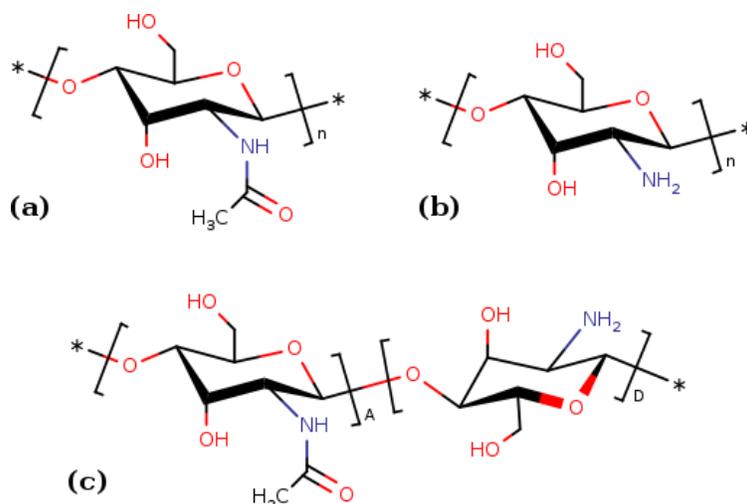
El quitosano es un polisacárido cuya unidad monomérica se compone de una D-glucosamina con el grupo amino en C-2 con enlaces β -1 \rightarrow 4 (Figura 1a) descrito por primera vez en 1859 (Rouget, 1859). Dicho polisacárido se obtiene principalmente a partir de la quitina, un polisacárido similar, pero acetilado en los grupos amino (Figura 1b) (Mathur & Narang, 1990). Contrario a la quitina, el quitosano es un polímero soluble en un medio acuoso ácido debido a la mayor basicidad de los grupos amino libres del polímero. De esta forma se describe el quitosano como un polímero que se encuentra al menos un 50% desacetilado en su estructura (Rinaudo, 2006). Es decir, una imagen más realista de la estructura del quitosano sería considerarlo como un copolímero que contiene un porcentaje de unidades monoméricas desacetiladas en la estructura (Figura 1c). Otra característica importante del quitosano es su rigidez. Contrario a la quitina no puede formar puentes de hidrógeno tan fuertes entre las cadenas del mismo polímero. Incluso se debilitan dichas interacciones con el aumento de la temperatura (Mazeau et al., 2000), por ende, su rigidez se reduce.

El quitosano se puede obtener como un producto de la biomasa, especialmente de los caparazones de animales marinos como camarones y cangrejos, entre otros, que pueden componerse de hasta un 40% de quitina (El Knidri et al., 2018). La quitina obtenida luego debe pasar por un proceso de desacetilación. La forma tradicional consiste en realizar un reflujo en medio alcalino a elevadas temperaturas para desacetilar hasta más de un 90% la quitina. Por otro lado, se ha propuesto, en metodologías más recientes, el uso de microorganismos de la ruta ácido-láctica y microondas. Los porcentajes de desacetilación obtenidos son comparables al del proceso tradicional (El Knidri et al., 2018).

Como se ha expuesto, gran parte de la química del quitosano depende de su grado de desacetilación. Para ello existen diversos métodos, los cuales se enfocan mayoritariamente en cuantificar el número de grupos amino disponibles en el polisacárido. Por ejemplo, la protonación completa del polisacárido, y posteriormente su titulación con hidróxido de sodio estandarizado. Para esta metodología se pueden tomar dos enfoques: agregar un exceso de ácido y titular potenciométricamente para conocer la cantidad de ácido que reaccionó con el quitosano (Muzzarelli & Pariser, 1978); o preparar una sal ácida de quitosano (usando HBr e.g.), purificar, disolver y titular directamente usando un indicador ácido-base como fenolftaleína (Domszy & Roberts, 1985). Otro enfoque es agregar un compuesto orgánico (salicilaldehído e.g.) que absorba en la región UV, y al reaccionar con el quitosano forme un compuesto que reduzca la concentración del mismo, y de acuerdo al cumplimiento de la ley de Beer-Lambert, su absorbancia (Domszy & Roberts, 1985). Se puede también estimar la concentración de grupos acetilo utilizando espectrometría de infrarrojo, pero para que sea lo más exacto posible se debe de medir un blanco con quitina 100% acetilada, y evitar usar quitosano con demasiada agua (Domszy & Roberts, 1985). Finalmente, el método más usado y aceptado para calcular el grado de desacetilación es por medio de ^{13}C y ^{15}N RMN de estado sólido por su exactitud en el rango completo de desacetilación del quitosano (Rinaudo, 2006).

Las aplicaciones que se le dan al quitosano en la actualidad son bastante variadas. Algunos ejemplos de industrias en las cuáles se puede aplicar son medicina, agricultura, ambiental, alimentos, cosméticos y biofarmacéuticos, entre otros (Rinaudo, 2006). La mayor parte de aplicaciones se relegan al uso del quitosano como un material biodegradable. Sin embargo, el grupo funcional amina le brinda una mayor reactividad para ser funcionalizado. La funcionalización del quitosano cambia sus propiedades químicas ampliamente. Ello tiene aplicaciones como la liberación sustentada de drogas en un sistema (Pokhrel & Yadav, 2019; Porras et al., 2012), o incluso la catálisis heterogénea de una reacción (Macquarrie & Hardy, 2005).

Figura 1: Estructuras de (a) quitina, (b) quitosano, (c) copolímero de quitosano parcialmente acetilado [A]



Fuente: Elaboración propia, basado en Rinaudo (2006), utilizando MarvinSketch.

2. Funcionalización del quitosano

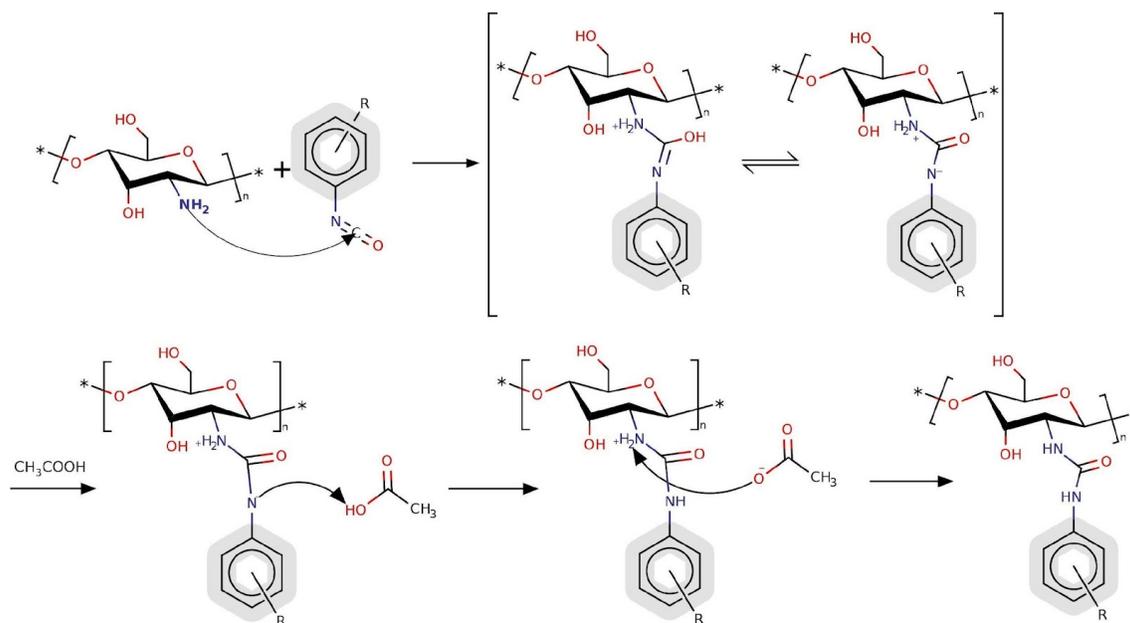
El mecanismo de síntesis utilizado para transformar aminas en ureas radica en la utilización de isocianatos. Dicho mecanismo ha sido utilizado desde principios del siglo XX (Saunders & Slocombe, 1948). La facilidad que ofrece el uso de isocianatos para la producción de ureas recae en el mecanismo de la reacción y los altos porcentajes de rendimiento que se pueden alcanzar (Delebecq et al., 2013). El mecanismo de reacción se detalla en la Figura 2. Un grupo amina del polímero actúa como un grupo electrón dador, el cual reacciona con el carbono del grupo isocianato, electrón aceptor, y produce una urea promovida por el medio ácido en el que se encuentra. Sin embargo, existen nuevas propuestas en la actualidad que reemplazan el uso de isocianatos. Por ejemplo, favorecer la transamidación directamente hacia una urea por medio de un catalizador, o una reacción promovida por calor y agitación (Guerrero-Albuquerque et al., 2021).

Se ha demostrado que los grupos amino del quitosano pueden reaccionar para producir ureas. Varios autores optan por trabajar con isocianatos ya que solo se deben agregar en un medio que disuelva ambos reactivos y tras varias horas de reacción se

obtiene en alto rendimiento el producto ureido-quitosano. Los medios pueden consistir ya sea en piridina (Yamamoto et al., 2008), dimetilsulfóxido (Zhang et al., 2014) o metanol/agua a pH 6.3 (Franconetti et al., 2016). Otro enfoque consiste en producir un carbamato a partir del grupo amino, y su posterior transformación en urea por medio de un sistema básico y polar (Wang et al., 2016).

Los productos ureido-quitosano se han empleado por lo regular en la producción de fases estacionarias, para columnas de cromatógrafos líquidos de alta eficacia, que sean capaces de separar compuestos quirales (Wang et al., 2016; Yamamoto et al., 2008; Zhang et al., 2014). Sin embargo, más recientemente se ha implementado este compuesto para la catálisis de reacciones, como la reacción Knoevenagel (Franconetti et al., 2016).

Figura 2: Mecanismo de reacción para la formación de ureido-quitosano a partir de un aril-isocianato



Fuente: Elaboración propia, basado en Clayden et al. (2012), utilizando MarvinSketch.

3. Catálisis heterogénea

Un catalizador se define como un compuesto que modifica la cinética de una reacción al reducir la energía de activación durante cada uno de los pasos del mecanismo,

regenerándose este durante el proceso (Dumesic et al., 2008). En general las reacciones catalizadas también dependen de la concentración del catalizador presente. Sin embargo, al hablarse de catalizadores heterogéneos, los cuales no se disuelven homogéneamente en el sistema de la reacción, su capacidad de catalizar está dada por su área superficial, o el número de sitios activos por mol que posee. (Dumesic et al., 2008).

Para cuantificar la efectividad de los catalizadores se parte del número de recambio (TON) y la frecuencia de recambio (TOF) de los mismos. Dichos valores representan la capacidad que tiene el catalizador, en función del tiempo, de completar varias veces una misma reacción hasta que inactive (Kozuch & Martin, 2012). El TON especifica el máximo número de ciclos de recambio que el catalizador puede completar antes de quedar inactivo dadas las condiciones de reacción especificadas (Jakubke & Sewald, 2008). Dicho valor se calcula como la razón entre el número de ciclos de reacción y el número de sitios activos. Al ser un valor adimensional, se puede interpretar también como el número de moles que cataliza en total por cada mol de sitios activos presentes:

$$\text{TON} = \frac{\text{No. de ciclos}}{\text{No. de sitios activos}} = \frac{\text{moles de producto}}{\text{moles de sitios activos presentes}}$$

Algunos autores sugieren que el TON en los catalizadores heterogéneos depende de la actividad de estos. Sin embargo, si se considera que la reacción catalizada sigue el modelo de una disolución infinitamente diluida, se puede asumir que el catalizador heterogéneo posee una actividad máxima (Kozuch & Martin, 2012). En cuanto a los valores de TON usuales a esperar, este brinda una idea de la efectividad del catalizador, pero depende de varios factores específicos al experimento. Sin embargo, para propósitos prácticos, se espera que los catalizadores tengan valores de TON arriba de 100 (Kozuch & Martin, 2012).

El TOF por otro lado es una medida de la efectividad instantánea del catalizador. Al igual que el TON, expresa la cantidad de ciclos de reacción que el catalizador puede

realizar respecto del tiempo (Kozuch & Martin, 2012). Ello se puede expresar por medio de la siguiente ecuación:

$$\text{TOF} = \frac{d(\text{TON})}{dt}$$

Donde t corresponde a una unidad de tiempo especificada (usualmente segundos). El TOF puede depender del orden de la reacción y la concentración de los reactivos iniciales. Sin embargo, en algunos casos donde el mecanismo lo permite y la concentración del catalizador es lo suficientemente baja para mantenerse saturado siempre, el valor de TOF se puede considerar constante durante un intervalo de tiempo (Kozuch & Martin, 2012). En otras palabras, la solución de la ecuación diferencial da como resultado una ecuación lineal como se muestra:

$$\text{TON} = \int_{t_0}^t (\text{TOF}) \cdot dt = (\text{TOF}) \cdot t + cte$$

Donde cte es una constante. Por ende, se puede estimar el TOF como la pendiente de la ecuación lineal dada entre la relación del TON y el tiempo. En el caso de los catalizadores heterogéneos, se puede considerar valores de 1 s^{-1} como significativos para medir la efectividad de la catálisis de una reacción (Boudart, 1995).

B. Ácido crotónico como producto de biomasa

1. Ácido crotónico

El ácido crotónico (ácido *2E*-buta-2-enóico) es un ácido carboxílico de cadena corta similar al ácido acrílico, pero sustituido por un grupo metilo en beta (Figura 3). Su estereoisómero *Z*, conocido comúnmente como ácido isocrotónico es más raro y menos estable (Fouilloux & Thomas, 2021), por lo regular se obtiene de la metátesis del acetaldehído con etileno y su posterior oxidación para obtener el ácido. Este procedimiento se aplica comúnmente al acetaldehído derivado de la nafta (Mamat et al., 2014), aunque también se puede obtener a partir del etanol. Ya que el etanol se

puede producir como un producto de la fermentación de biomasa, se han desarrollado métodos para facilitar la producción del ácido crotonico tales como la oxidación del acetaldehído con un catalizador de cobre o níquel y la posterior metátesis con etileno catalizada con una mezcla de óxidos de cobalto, cerio y rutenio (Santharaj et al., 2020). Incluso se ha llegado a obtener directamente de la fermentación del glicerol por medio de *Escherichia coli* genéticamente modificada (Kim et al., 2016).

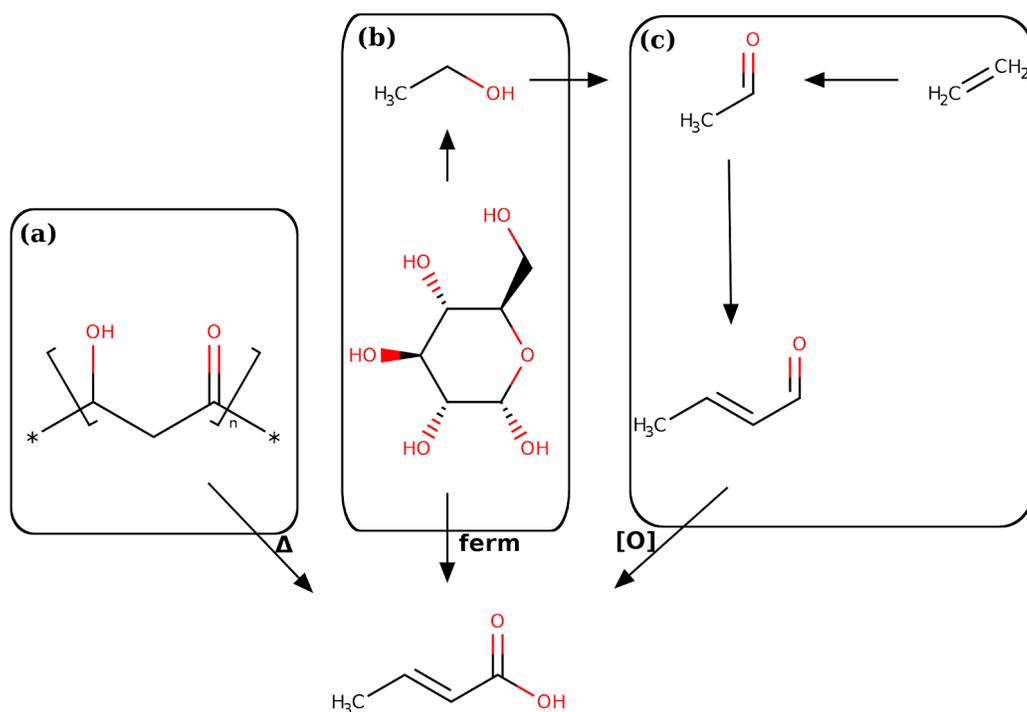
Si bien hace unos años, aparte de su obtención a partir del etanol o por medio de un proceso de fermentación, el ácido crotonico no se obtenía directamente como un producto de biomasa. Pero actualmente es posible obtenerlo a partir de un polímero biodegradable: el poli-3-hidroxibutirato (P3HB). Esto ha cobrado gran relevancia ya que dicho polímero se ha utilizado en mayor medida por ser biodegradable y producido a partir de microorganismos (Yu, 2014) o plantas (Snell et al., 2015). Incluso se puede producir a partir de la fermentación de materiales de desecho, como lodos y aguas residuales, como un método para reducir la demanda química de oxígeno (Vu et al., 2020). Por ello se le ha buscado una forma de convertirlo en un producto con valor agregado para reducir en mayor medida la cantidad de desecho. El P3HB (Figura 3) tiene la peculiaridad que la unidad monomérica sea similar al ácido crotonico. Por ello se han demostrado distintos métodos como la pirólisis del P3HB (Samorì et al., 2019), extracción ácido-base (Yu et al., 2005) para la obtención del ácido crotonico. Incluso más recientemente se ha conseguido obtener aminas derivadas del ácido butírico por medio de un proceso de aminólisis del P3HB (Peng et al., 2021).

2. Aplicaciones del ácido crotonico

El ácido crotonico, y sus derivados crotonatos, tienen como principal aplicación la producción de varios copolímeros usados en pinturas, adhesivos y recubrimientos (Fouilloux & Thomas, 2021). Por ejemplo, los copolímeros alternados de ácido crotonico y acetato de vinilo son usados frecuentemente en la industria de cosméticos debido a su solubilidad en agua, así como en solventes apolares («6 Final Report on

the Safety Assessment of Vinyl Acetate/Crotonic Acid Copolymer», 1983). Más recientemente se han producido copolímeros de ácido crotonico con acrilamida para la producción de materiales super-absorbentes (Yiamsawas et al., 2007) o copolímeros con ácido acrílico para la extracción de cationes de plomo, cadmio y mercurio en medios acuosos (Bassaid et al., 2008). Por otro lado el ácido crotonico también tiene importancia como sustrato para reacciones orgánicas tales como la acilación de anisoles (Castro et al., 2002), la producción de símiles al ácido itacónico a partir de su dimerización (Flanagan et al., 2015), o la producción de gama-ceto ácidos (Parodi et al., 2021).

Figura 3: Ácido crotonico y sus tres vías de producción más comunes en la actualidad: (a) pirólisis del P3HB, (b) fermentación, (c) síntesis basada en derivados del petróleo



Fuente: Elaboración propia, basado en Fouilloux & Thomas (2021), utilizando MarvinSketch.

C. Reacciones de Diels-Alder catalizadas con derivados de urea

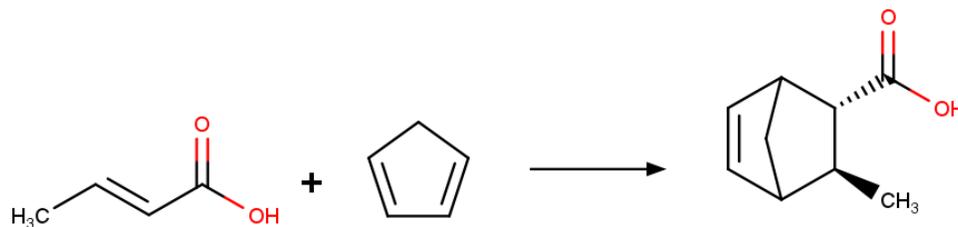
1. Reacción de Diels-Alder

Las reacciones de Diels-Alder forman parte de las reacciones de cicloadición, un tipo

de reacción pericíclica. En otras palabras, es una reacción directa (sin intermediarios) de ciclación en la cual enlaces π se transforman en enlaces sigma (Clayden et al., 2012). Este tipo de reacciones fueron descritas por primera vez en el siglo XX por Diels y Alder en la reacción de ciclopentadieno con acetileno (Diels & Alder, 1928). La reacción requiere de dos partes esenciales para que se pueda llevar a cabo: un dieno conjugado en conformación *s-cis* y un alqueno (dienófilo) idealmente con un grupo electrón atractor. En general estas reacciones resultan ser bastante sencillas, solo requieren poca energía para que se promueva la reacción.

Esta reacción posee algunas limitaciones, siendo una muy importante la necesidad de que el dienófilo posea un grupo electrón atractor para favorecer la reacción. Esto se debe a que, basándose en la teoría de orbitales frontera, los grupos electrón atractores en el dienófilo disminuyen la energía del LUMO y promueven la reacción al disminuir la diferencia de energía con el HOMO del dieno (Clayden et al., 2012). Se ha demostrado que ácidos de Lewis como las ureas y tioureas, específicamente en los sitios electrofílicos sobre los nitrógenos, son capaces de estabilizar los grupos electrón atractores presentes en los dienófilos y aumentar así el rendimiento de una reacción Diels-Alder (Vermeeren et al., 2021). Incluso catalizadores heterogéneos con características ácidas y alta concentración de sitios activos como las zeolitas han demostrado ser efectivas en la catálisis de estas reacciones (Settle et al., 2017), o como partículas mesoporosas de sílice funcionalizadas con fenilureas y tioureas (Chen et al., 2010).

Figura 4: Producto esperado (ácido 3-metil-5-norbornen-2-carboxílico) en la reacción de Diels-Alder entre ácido crotonico y ciclopentadieno



Fuente: Elaboración propia utilizando MarvinSketch.

2. Aplicación de reacciones Diels-Alder sobre el ácido crotonico

Según la teoría en Clayden et al., (2012), se espera que la reacción Diels-Alder se dé entre el ácido crotonico y el ciclopentadieno por una cicloadición [4+2] promovida térmicamente y formándose el producto *endo* mayoritariamente, en el cual el grupo metilo se encuentra en posición *trans* respecto al carboxilato como se muestra en la Figura 4. El producto formado tendría una cadena alifática con propiedades químicas distintas al ácido crotonico. Ya que una de las aplicaciones del ácido crotonico se basa en su copolimerización con el acetato de vinilo (Fouilloux & Thomas, 2021), una cadena alifática más abultada con el ciclo agregado podría cambiar sus propiedades químicas. Incluso, la presencia del doble enlace en la cadena alifática también lo vuelve un buen sitio para formar polímeros, como los que se forman a partir de ciclopenteno (Vasile, 2000). Se ha demostrado que la presencia de grupos voluminosos en los crotonatos, como el crotonato de *tert*-butilo, tiende a favorecer la polimerización aniónica del crotonato (Kitano et al., 1975). Sin embargo, no se ha comprobado si la misma polimerización se favorecería con un grupo voluminoso del lado de la alfa-beta insaturación del ácido crotonico. Por otro lado, se conoce que el norborneno funciona como catalizador en una reacción organometálica de una sustitución electrofílica aromática selectiva en *meta*. Se ha demostrado el mecanismo de reacción y cómo influyen los norbornenos, aún cuando se encuentran funcionalizados con grupos carboxi (Yang et al., 2019) similares al producto que se planea obtener en la presente investigación (Figura 4).

D. Fundamentos y aplicaciones de los métodos instrumentales

1. Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas

Para la separación e identificación de compuestos desconocidos, una de las técnicas más utilizadas es la cromatografía de gases. Mediante esta técnica se separan los componentes volátiles de una muestra al circular, en su forma gaseosa, a través de una fase estacionaria sólida o líquida (American Chemical Society, 2019). Al estar en forma gaseosa los componentes de la muestra inyectada, estos pueden ser acarreados

por una fase móvil que corresponde a distintos gases inertes que promueven la elución y separación de cada uno. Para la fase estacionaria, lo más común es utilizar columnas capilares o empacadas con un material fundido o adherido a la misma. También existen columnas con fases estacionarias sólidas de materiales adsorbentes. Sin embargo, estas últimas casi no se utilizan en la práctica, sino para casos más específicos (Skoog et al., 2008). La capacidad de separación que ofrece la cromatografía de gases depende en gran medida de dos aspectos: el tipo de fase estacionaria, y la temperatura de calentamiento de la muestra gaseosa en la columna. La afinidad de los analitos a la fase estacionaria sigue el principio de “lo similar disuelve a lo similar”. Es decir, fases estacionarias muy polares facilitan el paso de los analitos más polares y viceversa. Por otro lado, la temperatura de la columna puede facilitar la elución de distintos analitos que se quedan retenidos con mayor fuerza a la fase estacionaria (Skoog et al., 2008). De tal forma que la separación de compuestos desconocidos de una muestra se puede lograr utilizando una columna con una fase estacionaria de naturaleza química similar al del analito, y una rampa de temperatura ideal para promover la elución del mismo. Con ligeras modificaciones sobre el flujo y presión de los gases acarreadores, el método de separación puede completarse.

Para poder identificar los resultados de la separación cromatográfica, los equipos de cromatografía de gases se acoplan a distintos detectores, cuyo uso dependerá de los analitos y su concentración en la muestra. Uno de los detectores más versátiles es el espectrómetro de masas ya que, aparte de generar una señal, también genera un espectro de masas que puede utilizarse para identificar distintos compuestos, incluyendo orgánicos. En general este detector parte de la ionización y fragmentación de los analitos, los cuales se moverán a través de una cámara a velocidades distintas debido a las diferencias en la relación de sus masas moleculares y cargas (Silverstein et al., 2005). De tal forma que cada compuesto, especialmente los orgánicos, proveerá de un patrón de fragmentación único que se resumirá en un espectro de masas. Las señales emitidas por el detector de masas finalizan el método de cromatografía de

gases acoplada a espectrometría de masas.

2. Espectrometría de infrarrojo

La espectrometría de infrarrojo es una técnica instrumental que consiste en irradiar una muestra o analito con un barrido en la región del espectro electromagnético del infrarrojo usualmente entre 4000 cm^{-1} y 700 cm^{-1} (2.5 a $15\ \mu\text{m}$) (Skoog et al., 2008). El principio de utilizar esta región de luz es que las moléculas poseen un momento dipolar que puede ser alterado por un número de onda en específico. Es decir, las moléculas pueden vibrar bajo ciertas longitudes de onda del espectro de infrarrojo y dar como resultado una señal de transmitancia (o absorbancia) (Silverstein et al., 2005). En general toda molécula, dependiendo de su simetría, puede vibrar de distintas formas según los grados de libertad que tenga en el espacio tridimensional. De tal forma que esta técnica puede dilucidar la presencia de ciertos enlaces dependiendo del número de onda que absorbe y vibre. Este hecho es muy útil para los compuestos orgánicos, siendo la región entre 4000 cm^{-1} y 1200 cm^{-1} donde se pueden definir las vibraciones de grupos funcionales sobresalientes. Entre 1200 cm^{-1} y 700 cm^{-1} se le conoce a la región como “huella digital” debido a que la mayor parte de vibraciones son únicas para cada compuesto (Silverstein et al., 2005). Mediante la técnica de espectrometría de infrarrojo se puede elucidar la presencia de grupos funcionales en estructuras orgánicas.

Existen varios espectrómetros de infrarrojo, siendo el de transformada de Fourier (FTIR) el más común, realizando las lecturas y cálculos de los distintos interferogramas generados por medio de la aplicación de dicho cálculo (Skoog et al., 2008). Tradicionalmente para manipular la muestra y obtener su espectro de infrarrojo, se prepara en una pastilla de bromuro de potasio o sodio, ya que estas sales son transparentes hacia el haz infrarrojo. Sin embargo, por la facilidad de la preparación de la muestra, se ha optado por el uso de las herramientas de reflectancia, siendo la más común la de reflectancia atenuada total (ATR) donde las señales recibidas consisten en un haz de ondas evanescentes de infrarrojo que no fueron

reflejadas por la muestra (Skoog et al., 2008). El espectrómetro de infrarrojo de transformada de Fourier con el sistema de reflectancia atenuada total (FTIR-ATR) es uno de los más comunes para el análisis de muestras por la facilidad de cálculos y preparación que ofrece.

3. Espectrofotometría UV-Visible

La espectrofotometría UV-Visible es una técnica instrumental que consiste en irradiar un analito (usualmente en disolución) con un barrido en la región del espectro electromagnético del ultravioleta cercano hasta el color rojo de la luz visible (200 a 700 nm) (Skoog et al., 2008). El principio de utilizar esta región de la luz es que permite determinar la presencia de enlaces conjugados en las moléculas, especialmente en los compuestos orgánicos. Ya que los compuestos orgánicos más conjugados tienden a tener un color, estos pueden llegar a absorber luz en la región visible (Schaller, 2019).

La señal de la absorbancia de un analito puro en disolución puede correlacionarse con su concentración. Esto por medio de ley de Beer-Lambert, que expresa:

$$A = \epsilon lc$$

Donde A corresponde a la absorbancia de la disolución, ϵ a la absorptividad molar, l al paso óptico, y c a la concentración molar del analito en la disolución. Por medio de la preparación de varios patrones de un mismo analito a varias concentraciones, se puede obtener un modelo lineal (curva de calibración) mediante el cual puede cuantificarse la concentración de un analito presente en una muestra (Skoog et al., 2008). Mediante la técnica de espectrofotometría UV-Visible se puede analizar la presencia de sustancias conjugadas, las cuales pueden ser cuantificables por medio de la aplicación de la ley de Beer-Lambert.

IV. OBJETIVOS

A. General

Evaluar la efectividad del polímero de quitosano funcionalizado con grupos funcionales de fenilurea como material catalítico para la reacción de Diels-Alder entre ácido crotonico y ciclopentadieno.

B. Específicos

- i. Caracterizar un polímero de quitosano funcionalizado con fenilureas por medio de espectrofotometría UV-visible y espectrometría de infrarrojo de transformada de Fourier acoplada a equipo de reflectancia total atenuada.
- ii. Sintetizar el precursor de una resina, ácido 3-metilnorborn-5-en-2-carboxílico, producto de una reacción de Diels-Alder entre el ácido crotonico y ciclopentadieno catalizada por un polímero de quitosano funcionalizado con fenilureas.
- iii. Caracterizar el precursor de una resina, ácido 3-metilnorborn-5-en-2-carboxílico, por medio de espectrometría de infrarrojo de transformada de Fourier acoplada a equipo de reflectancia total atenuada y cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas.
- iv. Establecer una metodología para el uso del polímero de quitosano funcionalizado con fenilureas como catalizador de reacciones de Diels-Alder.

V. JUSTIFICACIÓN

El quitosano se deriva de la quitina y se caracteriza por la desacetilación de las aminas del polímero de quitina. Dichas aminas le brindan al polímero un sitio reactivo que puede funcionalizarse con otros grupos orgánicos y cambiar sus características químicas. Además, el quitosano puede usarse como un catalizador en fase heterogénea, el cual podría recuperarse y reutilizarse hasta cierto grado en medios no acuosos. En total, el quitosano es un producto que se puede obtener de la biomasa, es modificable químicamente y se puede usar como un catalizador de fase heterogénea.

El ácido crotonico se le considera un compuesto de alto valor. Se han desarrollado investigaciones sobre su producción a partir de poli-3-hidroxi-butirato (P3HB), un polímero que se puede obtener a partir de fuentes residuales. El ácido crotonico también posee gran utilidad al poder copolimerizarse con otros precursores como el acetato de vinilo o el acrilato. Una modificación sobre la estructura del ácido crotonico puede derivar en la producción de polímeros con características físicas y químicas distintas.

Las reacciones de Diels-Alder han sido bastante estudiadas desde su descubrimiento en 1928. A principios del siglo XXI se descubrió que estas reacciones pueden ser catalizadas utilizando ácidos de Lewis, uno de ellos siendo la urea y derivados. Teniendo en cuenta que la estructura del polímero de quitosano posee grupos amino en su estructura, estos se pueden funcionalizar para formar grupos urea. De esta manera se podría utilizar el nuevo material para catalizar la reacción de Diels-Alder del ácido crotonico con ciclopentadieno de manera heterogénea como una ruta para sintetizar derivados de norborneno.

Entre los aspectos más importantes de la Química Verde se destacan algunos como la eficiencia energética y de materiales sobre una reacción. La propuesta de un catalizador de quitosano que pueda hacer más efectiva la reacción Diels-Alder del ácido crotonico con ciclopentadieno, va de la mano con la Química Verde ya que se podrá acelerar dicha reacción con un costo energético menor. También se propone en su mayoría usar sustratos que se puedan obtener de biomasa, trabajar en reacciones que no produzcan un exceso de desechos orgánicos y darles un valor agregado a los productos obtenidos.

VI. HIPÓTESIS

Con un nivel de confianza de $\alpha = 0.10$ se puede determinar la efectividad de una reacción Diels-Alder entre ciclopentadieno y ácido crotonico mediado por un catalizador funcionalizado con fenilureas elaborado a partir de quitosano.

VII. MATERIALES Y MÉTODOS

Investigación con enfoque cuantitativo y tipo exploratorio: los métodos tienen como objetivo caracterizar cada uno de los productos obtenidos y obtener los resultados necesarios para evaluar la efectividad de un catalizador de quitosano funcionalizado con grupos fenilurea para una reacción Diels-Alder.

A. Campo de trabajo

1. Universo

Implementación de una nueva metodología con materiales de quitosano funcionalizadas con grupos fenilurea para la catálisis de una reacción Diels-Alder entre ácido crotonico y ciclopentadieno.

2. Muestra

Materiales de quitosano funcionalizados con grupos de fenilurea empleados en condiciones, proporciones y tiempos específicos para la reacción Diels-Alder entre ácido crotonico y ciclopentadieno.

B. Materiales

1. Reactivos

Todos fueron de grado reactivo:

- Fenilisocianato grado reactivo
- Salicilaldehído grado reactivo
- Quitosano grado reactivo
- Metanol grado reactivo
- Ácido acético glacial grado reactivo
- Hidróxido de sodio grado reactivo
- Diciclopentadieno grado reactivo
- Ácido crotonico grado reactivo
- Etanol grado reactivo

- Acetona grado reactivo
- Clorhidrato de fenilhidrazina grado reactivo
- Ácido clorhídrico concentrado grado reactivo
- Bicarbonato de sodio grado reactivo
- Sulfato de magnesio grado reactivo
- Yodo grado reactivo

2. Cristalería

- 1 matraz de reacción 24/40 de 100 mL
- 3 matraces de reacción 24/40 de 50 mL
- 3 tapones 24/40
- 1 refrigerante 24/40
- 1 adaptador de vacío para destilación 24/40
- 1 adaptador de destilación 24/40
- 1 kitasato de 250 mL
- 2 matraces volumétricos de 100 mL
- 6 matraces volumétricos de 10 mL
- 1 pipeta volumétrica de 5 mL
- 1 celda de cuarzo para espectrofotometría UV
- 2 vasos de precipitados de 100 mL
- 2 vasos de precipitados de 250 mL
- 1 vaso de precipitados de 1 L
- 1 varilla de agitación
- 2 termómetros de mercurio
- 1 probeta de 10 mL
- 1 probeta de 100 mL
- 2 vidrios de reloj
- 5 tubos de ensayo
- 1 embudo Büchner
- Tubos capilares

3. Equipo

- Balanza analítica
- Pipeta Eppendorf de 100 μ L
- Pipeta Eppendorf de 50 μ L
- Estufa con agitador magnético
- Barras para agitador magnético
- Papel filtro
- Papel pH
- Recirculador
- Horno de secado
- Papel fluorescente para cromatografía en capa fina
- Tubos Falcon de 10 mL
- Tips para pipeta de 100 μ L
- Mechero
- Gas Propano
- Temporizador
- Bomba de vacío
- Lámpara UV de onda larga

4. Instrumentos

- Espectrofotómetro UV-Vis
- Cromatógrafo de gases acoplado a detector de masas
- Espectrómetro de infrarrojo ATR

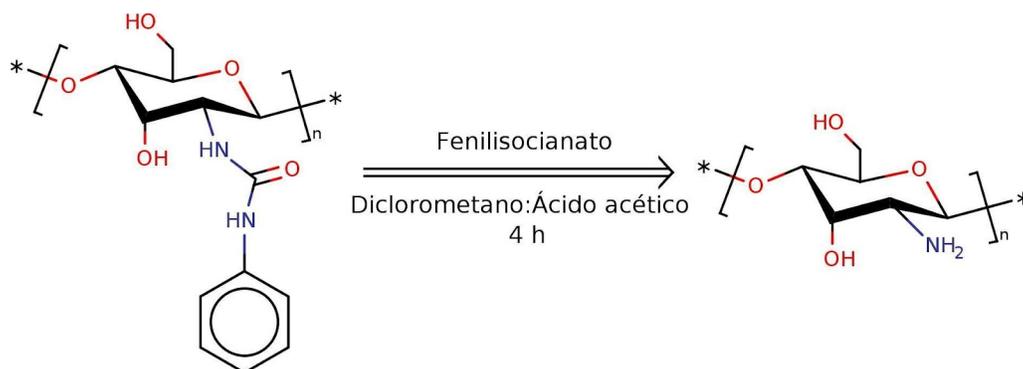
C. Métodos

1. Funcionalización del quitosano

Método basado en Gallego et al., (2013) (Figura 5). Se pesaron aproximadamente 1 g de quitosano y se suspende en 10 mL de una mezcla 20:7 de diclorometano:ácido acético glacial previamente secada con sulfato de magnesio. Se llevó a agitación y por goteo se agregaron 2 mL de fenilisocianato. Se dejó agitar por 4 horas y luego se

dejó secar el producto al vacío. El quitosano funcionalizado se caracterizó por medio de espectrofotometría UV-Vis y espectrometría de infrarrojo ATR. Se llevó a cabo 1 repetición.

Figura 5: Retrosíntesis para la producción de quitosano funcionalizado con ureido-fenilos



Fuente: Elaboración propia utilizando MarvinSketch.

2. Caracterización del grado de acetilación y sitios activos de fenilurea del quitosano funcionalizado

Método basado en Domszy y Roberts (1985). Se mezclaron aproximadamente 200 mg de quitosano funcionalizado en 4 mL de una disolución de salicilaldehído 0.02 M usando como solvente una mezcla de metanol: 1% ácido acético 80:20. Luego se filtró la mezcla, y se agregaron aproximadamente 0.0150 g de clorhidrato de fenilhidrazina junto con 3 gotas de ácido acético glacial. Tras calentarlo hasta ebullición, se diluyó 400 veces la mezcla en etanol. Se leyó la absorbancia a 348 nm en un espectrofotómetro UV-Vis y se calculó la cantidad de salicilaldehído que se consumió por medio de una curva de calibración, cuyo valor depende del grado de desacetilación del quitosano. Este procedimiento se repitió con 0.200 g de quitosano sin funcionalizar (blanco reactivo), y con 0.200 g de quitosano que atravesó el proceso de funcionalización, pero no se le agregó fenilisocianato a la reacción (blanco método). La concentración de sitios activos del quitosano funcionalizado corresponde a la diferencia del grado de desacetilación entre el blanco y el quitosano funcionalizado. Se llevó a cabo 1 repetición. El método no fue validado.

3. Reacción Diels-Alder entre ácido crotonico y ciclopentadieno

Método basado en Furuhashi y Matsui (1987). En un matraz, se agregó aproximadamente 400 mg de ácido crotonico y 300 mg de ciclopentadieno previamente destilado a partir de dicitoclopentadieno. Se agregó alrededor de 8 mg de quitosano funcionalizado como catalizador (1% m/m) y se vertieron alrededor de 5 mL de hexano para limpiar las paredes del matraz. Se calentó la mezcla hasta evaporar todo el hexano y luego se llevó a cabo la reacción en baño de glicerina a 160°C sobre distintos períodos de tiempo. El producto obtenido se disolvió en metanol y se neutralizó hasta pH de 8 con una disolución de bicarbonato de sodio al 5% m/v. Tras unos lavados con hexano, la fase acuosa se acidificó hasta pH de 3 con una disolución de ácido clorhídrico 5% v/v, y se separó el producto disolviéndolo en diclorometano. Se dejó secar el producto al vacío previo a ser pesado. Finalmente sobre el producto obtenido se realizó una cromatografía en capa fina en una fase móvil 1:1 diclorometano:metanol. Se llevaron a cabo 3 repeticiones para obtener variables estadísticas significativas (media, mediana y desviación estándar) sobre la cantidad de producto obtenido. Se caracterizó por medio de espectrometría de infrarrojo ATR y cromatografía de gases acoplada a detector de masas. El método empleado en la cromatografía se resume en el Cuadro 1.

4. Actividad catalítica del catalizador de quitosano funcionalizado

La reacción anteriormente descrita se llevó a cabo en los intervalos de tiempo: 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, y 2.5 horas. A partir del cociente entre la concentración del producto obtenido y la concentración de sitios activos del catalizador se obtuvo el número de recambio (TON). El modelo lineal, calculado por medio de los mínimos cuadrados, dado entre los TON y el intervalo de tiempo de reacción asignado corresponde la frecuencia de recambio (TOF) de la reacción. También se llevó a cabo la misma reacción durante 2.5 h en un medio sin catalizador y con quitosano sin funcionalizar. Se llevaron a cabo 3 repeticiones para obtener variables estadísticas significativas (media, mediana y desviación estándar). A partir de estas variables, y la correlación

del modelo con el experimento, se realizó la prueba de la t de Student calculándola para $n - 2$ grados de libertad y comparándola con los valores tabulados. Para hacer la prueba se basó en el Capítulo 5 de (Miller & Miller, 2002), en la cual se calcula el valor de t por medio de la siguiente ecuación:

$$t = \frac{|r| \sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}}$$

Siendo r la correlación del modelo lineal y n el número de repeticiones del experimento (muestras).

También se determinaron los límites de confianza de los parámetros del modelo lineal obtenido (s_a y s_b) calculándolos a partir de los errores estándar de los residuos ($s_{y/x}$). Para ello se basó en el Capítulo 5 de (Miller & Miller, 2002), en la cual se calculan dichos valores a partir de las siguientes ecuaciones:

$$s_{y/x} = \sqrt{\frac{\sum_i (y_i - \hat{y}_i)^2}{n-2}}$$

$$s_b = \frac{s_{y/x}}{\sqrt{\sum_i (x_i - \bar{x})^2}}$$

$$s_a = s_{y/x} \sqrt{\frac{\sum_i x_i^2}{n \sum_i (x_i - \bar{x})^2}}$$

Donde x_i y y_i corresponden a los valores individuales del tiempo de reacción y TON; \hat{y}_i corresponde al valor calculado para el TON de acuerdo con el modelo; \bar{x} corresponde al valor promedio de los tiempos de reacción.

Finalmente, una vez se fijó un nivel de confianza ($\alpha = 0.10$), se calculó el límite de confianza para cada uno de los parámetros del modelo lineal por medio de las siguientes ecuaciones:

$$\text{Límite de confianza de la pendiente} = t_{(n-2)} s_b$$

$$\text{Límite de confianza de la ordenada de origen} = t_{(n-2)} s_b$$

Donde $t_{(n-2)}$ es el valor de la distribución de la t de Student (Cuadro 6) al nivel de confianza seleccionado con $n-2$ grados de libertad.

Cuadro 1: Método de cromatografía de gases acoplado a detector de masas para determinación del producto Diels-Alder.

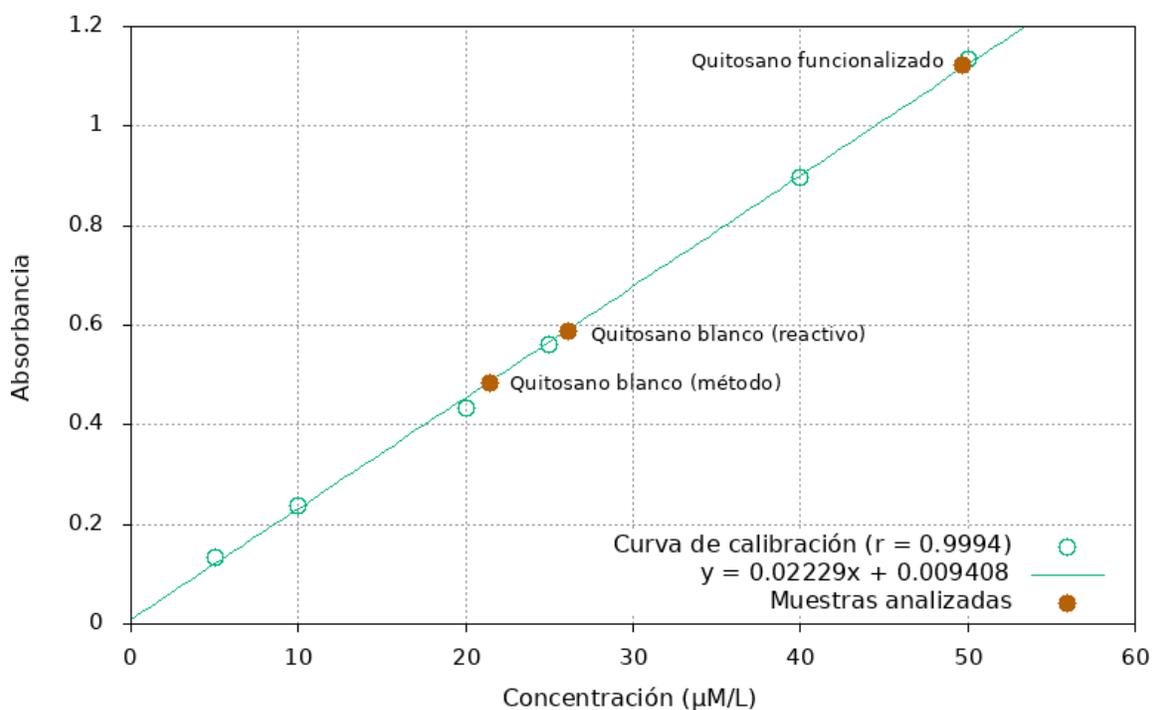
Cromatografía	
Modo de inyección	Split 10:1
Temperatura inyector	250°C
Volumen de inyección	1 μ L
Columna	HP-5MS (5% Difenil/95% Dimetilsiloxano)
Flujo de gas acarreador	0.5 mL/min
Temperatura de horno	50°C luego 10°C/min hasta 290°C
Tiempo de corrida	45 min

Espectrometría de masas	
Voltaje de electrón multiplicador	2024 V
Voltaje de ionización	70 eV
Temperatura de la fuente	230 °C

Preparación de la muestra	
Factor de dilución	1/500
Solvente	Metanol

VIII. RESULTADOS

Figura 6: Curva de calibración y muestras medidas del derivado de salicilaldehído fenilhidrazona.



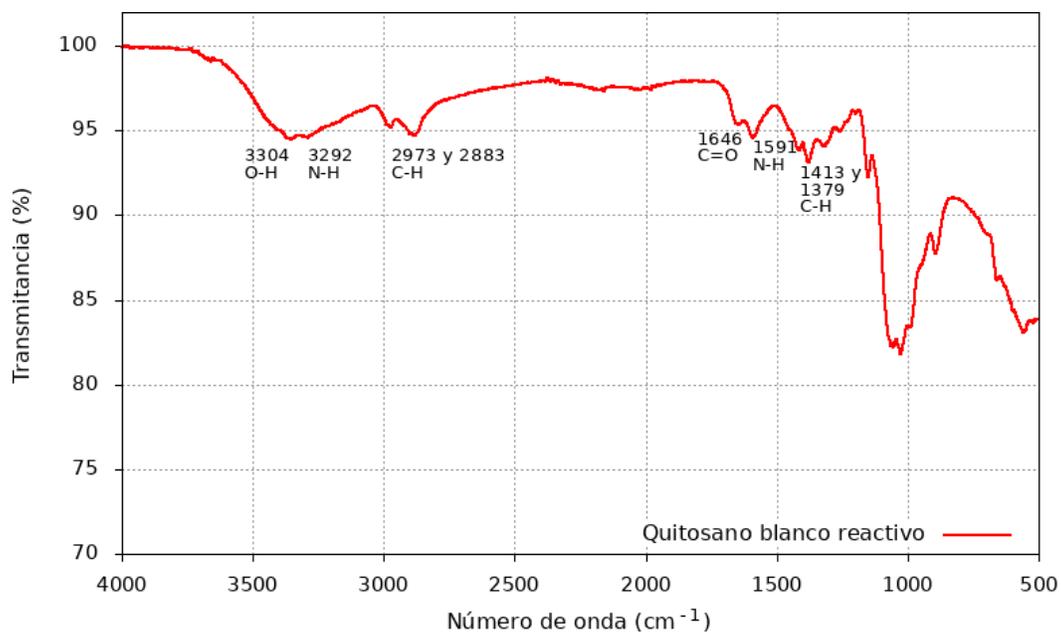
Nota. Espectrofotometría UV-Visible realizada a 348 nm.

Cuadro 2: Cuantificación del número de moles por gramo desacetiladas de las distintas muestras de quitosano trabajadas. Calculado a partir de la curva de calibración de salicilaldehído fenilhidrazona.

Muestra	Moles por gramo desacetiladas	Moles por gramo activos
Qitosano sin funcionalizar (blanco del reactivo)	0.1914	N/A ^a
Qitosano sin funcionalizar (blanco del método)	0.2326 ⁺	N/A ^a
Qitosano funcionalizado con grupos fenilurea	0.0009	0.2318

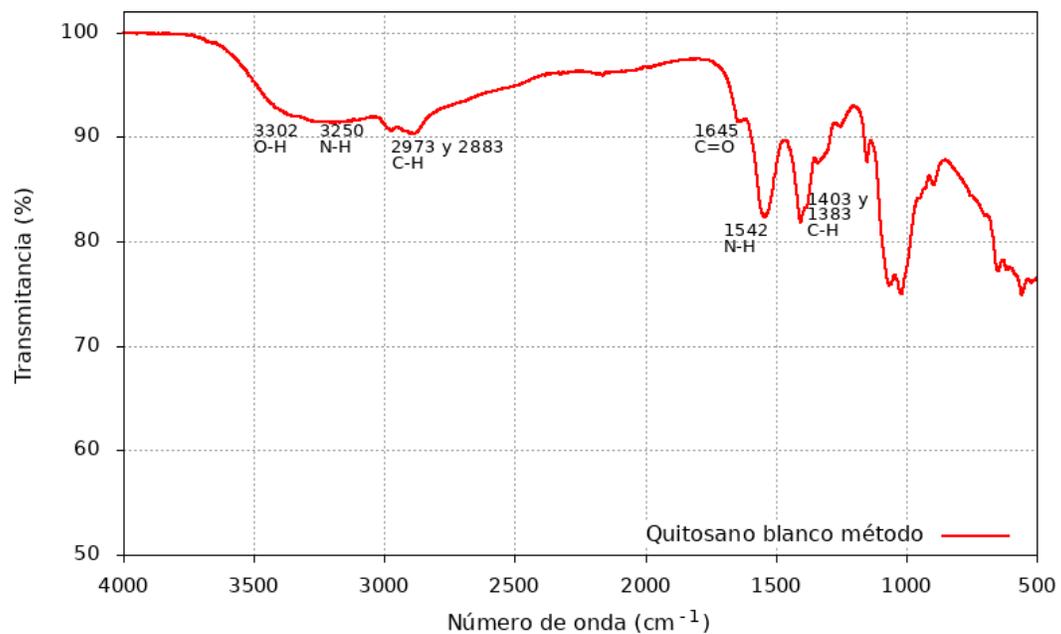
a: no aplica; +: valor utilizado para calcular los moles por gramo disponibles del catalizador funcionalizado

Figura 7: Espectro de infrarrojo de una muestra de quitosano blanco reactivo. Señales de interés identificadas.



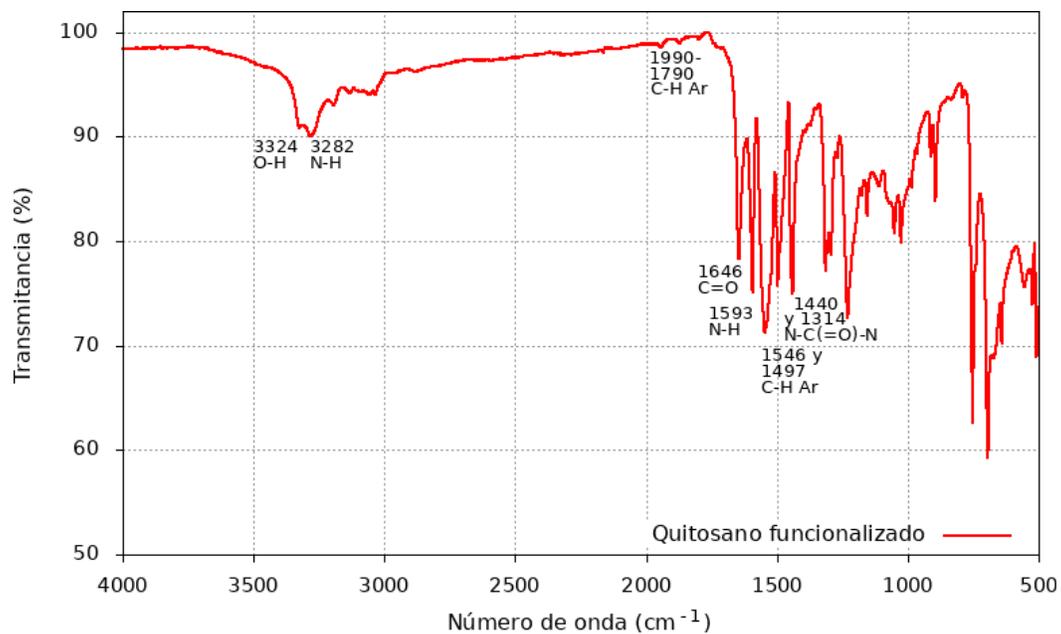
Nota. Espectrometría FTIR-ATR.

Figura 8: Espectro de infrarrojo de una muestra de quitosano blanco método. Señales de interés identificadas.



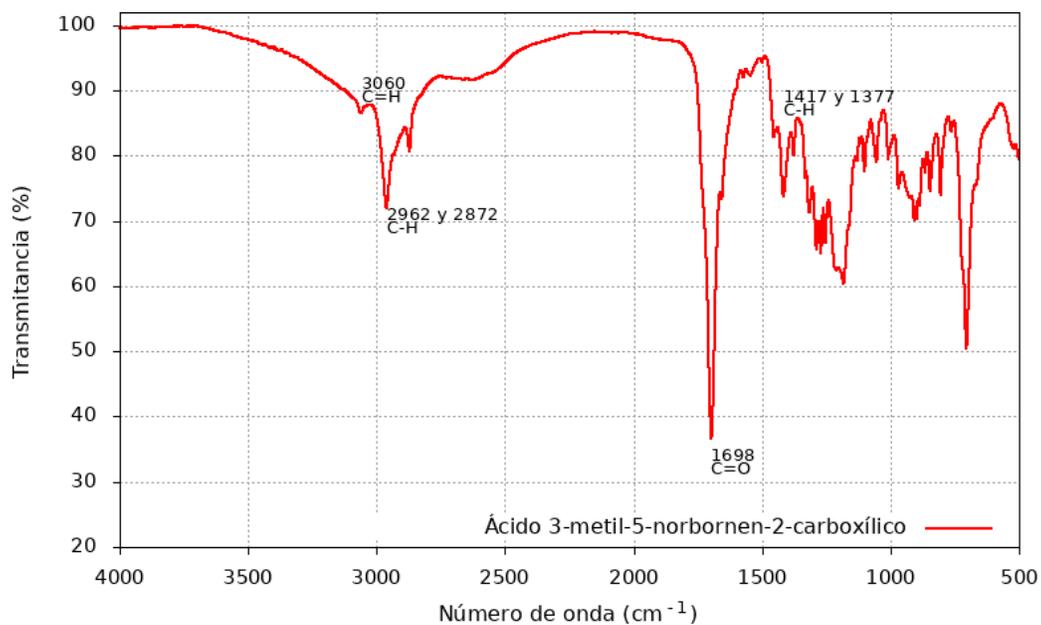
Nota. Espectrometría FTIR-ATR.

Figura 9: Espectro de infrarrojo de una muestra de quitosano modificado con fenilureas.
Señales de interés identificadas.



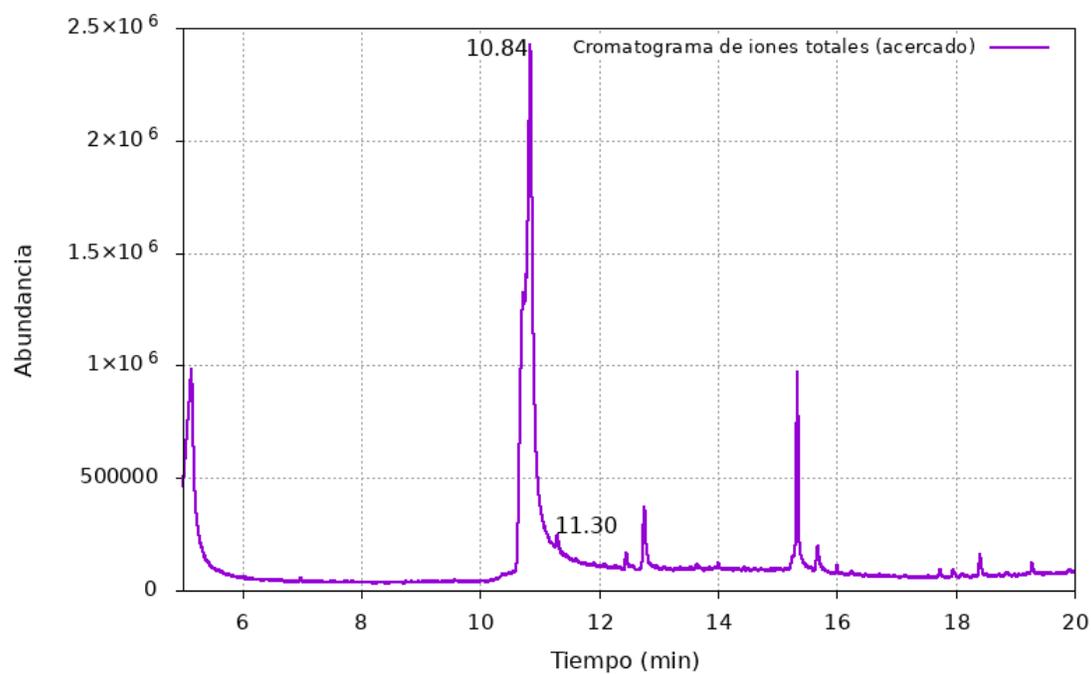
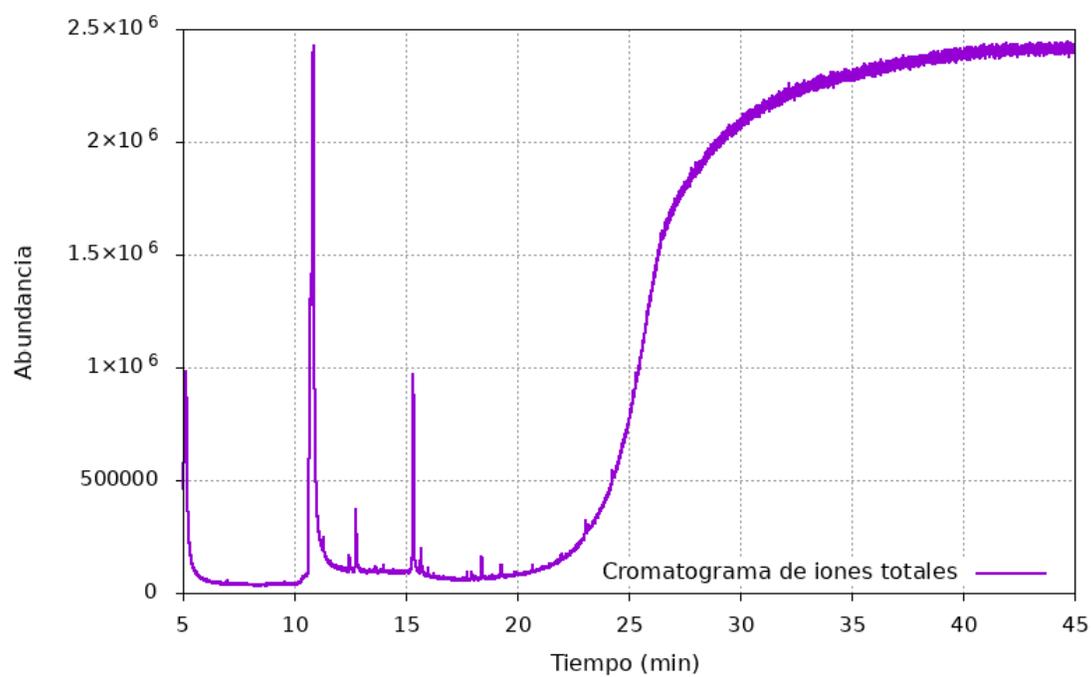
Nota. Espectrometría FTIR-ATR.

Figura 10: Espectro de infrarrojo de una muestra del producto Diels-Alder obtenido.
Señales de interés identificadas.



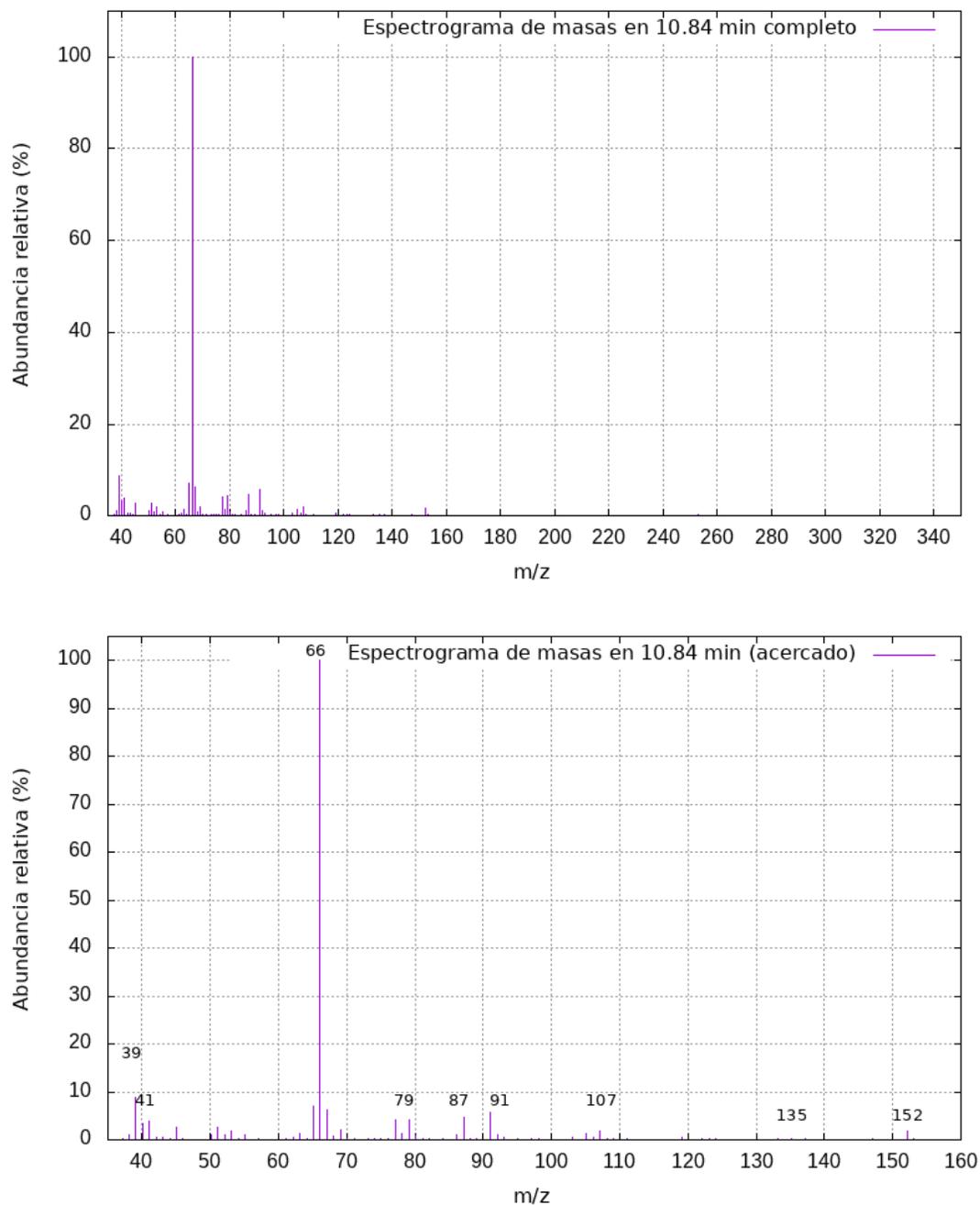
Nota. Espectrometría FTIR-ATR.

Figura 11: Cromatograma de una muestra del producto Diels-Alder obtenido. Señal de interés identificada.



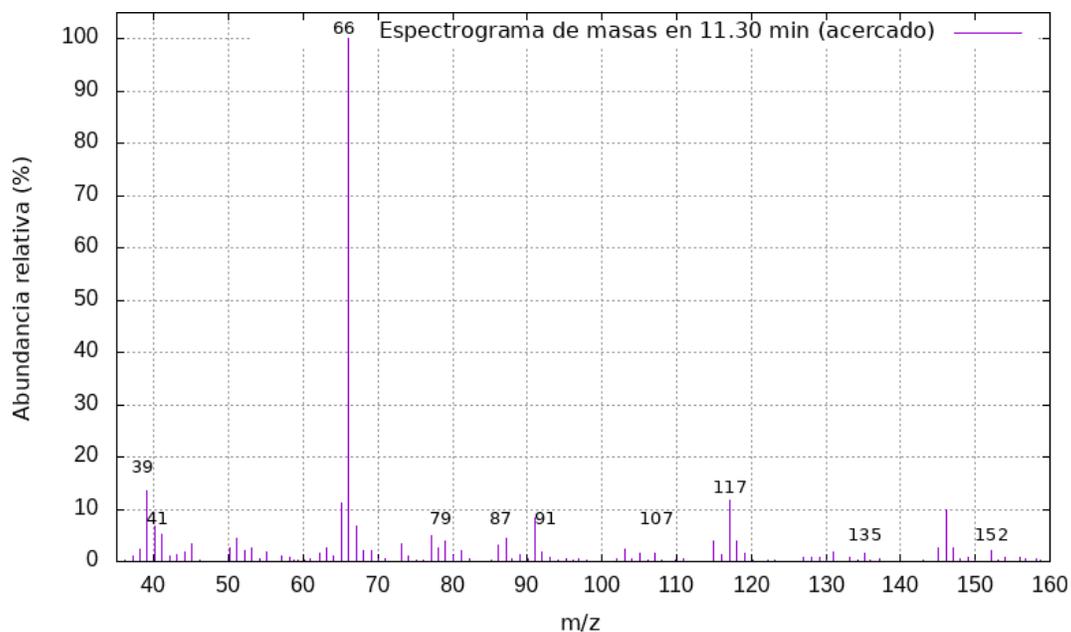
Nota. Cromatografía de gases acoplada a detector de masa

Figura 12: Espectrograma de masas en el min 10.84 de una muestra del producto Diels-Alder obtenido. Señales de interés identificadas.



Nota. Espectrómetro de masas con fuente de impacto electrónico con detector de tiempo de vuelo

Figura 13: Espectrograma de masas en el min 11.30 de una muestra del producto Diels-Alder obtenido. Señales de interés identificadas.



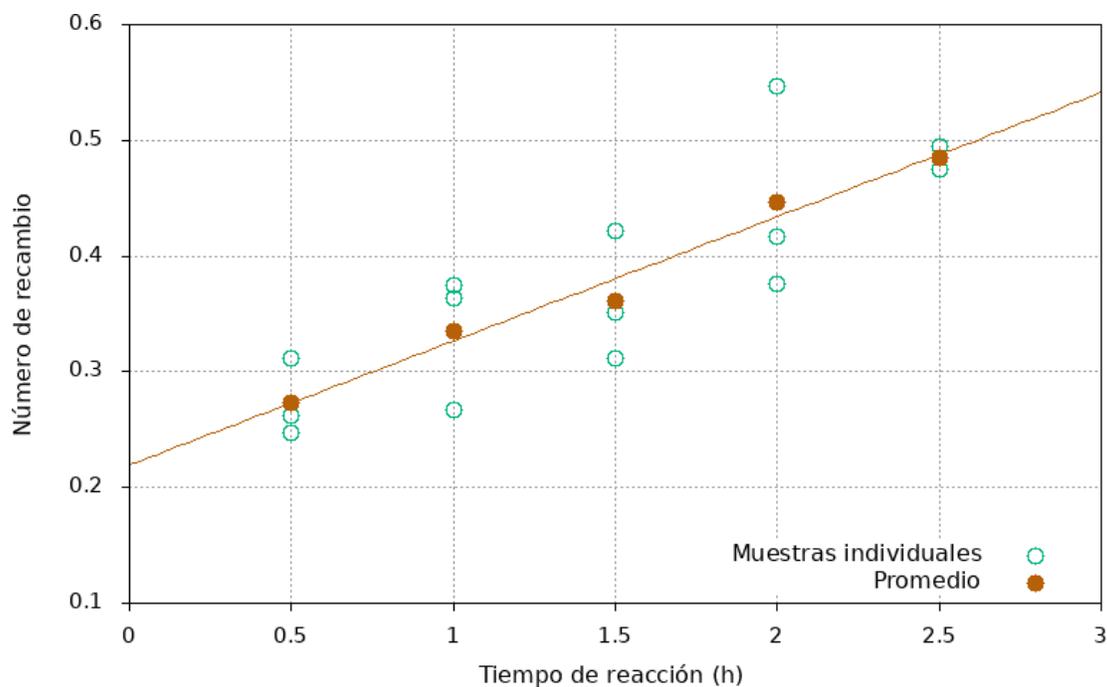
Nota. Espectrómetro de masas con fuente de impacto electrónico y detector de tiempo de vuelo.

Cuadro 3: Rendimiento de los ensayos preliminares de la reacción Diels-Alder entre ácido crotonico y ciclopentadieno.

Tipo de reacción	No catalizada	Catalizada
Rendimiento	19.41% ^a	21.33%
Condiciones de la reacción:		
Temperatura	150°C ^b	150°C
Tiempo de reacción	2.0 h ^c	2.0 h
Concentración del catalizador	N/A ^d	4% m/m ^e

a: porcentaje; b: grados Celsius; c: horas d: no aplica; e: porcentaje masa-masa

Figura 14: Correlación entre el número de recambio y el tiempo de reacción para la síntesis de ácido 3-metil-5-norbornen-2-carboxílico



Cuadro 4: Variables estadísticas obtenidas en la catálisis de la reacción Diels-Alder entre el ácido crotonico y ciclopentadieno.

Tiempo de reacción (h ^a)	Número de recambio		
	Media	Mediana	Desviación estándar
0.5	0.2732	0.2618	0.0275
1.0	0.3352	0.3642	0.0483
1.5	0.3614	0.3508	0.0452
2.0	0.4466	0.4171	0.0730
2.5	0.4847	N/A ^b	0.0103

a: horas; b: no aplica; +: únicamente se obtuvieron dos resultados

Cuadro 5: Validación del modelo obtenido sobre los valores de los números de recambio con sus tiempos de reacción respectivos. Se consideran $(n - 2)$ grados de libertad.

Valores estadísticos	
<i>Coefficiente de correlación (R)</i>	0.8300
<i>Coefficiente de determinación (R²)</i>	0.6889
<i>Valor t calculado</i>	3.9666
<i>Error estándar de residuos (s_{y/x})</i>	0.0528
<i>Error estándar de la pendiente (s_b)</i>	0.0208
<i>Error estándar del intercepto (s_a)</i>	0.0329
Modelo ($\alpha = 0.10$)	TON = (0.1069 ± 0.0282)t + (0.2199 ± 0.0446)

TON: número de recambio; t: tiempo de reacción en horas; α : nivel de confianza

IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

A. Caracterización del catalizador de quitosano funcionalizado

El trabajo experimental inició con la preparación del catalizador de quitosano funcionalizado con grupos de fenilurea y su respectiva cuantificación. La Figura 6 resume los valores obtenidos de absorbancia a distintas concentraciones de salicilaldehído fenilhidrazona, tanto de la curva de calibración, así como de las distintas muestras que se analizaron. El análisis de absorbancia a 348 nm se realizó de acuerdo a un barrido que se aplicó a una muestra de salicilaldehído fenilhidrazona (Figura 15). Se puede observar que se obtuvo una curva de calibración lineal, cuyo modelo fue utilizado para calcular el número de moles desacetiladas (o aminos primarios) por gramo de quitosano (Cuadro 2). Además se observa que el método empleado para funcionalizar el quitosano (blanco método) pudo haber influido en el proceso de desacetilación ya que hubo un aumento del número de moles desacetiladas del quitosano comparado con el blanco reactivo.

Para confirmar la composición y funcionalización del catalizador se llevó a cabo un análisis por infrarrojo (FTIR-ATR) a cada una de las muestras. En la Figura 7 se tiene como base el espectro infrarrojo obtenido para la muestra de quitosano (reactivo blanco). En ella se identifican las señales de estiramiento O–H y N–H alrededor de 3300 cm^{-1} ensanchadas por la formación de puentes de hidrógeno entre los grupos hidroxilo y amino presentes en el polisacárido. También se puede confirmar la presencia de grupos amino a partir de una única señal N–H de flexión a 1591 cm^{-1} . Incluso se observa una señal de estiramiento C=O a 1646 cm^{-1} la cual confirma la presencia de grupos acetilo en la muestra (Silverstein et al., 2005). Comparándolo con el espectro obtenido por Queiroz et al., (2014) se confirma la similitud con el de la muestra analizada. Por otro lado, la Figura 8 muestra el espectro infrarrojo obtenido para la muestra de quitosano (método blanco). En ella se pueden observar las mismas señales del espectro anterior, pero resalta la intensificación de la señal N–H de flexión a 1542 cm^{-1} . Ello confirma que ocurrió un proceso de desacetilación mediante el método empleado para la funcionalización. Por ejemplo, el espectro obtenido por Lim y Hudson (2004) para una muestra de quitosano completamente desacetilada, se

observa este mismo patrón. Al confirmar este hecho, se optó por utilizar el valor del blanco método como referencia del número de sitios disponibles para funcionalizar, y así calcular el número de moles activas presentes en el catalizador preparado (Cuadro 2).

Para confirmar la presencia de grupos fenilurea en el catalizador funcionalizado también se llevó a cabo un análisis por infrarrojo (FTIR-ATR). En la Figura 9 se observan distintas señales que brindan un indicio sobre la presencia de grupos fenilureas en la estructura del polímero. Por ejemplo, la señal de estiramiento de O–H a 3324 cm^{-1} y N–H a 3282 cm^{-1} se hicieron menos anchas dando un indicio que los puentes de hidrógeno formados entre las aminas e hidroxilos se redujeron (Silverstein et al., 2005). La señal de estiramiento C=O alrededor de 1650 cm^{-1} es más intensa, al igual que la señal de flexión N–H a 1595 cm^{-1} . Se podría inferir la presencia de grupos urea a partir de las señales en 1440 y 1314 cm^{-1} que son característicos del estiramiento simétrico y asimétrico entre cada uno de los nitrógenos y el carbonilo de la urea (Galan et al., 2014). Además, también se pueden observar las señales de C–H aromáticos a 1546 y 1497 cm^{-1} con sus respectivos sobretonos alrededor de 1990 cm^{-1} . Se puede confirmar la posible existencia de grupos fenilureas enlazados a la estructura del quitosano.

B. Caracterización del producto Diels-Alder de la reacción entre ácido crotónico y ciclopentadieno

Al observar la posible existencia de grupos fenilurea sobre la estructura polimérica del quitosano se procedió a llevar a cabo la reacción de Diels-Alder entre ácido crotónico y ciclopentadieno. Se llevaron a cabo varios ensayos preliminares para determinar las condiciones necesarias para realizar la reacción. En el Cuadro 3 se detallan las condiciones empleadas de forma preliminar, y se puede observar un ligero aumento en el rendimiento de la reacción al emplear el quitosano funcionalizado como catalizador. Con base a este resultado se caracterizó el producto obtenido para asegurarse que correspondiese con el esperado. Para ello se llevaron a cabo análisis por infrarrojo (FTIR-ATR) y cromatografía de gases acoplada a masas (EI-TOF).

Sobre el análisis por infrarrojo, en la Figura 10 se pueden observar las señales distintivas de

los grupos funcionales del producto Diels-Alder, ácido 3-metil-5-norbornen-2-carboxílico. A 3060 cm^{-1} se observa una señal característica de un estiramiento C=H. También a 2962 y 2872 cm^{-1} se observan señales de estiramiento C-H, confirmadas por sus respectivas señales de flexión en 1417 y 1377 cm^{-1} (Silverstein et al., 2005). Respecto del grupo ácido carboxílico se puede observar una clara señal en 1698 cm^{-1} de un estiramiento C=O, pero no se observa una clara señal de estiramientos O-H. Sin embargo, se alcanza a notar que a partir de 3500 cm^{-1} la señal se ensancha, mas no forma un pico claro. En la Figura 17 se muestra un espectro de infrarrojo muy similar al obtenido que corresponde a un isómero con un metilo en diferente posición (ácido 2-metil-5-norbornen-2-carboxílico) del producto esperado (John Wiley & Sons, Inc. SpectraBase, s.f.). En él se aprecia una señal clara del estiramiento O-H alrededor de 3500 cm^{-1} similar al del producto obtenido.

Sobre la cromatografía, en la Figura 11 (arriba) se muestra el cromatograma de iones totales en el cual se puede observar en el minuto 10.84 una señal bastante clara. Para la cromatografía se esperaba un tiempo de retención alrededor de 10 min para un isómero similar al ácido 3-metil-5-norbornen-2-carboxílico (Tuberoso et al., 2005). Sin embargo el ligero corrimiento se pudo haber debido a ligeras diferencias entre los métodos empleados. Para confirmar su presencia se procedió a realizar un acercamiento a las distintas señales claras previo al minuto 20 (Figura 11, abajo). En ella se alcanza a observar otra señal pequeña y solapada en el minuto 11.30. Para saber si estas señales correspondían al ácido 3-metil-5-norbornen-2-carboxílico, se procedió a observar el espectro de masas en el cual las dos señales daban un pico base de 66 m/z.

Sobre el análisis de masas, en la Figura 12 (arriba) se muestra el espectro de masas obtenido para la señal en 10.84 min en un rango entre 35 y 300 m/z. Como punto de partida para el análisis se encontró una referencia de un espectro de masas para un isómero muy similar, ácido 2-metil-5-norbornen-2-carboxílico (National Institute of Standards and Technology, s.f.) (Figura 16). Partiendo de este se observó que el ion molecular (152 m/z) tiene una abundancia relativa considerablemente menor al del pico base (66 m/z). Con dicha información se partió en ubicar el ion molecular en el espectro. Ya que presentaba un pico base en 66 m/z y el resto de las señales arriba de 160 m/z no presentaban señales con

abundancias relativas apreciables, el análisis se enfoca únicamente en el espectro de masas entre 35 y 160 m/z como se muestra en la Figura 12 (abajo). A partir de este espectro se empezó a buscar señales clave cuya composición pudo provenir de la fragmentación del producto esperado partiendo de 152 m/z como el ion molecular. Ya que el producto esperado tiene un ácido carboxílico, se encuentran señales en 135 y 107 m/z que corresponden a la pérdida de los fragmentos hidroxilo y carboxilo del ácido carboxílico. A partir de (Holmes & McGillivray, 1971) se conoce que los norbornenos pueden atravesar procesos de más de una fragmentación en la cual se pueden formar distintos iones metaestables. Dos de ellos a destacar se encuentran en las señales de 91 m/z que puede corresponder a la fragmentación del grupo metilo junto con un hidrógeno en el norborneno, y 79 m/z que puede corresponder a una tercera fragmentación debido a la pérdida del metileno entre las cabezas de puente del norborneno. Otra posible ruta de fragmentación que puede acontecer en un norborneno es el equivalente a una reacción de retro Diels-Alder en la cual se pueden obtener los iones moleculares individuales para cada uno de los sustratos (Weisz & Mandelbaum, 1989). Por ende, las señales 87 y 66 m/z pueden corresponder a los iones moleculares del ácido crotonico y ciclopentadieno respectivamente. Finalmente, otras señales más pequeñas como las de 41 y 39 m/z pueden corresponder a procesos de fragmentación posteriores sobre el norborneno (Holmes & McGillivray, 1971). Finalmente, el espectro de masas para la señal en 11.30 min (Figura 13) se puede observar una gran similitud con respecto del espectro de la señal más abundante, a excepción unos fragmentos hallados alrededor de 117 m/z que podría corresponder a la pérdida de agua del fragmento de 135 m/z. Existe la posibilidad de que se separaron en la cromatografía los productos *exo* y *endo* de la reacción de Diels-Alder, siendo mayoritario uno de ellos.

C. Determinación de la efectividad del polímero de quitosano funcionalizado con grupos funcionales de fenilurea como material catalítico

Tras la caracterización del producto Diels-Alder obtenido, se procedió a determinar la efectividad del catalizador de quitosano funcionalizado con grupos fenilurea calculando su número de recambio (TON) y frecuencia de recambio (TOF). Para ello se realizaron

distintas reacciones Diels-Alder entre ciclopentadieno y ácido crotonico a distintos tiempos utilizando condiciones similares. Los resultados de los TON obtenidos se resumen en el Cuadro 4. Dichos resultados se graficaron en la Figura 14 en la cual se puede apreciar una correlación lineal entre las medias obtenidas para cada tiempo de reacción, aunque se puede apreciar una desviación entre ciertos valores individuales respecto al modelo, lo cual disminuye su correlación. Para verificar la correlación entre los valores de TON y los tiempos de reacción respectivos (Cuadro 5), se utilizó la prueba de la t de Student, comparando el valor t calculado con los tabulados para $n - 2$ grados de libertad (en este caso 12). Ello porque el modelo calculado al ser lineal se considera que depende de dos parámetros. De acuerdo al Cuadro 6 se observa que el valor de t calculado es mayor que el valor de mayor nivel de confianza (3.055) (Haziq, s.f.) lo cual rechaza la hipótesis nula de la prueba, y confirma la correlación entre los valores de TON y los tiempos de reacción respectivos (Miller & Miller, 2002). Al tratarse de un modelo lineal, se puede inferir que la reacción es de orden cero y por ende el TOF se puede estimar como la pendiente de la recta del modelo resultante (Kozuch & Martin, 2012).

Finalmente, tras confirmar la linealidad y correlación del modelo, se calculó el error estándar de residuos ($s_{y/x}$) para $n - 2$ grados de libertad, mediante el cual se calcularon los errores estándar para cada uno de los parámetros (s_b y s_a) (Cuadro 5). Estos valores aumentan de acuerdo con el error aleatorio del experimento. Mediante dichos valores se pueden estimar los límites de confianza de cada uno de los parámetros del modelo (Miller & Miller, 2002) (asumiendo un nivel de confianza de $\alpha = 0.10$) y así obtener valores estadísticos más completos de los parámetros del modelo. De tal forma que la frecuencia de recambio obtenida (0.1069 TON/h) puede variar hasta en un 26% debido a los errores aleatorios del experimento. Comparándolo con valores obtenidos por Salavati-fard et al., (2017) para una reacción de Diels-Alder entre furano y metil acrilato, se conocen valores experimentales hasta cuatro veces más grande de TOF que el obtenido en esta investigación utilizando distintas zeolitas como catalizadores. Sin embargo, se deben de evaluar otras variables como cinética y energías de activación (Boudart, 1995) fuera del alcance de esta investigación para hacer una comparación más apropiada.

X. CONCLUSIONES

- i. Se caracterizó el polímero de quitosano funcionalizado con grupos fenilurea por medio de espectrofotometría UV-visible y espectrometría de infrarrojo, determinándose la concentración y la presencia de grupos fenilurea en el polímero.
- ii. Se sintetizó el precursor de una resina de un análogo de ácido crotónico modificado mediante una reacción de Diels-Alder entre ácido crotónico y ciclopentadieno catalizada por el polímero de quitosano funcionalizado con grupos funcionales de fenilurea. Por medio de espectrometría de infrarrojo y cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas se identifica presuntamente como el producto esperado (ácido 3-metil-5-norbornen-2-carboxílico).
- iii. Se determinó la efectividad del polímero de quitosano funcionalizado con grupos funcionales de fenilurea como material catalítico para la reacción de Diels-Alder entre ácido crotónico y ciclopentadieno habiendo obtenido el mejor TON de 0.4847 y un TOF de 0.1069 h^{-1} . Aunque dichos valores sean relativamente más bajos que el proporcionado por otros catalizadores heterogéneos, abre espacio para la investigación y mejora de otras variables relacionadas.
- iv. Se estableció una metodología para el uso del polímero de quitosano funcionalizado con grupos de fenilurea como catalizador de reacciones de Diels-Alder. Ello también incluye los procesos de caracterización llevados a cabo en esta investigación.

XI. RECOMENDACIONES

- i. Aplicar las metodologías utilizadas en esta investigación para futuros proyectos de investigación, así como en el área docente para llevar a cabo distintas prácticas de laboratorio.
- ii. Probar la efectividad y selectividad del polímero de quitosano funcionalizado con distintos grupos urea como material catalítico para reacciones de Diels-Alder como se ha probado en materiales de nanopartículas de sílica mesoporosa (Chen et al., 2010).
- iii. Determinar otras variables como selectividad, órdenes de reacción y energías de activación de la reacción de Diels-Alder entre ácido crotonico y ciclopentadieno para comparar de mejor manera los valores de TOF obtenidos con el de distintos catalizadores (Boudart, 1995).

XII. ANEXOS

Figura 15: Barrido de una muestra de salicilaldehído fenilhidrazona

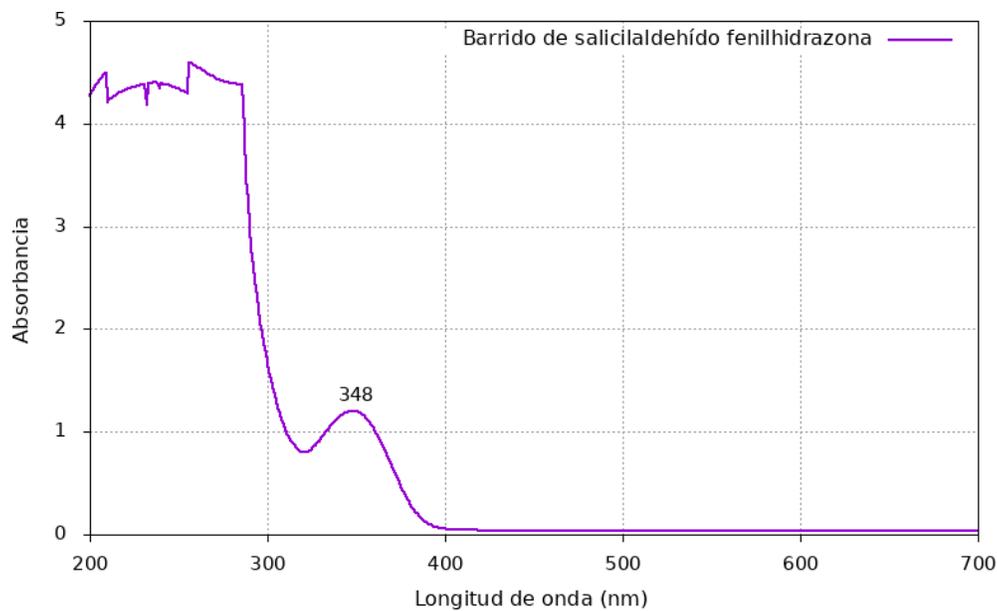
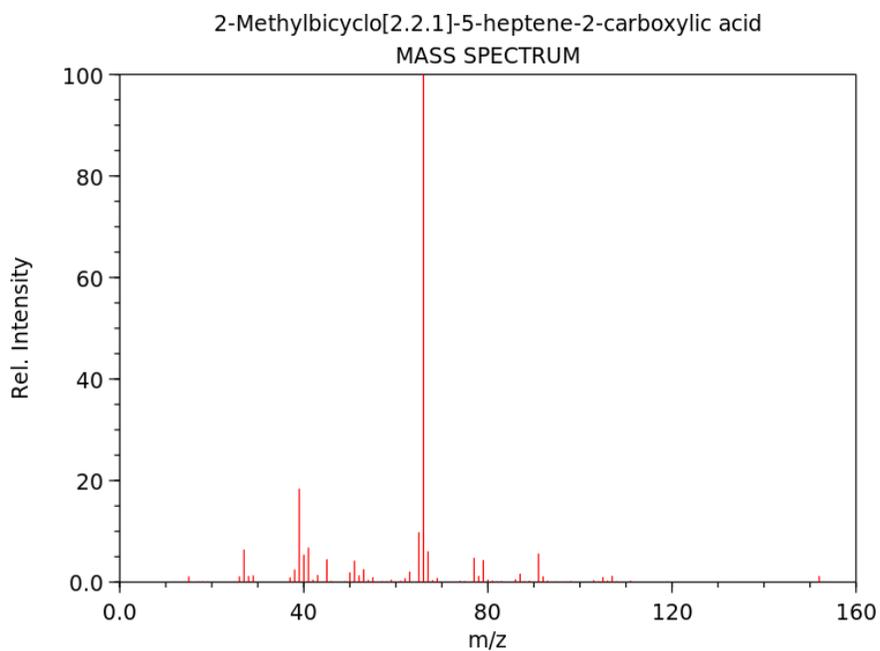


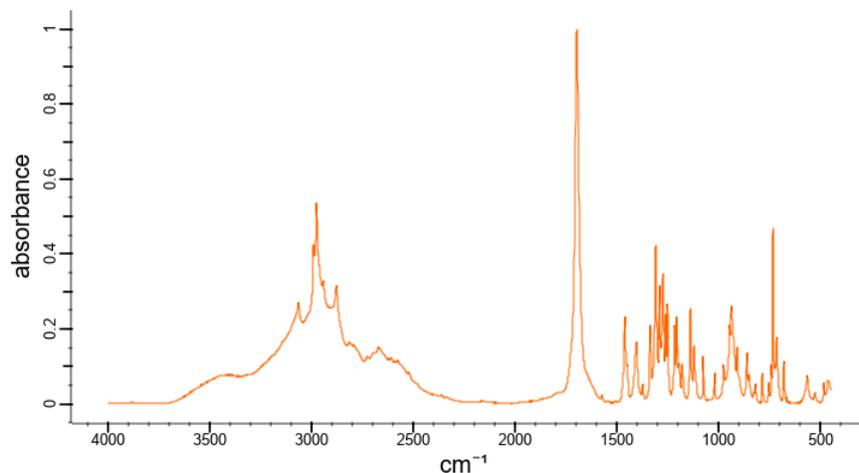
Figura 16: Espectro de masas del ácido 2-metil-5-norbornen-2-carboxílico



NIST Chemistry WebBook (<https://webbook.nist.gov/chemistry>)

Fuente: National Institute of Standards and Technology (s.f.)

Figura 17: Espectro de infrarrojo del ácido 2-metil-5-norbornen-2-carboxílico



Fuente: John Wiley & Sons, Inc. SpectraBase (s.f.)

Cuadro 6: Distribución tabulada de t de Student.

n	α							
	0.20	0.15	0.10	0.05	0.025	0.010	0.0075	0.0050
6	0.906	1.134	1.440	1.943	2.447	3.143	3.372	3.707
7	0.896	1.119	1.415	1.895	2.365	2.998	3.203	3.499
8	0.889	1.108	1.397	1.860	2.306	2.896	3.085	3.355
9	0.883	1.100	1.383	1.833	2.262	2.821	2.998	3.250
10	0.879	1.093	1.372	1.812	2.228	2.764	2.932	3.169
11	0.876	1.088	1.363	1.796	2.201	2.718	2.879	3.106
12	0.873	1.083	1.356	1.782	2.179	2.681	2.836	3.055
13	0.870	1.079	1.350	1.771	2.160	2.650	2.801	3.012
14	0.868	1.076	1.345	1.761	2.145	2.624	2.771	2.977
15	0.866	1.074	1.341	1.753	2.131	2.602	2.746	2.947
n	0.80	0.85	0.90	0.95	0.975	0.990	0.9925	0.9950

A

n : grados de libertad; A : nivel de confianza como percentil; α : nivel de confianza

+: únicamente se obtuvieron dos resultados

Nota. Adaptado de "Statistical Tables" por H. Jamil (<https://haziqj.ml/stat-tables/>).

Dominio Público

XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 6 Final Report on the Safety Assessment of Vinyl Acetate/Crotonic Acid Copolymer. (1983). *Journal of the American College of Toxicology*, 2(5), 125-140. <https://doi.org/10.3109/10915818309140718>
- American Chemical Society. (2019). History of the combination of gas chromatography and mass spectrometry. Consultado el 10 de febrero de 2023, desde <https://www.acs.org/education/whatischemistry/landmarks/gas-chromatography-mass-spectrometry.html>
- Bassaid, S., Chaib, M., Bouguelia, A., & Trari, M. (2008). Elaboration and characterization of poly (acrylic acid-co-crotonic acid) copolymers: Application to extraction of metal cations Pb(II), Cd(II) and Hg(II) by complexation in aqueous media. *Reactive and Functional Polymers*, 68(2), 483-491. <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2007.10.030>
- Boudart, M. (1995). Turnover rates in heterogeneous catalysis. *Chemical reviews*, 95(3), 661-666.
- Castro, C., Corma, A., & Primo, J. (2002). On the acylation reactions of anisole using α , β -unsaturated organic acids as acylating agents and solid acids as catalysts: a mechanistic overview. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 177(2), 273-280. [https://doi.org/10.1016/S1381-1169\(01\)00266-7](https://doi.org/10.1016/S1381-1169(01)00266-7)
- Chen, H.-T., Trewyn, B. G., Wiench, J. W., Pruski, M., & Lin, V. S.-Y. (2010). Urea and Thiourea-Functionalized Mesoporous Silica Nanoparticle Catalysts with Enhanced Catalytic Activity for Diels–Alder Reaction. *Topics in Catalysis*, 53(3-4), 187-191. <https://doi.org/10.1007/s11244-009-9423-x>
- Clayden, J., Greeves, N., & Warren, S. (2012). *Organic Chemistry, Oxford University Press, Oxford* (2.^a ed.). Oxford University Press.
- Delebecq, E., Pascault, J.-P., Boutevin, B., & Ganachaud, F. (2013). On the Versatility of Urethane/Urea Bonds: Reversibility, Blocked Isocyanate, and Non-isocyanate Polyurethane. *Chemical Reviews*, 113(1), 80-118. <https://doi.org/10.1021/cr300195n>
- Diels, O., & Alder, K. (1928). Synthesen in der hydroaromatischen Reihe. *Justus Liebigs*

- Annalen der Chemie*, 460(1), 98-122. <https://doi.org/10.1002/jlac.19284600106>
- Domszy, J. G., & Roberts, G. A. F. (1985). Evaluation of infrared spectroscopic techniques for analysing chitosan. *Die Makromolekulare Chemie*, 186(8), 1671-1677. <https://doi.org/10.1002/macp.1985.021860815>
- Dumesic, J. A., Huber, G. W., & Boudart, M. (2008). Principles of Heterogeneous Catalysis. En *Handbook of Heterogeneous Catalysis*. John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9783527610044.hetcat0001>
- El Knidri, H., Belaabed, R., Addaou, A., Laajeb, A., & Lahsini, A. (2018). Extraction, chemical modification and characterization of chitin and chitosan. *International Journal of Biological Macromolecules*, 120, 1181-1189. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.08.139>
- Flanagan, J. C. A., Kang, E. J., Strong, N. I., & Waymouth, R. M. (2015). Catalytic Dimerization of Crotonates. *ACS Catalysis*, 5(9), 5328-5332. <https://doi.org/10.1021/acscatal.5b00930>
- Fouilloux, H., & Thomas, C. M. (2021). Production and Polymerization of Biobased Acrylates and Analogs. *Macromolecular Rapid Communications*, 42(3), 2000530. <https://doi.org/10.1002/marc.202000530>
- Franconetti, A., Domínguez-Rodríguez, P., Lara-García, D., Prado-Gotor, R., & Cabrera-Escribano, F. (2016). Native and modified chitosan-based hydrogels as green heterogeneous organocatalysts for imine-mediated Knoevenagel condensation. *Applied Catalysis A: General*, 517, 176-186. <https://doi.org/10.1016/j.apcata.2016.03.012>
- Furuhata, A., & Matsui, M. (1987). Synthesis of the Acids Structurally Related to Tetramethylcyclopropanecarboxylic Acid and Their Esters. *Agricultural and Biological Chemistry*, 51(4), 1185-1187. <https://doi.org/10.1080/00021369.1987.10868180>
- Galan, J. F., Germany, E., Pawlowski, A., Strickland, L., & Galinato, M. G. I. (2014). Theoretical and Spectroscopic Analysis of N,N'-Diphenylurea and N,N'-Dimethyl-N,N'-diphenylurea Conformations. *The Journal of Physical Chemistry A*, 118(28), 5304-5315. <https://doi.org/10.1021/jp503539m>

- Gallego, R., Arteaga, J., Valencia, C., & Franco, J. (2013). Isocyanate-Functionalized Chitin and Chitosan as Gelling Agents of Castor Oil. *Molecules*, *18*(6), 6532-6549. <https://doi.org/10.3390/molecules18066532>
- Guerrero-Alburquerque, N., Zhao, S., Rentsch, D., Koebel, M. M., Lattuada, M., & Malfait, W. J. (2021). Ureido Functionalization through Amine-Urea Transamidation under Mild Reaction Conditions. *Polymers*, *13*(10), 1583. <https://doi.org/10.3390/polym13101583>
- Haziq, J. (s.f.). Statistical Tables. Consultado el 11 de noviembre de 2022, desde <https://haziqj.ml/stat-tables/>
- Holmes, J. L., & McGillivray, D. (1971). The mass spectra of isomeric hydrocarbons—I: Norbornene and nortricyclene; The mechanisms and energetics of their fragmentations. *Organic Mass Spectrometry*, *5*(12), 1349-1362. <https://doi.org/10.1002/oms.1210051202>
- Jakubke, H.-D., & Sewald, N. (2008). *Peptides from A to Z: a concise encyclopedia*. John Wiley & Sons.
- John Wiley & Sons, Inc. SpectraBase. (s.f.). 2-methyl-5-norbornene-2-carboxylic acid. Consultado el 14 de junio de 2022, desde <https://spectrabase.com/spectrum/4JyJyGkjuF4>
- Kim, S., Cheong, S., Chou, A., & Gonzalez, R. (2016). Engineered fatty acid catabolism for fuel and chemical production. *Current opinion in biotechnology*, *42*, 206-215.
- Kitano, T., Mitsumura, M., Fujimoto, T., & Nagasawa, M. (1975). A Kinetic Study of Anionic Polymerization of tert-Butyl Crotonate. *Macromolecules*, *8*(4), 382-385.
- Kozuch, S., & Martin, J. M. L. (2012). “Turning Over” Definitions in Catalytic Cycles. *ACS Catalysis*, *2*(12), 2787-2794. <https://doi.org/10.1021/cs3005264>
- Lim, S.-H., & Hudson, S. M. (2004). Synthesis and antimicrobial activity of a water-soluble chitosan derivative with a fiber-reactive group. *Carbohydrate Research*, *339*(2), 313-319. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2003.10.024>
- Macquarrie, D. J., & Hardy, J. J. E. (2005). Applications of Functionalized Chitosan in Catalysis. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, *44*(23), 8499-8520.

<https://doi.org/10.1021/ie050007v>

- Mamat, M. R. Z., Ariffin, H., Hassan, M. A., & Zahari, M. A. K. M. (2014). Bio-based production of crotonic acid by pyrolysis of poly (3-hydroxybutyrate) inclusions. *Journal of cleaner production*, 83, 463-472.
- Mathur, N. K., & Narang, C. K. (1990). Chitin and chitosan, versatile polysaccharides from marine animals. *Journal of Chemical Education*, 67(11). <https://doi.org/10.1021/ed067p938>
- Mazeau, K., Pérez, S., & Rinaudo, M. (2000). Predicted influence of N-acetyl group content on the conformational extension of chitin and chitosan chains.
- Miller, J. N., & Miller, J. C. (2002). *Estadística y quimiometría para química analítica*.
- Muzzarelli, R. A., & Pariser, E. R. (1978). Proceedings of the first international conference on chitin/chitosan.
- National Institute of Standards and Technology. (s.f.). 2-Methylbicyclo[2.2.1]-5-heptene-2-carboxylic acid. Consultado el 3 de noviembre de 2022, desde <https://webbook.nist.gov/cgi/inchi?ID=C825036&Units=CAL&Mask=80#IR-Spec>
- Parodi, A., Jorea, A., Fagnoni, M., Ravelli, D., Samorì, C., Torri, C., & Galletti, P. (2021). Bio-based crotonic acid from polyhydroxybutyrate: synthesis and photocatalyzed hydroacylation. *Green Chemistry*, 23(9), 3420-3427. <https://doi.org/10.1039/D1GC00421B>
- Peng, Z., Yu, D., Fu, J., Xu, Y., & Kang, S. (2021). Production of functional C4 organic acids from ammonolysis of biofeedstock poly(3-hydroxybutyrate). *Biomass Conversion and Biorefinery*. <https://doi.org/10.1007/s13399-021-01364-6>
- Pokhrel, S., & Yadav, P. N. (2019). Functionalization of chitosan polymer and their applications. *Journal of Macromolecular Science, Part A*, 56(5), 450-475. <https://doi.org/10.1080/10601325.2019.1581576>
- Porras, M., Madrigal, S., & Baudrit, J. V. (2012). Síntesis de nanopartículas poliméricas de quitosano funcionalizadas con extractos de la mora (*Rubrus glaucus*) y su evaluación preliminar como agentes antimicrobianos. *Revista Científica de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia*, 21(1), 81-91. Consultado el 11 de enero de 2022, desde <http://www.revistasguatemala.usac.edu.gt/index.php/qyf/article/view/19>

- Queiroz, M., Melo, K., Sabry, D., Sasaki, G., & Rocha, H. (2014). Does the Use of Chitosan Contribute to Oxalate Kidney Stone Formation? *Marine drugs*, *13*, 141-158. <https://doi.org/10.3390/md13010141>
- Rinaudo, M. (2006). Chitin and chitosan: Properties and applications. *Progress in Polymer Science*, *31*(7), 603-632. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2006.06.001>
- Rouget, C. (1859). Des substances amyliques dans les tissus des animaux, spécialement des Articulés (chitine). *Comp. Rend*, *48*, 792-795.
- Salavati-fard, T., Caratzoulas, S., Lobo, R. F., & Doren, D. J. (2017). Catalysis of the Diels–Alder Reaction of Furan and Methyl Acrylate in Lewis Acidic Zeolites. *ACS Catalysis*, *7*(3), 2240-2246. <https://doi.org/10.1021/acscatal.6b02682>
- Samori, C., Kiwan, A., Torri, C., Conti, R., Galletti, P., & Tagliavini, E. (2019). Polyhydroxyalkanoates and Crotonic Acid from Anaerobically Digested Sewage Sludge. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, *7*(12), 10266-10273. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.8b06615>
- Santhanaraj, D., Ruiz, M. P., Komarneni, M. R., Pham, T., Li, G., Resasco, D. E., & Faria, J. (2020). Synthesis of α , β - and β -Unsaturated Acids and Hydroxy Acids by Tandem Oxidation, Epoxidation, and Hydrolysis/Hydrogenation of Bioethanol Derivatives. *Angewandte Chemie*, *132*(19), 7526-7530.
- Saunders, J. H., & Slocombe, R. J. (1948). The Chemistry of the Organic Isocyanates. *Chemical Reviews*, *43*(2), 203-218. <https://doi.org/10.1021/cr60135a001>
- Schaller, C. (2019). 2.3: UV-Visible Spectroscopy of Organic Compounds. Consultado el 10 de febrero de 2023, desde [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/General_Chemistry/Book%5C%3A_Structure_and_Reactivity_in_Organic_Biological_and_Inorganic_Chemistry_\(Schaller\)/Structure_and_Reactivity_in_Organic_Biological_and_Inorganic_Chemistry_II%5C%3A_Practical_Aspects_of_Structure_-_Purification_and_Spectroscopy/02%5C%3A_Ultraviolet-Visible_Spectroscopy/2.03%5C%3A_UV-Visible_Spectroscopy_of_Organic_Compounds](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/General_Chemistry/Book%5C%3A_Structure_and_Reactivity_in_Organic_Biological_and_Inorganic_Chemistry_(Schaller)/Structure_and_Reactivity_in_Organic_Biological_and_Inorganic_Chemistry_II%5C%3A_Practical_Aspects_of_Structure_-_Purification_and_Spectroscopy/02%5C%3A_Ultraviolet-Visible_Spectroscopy/2.03%5C%3A_UV-Visible_Spectroscopy_of_Organic_Compounds)
- Settle, A. E., Berstis, L., Rorrer, N. A., Roman-Leshkóv, Y., Beckham, G. T., Richards, R. M., & Vardon, D. R. (2017). Heterogeneous Diels–Alder catalysis for biomass-derived aromatic compounds. *Green Chemistry*, *19*(15), 3468-3492.

- <https://doi.org/10.1039/C7GC00992E>
- Silverstein, R., Webster, F., & Kiemle, D. (2005). Silverstein-spectrometric identification of organic compounds 7th ed. *The State University of New York, College of Environmental Science and Forestry*.
- Skoog, D. A., Holler, F. J., & Crouch, S. R. (2008). Principios de Análisis Instrumental (sexta edición ed.) *Cengage Learning*.
- Snell, K. D., Singh, V., & Brumbley, S. M. (2015). Production of novel biopolymers in plants: recent technological advances and future prospects. *Current Opinion in Biotechnology*, 32, 68-75. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2014.11.005>
- Tuberoso, C. I. G., Kowalczyk, A., Coroneo, V., Russo, M. T., Dessi, S., & Cabras, P. (2005). Chemical Composition and Antioxidant, Antimicrobial, and Antifungal Activities of the Essential Oil of *Achillea ligustica* All. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(26), 10148-10153. <https://doi.org/10.1021/jf0518913>
- Vasile, C. (2000). *Handbook of Polyolefins*. CRC Press.
- Vermeeren, P., Hamlin, T. A., Bickelhaupt, F. M., & Fernández, I. (2021). Bifunctional Hydrogen Bond Donor-Catalyzed Diels–Alder Reactions: Origin of Stereoselectivity and Rate Enhancement. *Chemistry (Weinheim an Der Bergstrasse, Germany)*, 27(16), 5180-5190. <https://doi.org/10.1002/chem.202004496>
- Vu, D. H., Åkesson, D., Taherzadeh, M. J., & Ferreira, J. A. (2020). Recycling strategies for polyhydroxyalkanoate-based waste materials: An overview. *Bioresource Technology*, 298, 122393. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2019.122393>
- Wang, J., Jiang, J.-Z., Chen, W., & Bai, Z.-W. (2016). Synthesis and characterization of chitosan alkyl urea. *Carbohydrate Polymers*, 145, 78-85. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.03.022>
- Weisz, A., & Mandelbaum, A. (1989). One and two hydrogen atom migrations in the retro-diels-alder fragmentation of norbornene and bicyclo [2.2. 2] octene derivatives under electron impact. *Organic Mass Spectrometry*, 24(1), 37-40.
- Yamamoto, C., Fujisawa, M., Kamigaito, M., & Okamoto, Y. (2008). Enantioseparation using urea- and imide-bearing chitosan phenylcarbamate derivatives as chiral stationary phases for high-performance liquid chromatography. *Chirality*, 20(3-4),

288-294. <https://doi.org/10.1002/chir.20430>

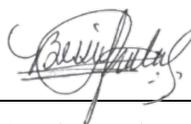
- Yang, T., Kong, C., Yang, S., Yang, Z., Yang, S., & Ehara, M. (2019). Reaction mechanism, norbornene and ligand effects, and origins of meta-selectivity of Pd/norbornene-catalyzed C–H activation. *Chemical Science*, *11*(1), 113-125. <https://doi.org/10.1039/C9SC04720D>
- Yiamsawas, D., Kangwansupamonkon, W., Chailapakul, O., & Kiatkamjornwong, S. (2007). Synthesis and swelling properties of poly[acrylamide-co-(crotonic acid)] superabsorbents. *Reactive and Functional Polymers*, *67*(10), 865-882. <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2007.05.011>
- Yu, J. (2014). Bio-based products from solar energy and carbon dioxide. *Trends in Biotechnology*, *32*(1), 5-10. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2013.11.001>
- Yu, J., Plackett, D., & Chen, L. X. (2005). Kinetics and mechanism of the monomeric products from abiotic hydrolysis of poly [(R)-3-hydroxybutyrate] under acidic and alkaline conditions. *Polymer Degradation and Stability*, *89*(2), 289-299.
- Zhang, L., Shen, J., Zuo, W., & Okamoto, Y. (2014). Synthesis of chitosan 3,6-diphenylcarbamate-2-urea derivatives and their applications as chiral stationary phases for high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography A*, *1365*, 86-93. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2014.09.002>



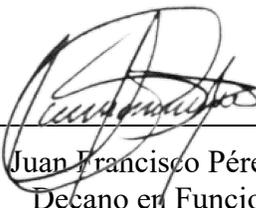
Luis Antonio Amézquita Morataya
Tesista



M. Sc. Mario Manuel Rodas Morán
Asesor



M. Sc. Bessie Evelyn Oliva Hernández
Directora Escuela de Química
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia



Dr. Juan Francisco Pérez Sabino
Decano en Funciones
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia