

Influencia de la fase cristalina del material tipo hidrotalcita Cu/Al en la síntesis de triazoles derivados de diosgenina

Montoya Sánchez Karen Guadalupe¹, Ángeles Beltrán Deyanira*¹, López Medina Ricardo², Lara Corona Víctor Hugo³

¹Universidad Autónoma Metropolitana, Departamento de Ciencias Básicas. Av. San Pablo No. 180, Azcapotzalco, Ciudad de México. C.P. 02200. México.

²Universidad Autónoma Metropolitana, Departamento de Energía. Av. San Pablo No. 180, Azcapotzalco, Ciudad de México, C.P. 02200. México.

³Universidad Autónoma Metropolitana, Departamento de Química. Av. San Rafael Atlixco 186, Leyes de Reforma 1ra Sección, Iztapalapa, Ciudad de México, C.P. 09340. México.

Autor para correspondencia: dab@uam.azc.mx

Recibido:

06/marzo/2020

Aceptado:

27/octubre/2020

Palabras clave:

Cu/Al hidrotalcitas,
triazol,
diosgenina

Keywords:

Cu/Al hydrotalcites,
triazol,
diosgenine

RESUMEN

Se sintetizaron hidrotalcitas Cu/Al por la técnica asistida por ultrasonido con relaciones 2:1 y 3:1 de los respectivos cationes. Los sólidos obtenidos se caracterizaron por DRX, SEM-EDS y FT-IR. Ambos materiales se utilizaron como catalizadores en la síntesis de un triazol derivado de la diosgenina mediante una reacción "Click". Se observó distinto comportamiento catalítico en la obtención del compuesto orgánico en función de las fases cristalinas presentes en los materiales obtenidos.

ABSTRACT

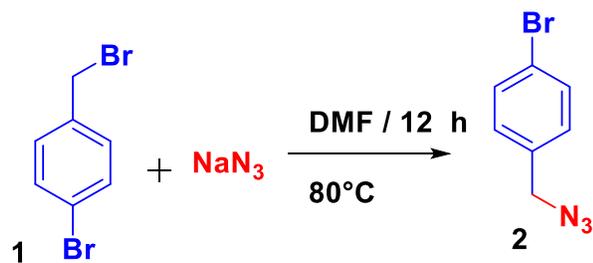
Cu/Al hydrotalcites were synthesized by the ultrasound-assisted technique with 2:1 and 3:1 ratios of the respective cations. The solids obtained were characterized by DRX, SEM-EDS and FT-IR. Both materials were used as catalysts in the synthesis of a triazole derived from diosgenin by a "Click" reaction. Different catalytic behavior was observed in the organic compound yields, depending on the crystalline phases present in the obtained materials.

y calentamiento hasta alcanzar una temperatura de 40°C y un pH inicial de 5. Posteriormente, se incrementó la temperatura a 80°C y se adicionó gota a gota una solución acuosa de Na₂CO₃ 0.5M (66ml, en 90min, pH 11, se obtuvo un gel verde turquesa). El gel obtenido se trató en un reactor de microondas CEM Labmate ® a 90 W y 70°C, durante 5 minutos. Después del tratamiento se obtuvo una suspensión con pH de 9-11 con coloración verde turquesa. El sólido obtenido se filtró y se secó en una estufa a 110°C durante 18 hrs finalmente, se trituró en un mortero de ágata. (Santiago 2019).

El procedimiento anterior se repitió pero para obtener una HDL Cu/Al con relación 2:1. (Montoya 2019).

Síntesis de 1-(azidometil)-4-bromo benceno.

En un tubo sellado con su respectivo agitador magnético se colocó el 4-bromobencil-bromuro **1** (1 g, 4.71mmol) y la azida de sodio (0.0260 g, 5.65 mmol) en 7 mL de DMF anhidra, la mezcla de reacción fue llevada a agitación constante durante 12 horas a 80°C. Una vez pasado ese tiempo se adicionó agua y el crudo se extrajo con acetato de etilo y una solución de cloruro de amonio, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida en un rotavapor. El residuo se purificó por columna cromatográfica (sílica gel, hexano: acetato de etilo, 8:1) para dar 0.7634 g de la azida **2** con apariencia de aceite amarillo en un 90% de rendimiento. Los datos espectroscópicos corresponden a los ya reportados. (Cilliers et al 2019). **Esquema 1.**



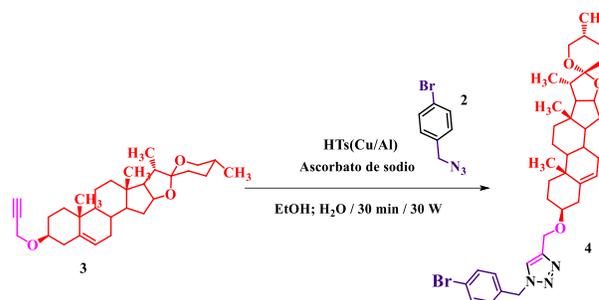
Esquema 1. Síntesis de la azida orgánica mediante una reacción de SN₂.

Triazol derivado de la diosgenina

1-fenil- (1Br-1,2,3-triazol-4il) metoxi diosgenina

En un tubo para microondas se colocó, la diosgenina propargilada **3** (0.050g 0.12 mmol), ascorbato de sodio (0.012 mmol), azida orgánica **2** (0.14 mmol), 1mL de una solución EtOH/H₂O (1:1) y 0.010g de hidróxido doble laminar (HDL) Cu/Al, se utilizaron los materiales obtenidos con dos relaciones molares, 2:1 y 3:1. La mezcla se hizo reaccionar en un reactor de microondas a 80 °C / 30 Watts de potencia y máxima agitación por 30 minutos. El progreso de la reacción se siguió mediante

cromatografía en capa fina (TLC). El crudo de reacción se extrajo con acetato y se lavó con Na₂SO₄ anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por columna cromatográfica. **Esquema 2.**



Esquema 2. Síntesis de triazol derivado de diosgenina catalizador por HDL Cu/Al con relación 3:1.

Resultados y discusión

Tanto el HDL Cu/Al 2:1 como el 3:1 se analizaron por difracción de rayos X utilizando un difractómetro Philips X'Pert con CuK α . En la **Figura 3** se observa el comparativo de los Difractogramas, en los que se observa la presencia de dos fases cristalinas la fase hidrotalcita cobre aluminio (Ref. Cod. 00-0046-0099) y la fase malaquita o carbonato hidróxido de cobre (Ref. Cod. 01-075-1163). Además, se puede notar que la muestra 3:1 es más cristalina que la muestra 2:1.

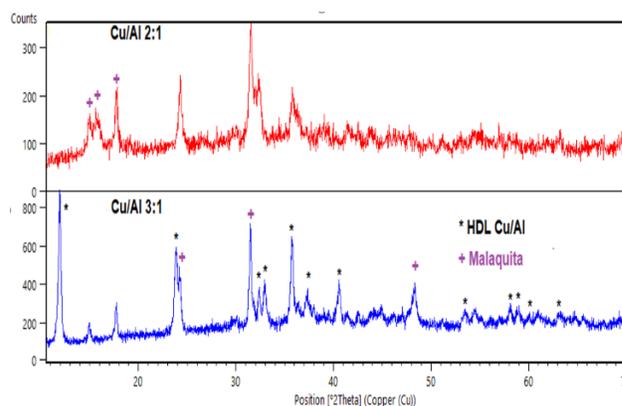


Figura 3. Difractogramas de los HDL Cu/Al.

Con ayuda del software X'Pert High Score se obtuvo la siguiente distribución de fases descrita en la tabla 1 y se cuantificó un 12% de trazas de materias primas en la muestra 2:1.

Tabla 1. Relación de fases cristalográficas de la HTs Cu/Al con relación molar 2:1 y 3:1.

Cu/Al	%Hidrotalcita	% Malaquita
2:1	78	10
3:1	90	10

Por microscopía electrónica de barrido con el detector de electrones secundarios, se observaron ambos materiales y se pudo notar que el material 2:1 está constituido por aglomerados de material con algunos cristales en forma de barra. **Figuras 4 y 5.**

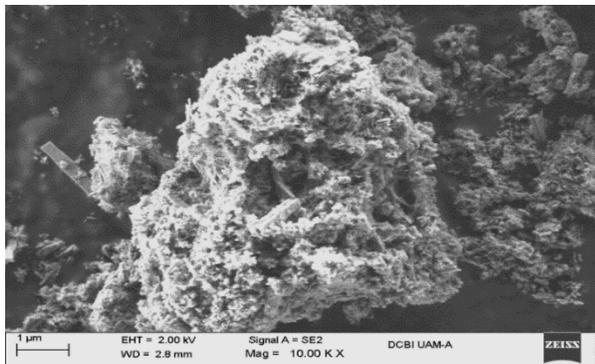


Figura 4. Micrografía de la muestra 2:1 a 10,000 aumentos.

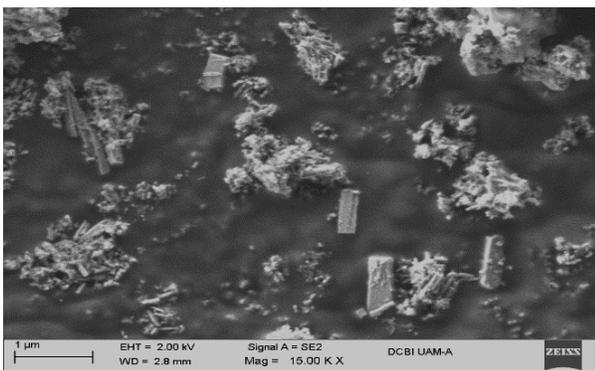


Figura 5. Micrografía de la muestra 2:1 a 15,000 aumentos.

En la muestra 3:1 está formada por aglomerados de hojuelas del HDL Cu/Al pero se observó predominio de los cristales en forma de barras. **Figura 6.**

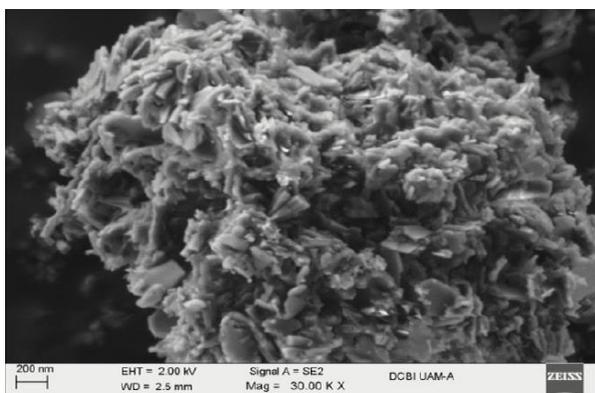


Figura 6. Micrografía de la muestra 3:1 a 30,000 aumentos.

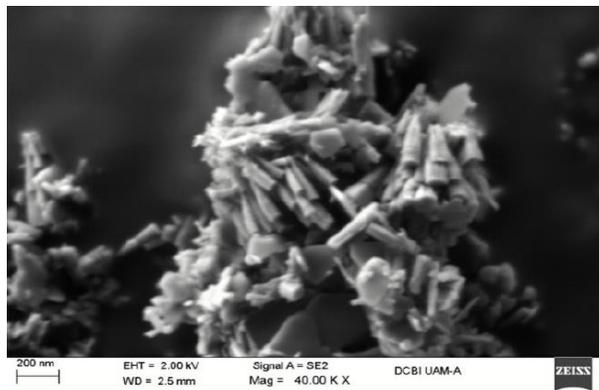


Figura 7. Micrografía de la muestra 3:1 a 40,000 aumentos.

Por EDS se obtuvo la composición de ambas muestras, en la 2:1 se observa la presencia de Cu en un 28.82% **Figura 8** y en la muestra 3:1 un 56.98% **Figura 9.**

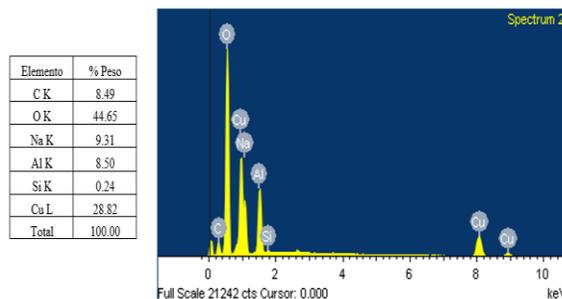


Figura 8. Espectro de emisión y composición del HDL 2:1.

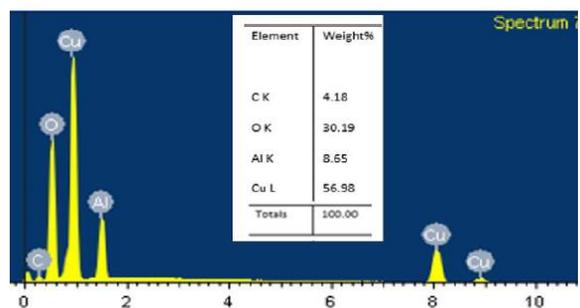


Figura 9. Espectro de emisión y composición del HDL 3:1.

Mediante la espectroscopia de infrarrojo se observaron las vibraciones correspondientes a los grupos característicos del HDL Cu/Al relación 2:1; en 3017.01 cm^{-1} de los grupos OH, en 1498.28 cm^{-1} de la banda estiramiento de los carbonatos, en 1386.19 cm^{-1} de los nitratos y en 845.65 a 923.10 cm^{-1} las vibraciones correspondientes a las interacciones metal-oxígeno-metal. **Figura 10.**

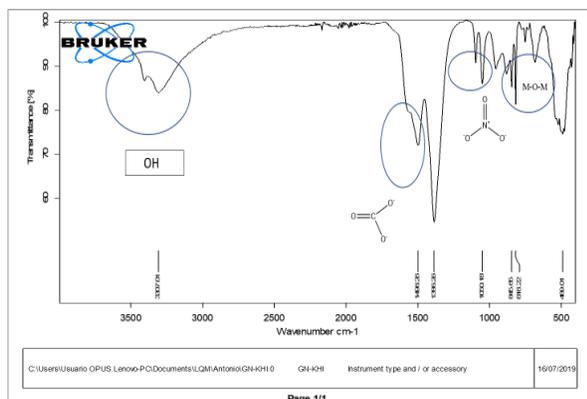


Figura 10. Espectro de FT-IR del HDL Cu/Al 2:1.

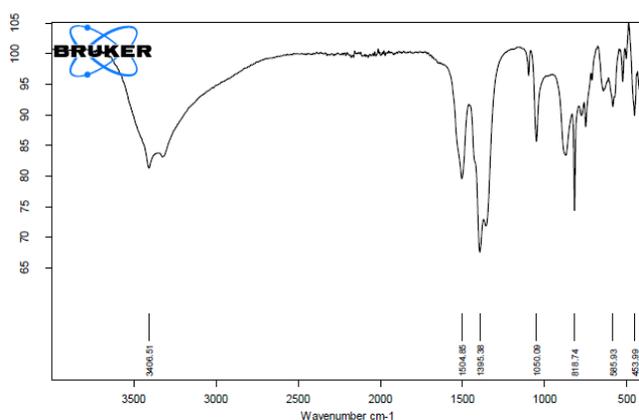


Figura 11. Espectro de FT-IR del HDL Cu/Al 3:1.

Como se puede observar en la figura 11, tabla 2, al evaluar la actividad catalítica de ambos HDL Cu/Al se obtuvo un mejor rendimiento en la obtención del triazol derivado de diosgenina usando el material con la relación 3:1 que con el 2:1, tribuimos lo anterior a que el Cu presente en el HDL Cu/Al 3:1 está en mayor proporción además de que, dicho material es más cristalino y la fase hidrotalcita predominó sobre la fase malaquita, lo anterior favoreció su actividad catalítica en comparación con el HDL Cu/Al con relación 2:1 que es menos cristalino, tiene impurezas y una mayor proporción de fase malaquita.

Tabla 2. Comparación de relación de la Hidrotalcita HTs(Cu/Al) en la síntesis de triazol derivado de diosgenina.

HDL Cu/Al	Rendimiento del triazol derivado de diosgenina
3:1	56%
2:1	35%

1-fenil- (1Br-1,2,3-triazol-4il) metoxi diosgenina

Purificado por columna cromatográfica (hexano: acetato de etilo 2:1) para dar 0.028g (56%) **4** como un sólido blanco con un p.f = 196-198 °C. $[\alpha]_D^{25} = -9.0$ (c 1, CHCl₃). FT-IR/ATR IR (ATR) ν_{max} 2951, 1326, 1170 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 – 7.47 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.46 (s, 2H), 5.33 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.30 (s, 1H), 2.36 (s, 1H), 2.27 – 2.17 (m, 1H), 2.05 – 1.74 (m, 6H), 1.67 – 1.23 (m, 16H), 1.20 – 1.01 (m, 8H), 0.91 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 1.7 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 140.79, 133.78, 132.43, 129.90, 123.07, 121.99, 79.21, 77.48, 77.16, 76.84, 56.91, 56.30, 53.63, 50.30, 42.47, 39.92, 39.67, 39.16, 37.31, 36.99, 36.34, 35.93, 32.08, 32.03, 28.44, 28.38, 28.16, 24.43, 23.97, 22.96, 22.71, 21.21, 19.50, 18.86, 12.00.

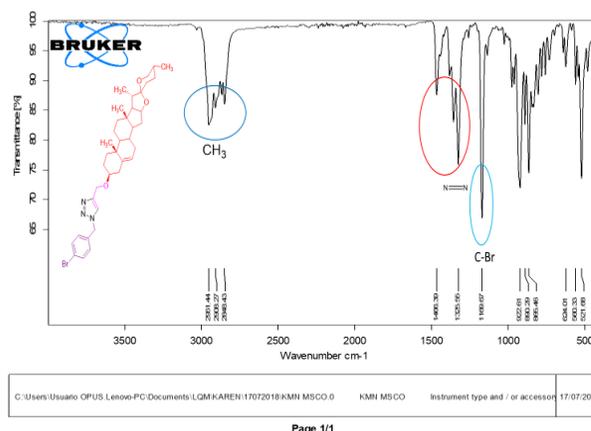


Figura 12. Espectro de FT-IR del triazol derivado de la diosgenina.

El subsecuente análisis estructural para el policiclo **4** se llevó a cabo por ¹H-RMN, ¹³C-RMN, de esta manera una señal clave es la señal simple correspondiente al protón vinílico Hv, que se desplaza en 7.44 ppm, presente en el anillo del triazol y que integra para 1H, otra de las señales escalares importantes son los hidrógenos bencílicos HA y HA' que aparecen como una señal simple en 4.66 y que integra para 2H, finalmente otra señal importante son los hidrógenos alílicos HB y HB' que se desplazan en 5.46 ppm y que aparecen como una señal simple e integran para 2H ver Figura 13 y 14.

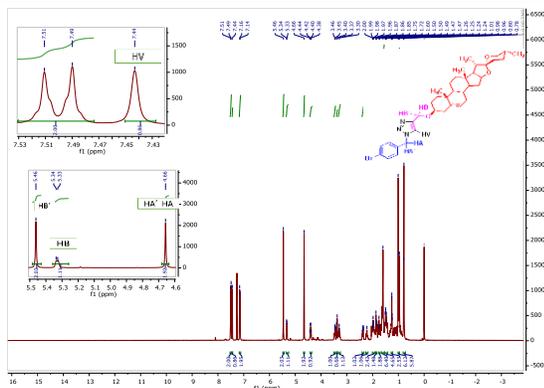


Figura 13. ^1H -RMN del triazol derivado de la diosgenina.

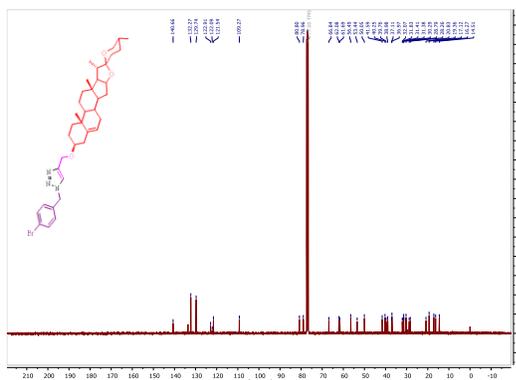


Figura 14: ^{13}C -RMN del triazol derivado de la diosgenina.

Conclusiones

Se logró la síntesis del triazol puro derivado de diosgenina. Se demostró que en la síntesis de un HDL Cu/Al por la técnica asistida por microondas se obtiene la fase hidrotálica Cu/Al en mayor proporción utilizando la relación molar 3:1, mientras que con 2:1 se obtiene un material con mayor proporción de fase malaquita.

Se demostró que el hidróxido doble laminar (LDH) Cu/Al es un catalizador heterogéneo eficiente en este tipo de reacción.

Los tiempos de reacción son más cortos utilizando el catalizador hidróxido doble laminar (LDH) Cu/Al. Las reacciones se realizaron asistidas por microondas obteniendo mejor rendimiento con el HDL Cu/Al 3:1.

Agradecimientos

Se agradece a la UAM por los recursos provenientes del proyecto CB012-19, al CONACYT (1014, 255819), al Programa Especial de Apoyo a la Investigación de la UAM, así como por la beca de ayudante SNI 2139 de Karen Montoya. Gracias también a los laboratorios de RMN de la UAM-A y UAM-I, así como al Laboratorio Divisional de Microscopía Electrónica de Barrido de la UAM-A.

Referencias

Al-Khuzai MGA, Al-Majidi SMH: (2012). *Iraqi J. Sci* 2014; 55 (2B), 582-593 2) Hanif M, Saleem M, Hussain MT, Rama NH, Zaib S, Aslam MAM, Jones PG and Iqbal JJ. *Braz. Chem. Soc.* 23(5):854-860.

Bascal Z, Holden-Dye L, Willis RJ, Smith SWG, Walker RJ. (1996). 112: 253-269. [c] Biagi G, Giorgi I, Livi O, Lucacchini A, Martini C, Scartoni VJ. *Pharm Sci.* (1993); 82: 893-896. [d] Moltzen EK, Pedersen H, Bogoso KP, Meier E, Frederiksen K, Sanchez C, Lembol KL. *J Med Chem.* (1994); 37: 4085-4099.

Bhunja P.D., Pallavi M.C., Bonam-S.S.R., Reddy A., Verma Y., Sampath-Kumar H.M. (2015). Design, Synthesis, and Evaluation of Novel 1,2,3-Triazole-Tethered Glycolipids as Vaccine Adjuvants, 689-703, 2015.

Cilliers P., Seldon R., Smit F.J., Aucamp J., Jordaan A., Warner D.F., N'Da D.D. (2019). Design, synthesis and antimycobacterial activity of novel ciprofloxacin derivatives. *Chemical biology & drug design.* 1-19.

Greenwood P.D., Grenet E., Waser J. (2019). Palladium - Catalyzed Carbo - Oxygenation of Propargylic Amines using in Situ Tether Formation. *Chemistry - A European Journal*, 25(12), 3010-3013.

González O.R., Urquiza C.C.I., Negrón S.G.E., Angeles B.D., Lomas R.L., Gutiérrez C.A., Lara V.H., Santillan R., Morales S.J.A. (2019). Cu-Al mixed oxide catalysts for the azide-alkyne 1,3-cycloaddition in ethanol-water, *RSC Advances*, 6, 63660- 63666, 2016.

Lwin Y., Yarmo M. A., Yaakob Z., Mohamad A. B. Wan Daud W.R., (2001). Synthesis and characterization of Cu-Al layered double hydroxides, *Materials Research Bulletin*, 36, 193-198.

Mohamed Ramadan El Sayed Aly, Hosam Ali Saad and Shams Hashim Abdel-Hafez, (2015). Synthesis, antimicrobial and cytotoxicity evaluation of new cholesterol congeners. *Beilstein J. Org. Chem.*, vol. 11, 1922-1932.

Montoya-Sánchez K.G. (2019). Síntesis de triazoles derivados de colesterol y diosgenina. Proyecto de integración en Ingeniería Química, Universidad Autónoma Metropolitana, México.

Morales S.J.A, Jaime V.M.A. García R.E., Cruz A., Angeles B.D., Lomas R.L., Negrón S. G.E., Cárdenas J. (2013). Efficient Activity of Magnesium/Aluminium Hydrotalcite in the Synthesis of Amides, *RSC Adv.*, 3, 23046-23050.

Negrón S.G.E., Guerra N., Lomas L., Gaviño R., Cárdenas J. (2003). Calcined Mg-Al Hydrotalcites Catalyst in the Regioselective Synthesis of Silylated Vicinal Azidoalcohols, *Arkivoc*, 11, 179-184.



Santiago-Lozano B. (2019). Síntesis de los materiales hidróxido doble laminar Cu/Al y su óxido mixto Cu(Al)O y su evaluación, como catalizador en la obtención de un triazol derivado de benzimidazol. Proyecto de integración en Ingeniería Química. Universidad Autónoma Metropolitana, México.

Soto C.D., Lara C.R.C., Pina C.M.S., Santillán R., Hernández H.M.T., Negrón S.G.E., Pérez C.E., Rincón S. (2017). Solvent-free synthesis of 6 β -phenylamine-cholestan-3 β ,5 α -diol and (6 β ,25R)-phenylamine-spirostan-3 β ,5 α -diol as potential antiproliferative agents. *Steroids*. 126, 92-100.

Wamhoff H. (1984). 1,2,3-Triazoles and their Benzo Derivatives *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*. Oxford: *Pergamon Press*, Vol. 5. P. 670–732.