

Síntesis de 1,2,3-triazoles derivados de 2-etinil anilina y 2-etinil piridina para su posible aplicación como ligantes de compuestos de coordinación de metales de transición

García González Sonia, Pérez Martínez Diego, Lomas Romero Leticia*, Gutiérrez Carrillo Atilano

Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Departamento de Química. Avenida San Rafael Atlixco 186, Colonia Vicentina, Delegación Iztapalapa C.P. 09340 Ciudad de México, México.

*Autor para correspondencia: llr@xanum.uam.mx

Recibido:

31/mayo/2018

Aceptado:

9/agosto/2018

Palabras clave

1,2,3-triazoles,
2-etinil anilina,
2-etinil piridina

Keywords

1,2,3-triazoles,
2-ethynyl aniline,
2-ethynyl pyridine

RESUMEN

En este trabajo se presenta el diseño y síntesis de compuestos derivados de 1,2,3-triazoles y 2-etinil anilina/2-etinil piridina mediante el uso de óxido mixto Cu(Al)O como catalizador de la reacción de cicloadición alquino-azida catalizada por cobre (reacción CuAAC) con rendimientos altos, mediante el uso de una mezcla EtOH-H₂O como disolvente y calentamiento por microondas. Dichos compuestos presentan características estructurales interesantes (disponibilidad de electrones π , heteroátomos con pares de electrones libres en su estructura, y capacidad de actuar como agentes quelatantes) que permitirán su aplicación como ligantes bidentados en compuestos de coordinación con diversos metales, lo que derivará en la modificación del ambiente químico del centro metálico y, por ende, en su reactividad. Se puede concluir que esta versión actualizada de la reacción CuAAC facilita la síntesis de ligantes multidentados estérica y electrónicamente robustos.

ABSTRACT

In this work the design and synthesis of 2-ethynyl aniline/2-ethynyl pyridine 1,2,3-triazole derivatives is presented, by using a Cu(Al)O mixed oxide as catalyst for the alkyne-azide copper catalyzed cycloaddition (CuAAC reaction) with high yields, in the presence of a mixture of EtOH- H₂O as solvent and microwave heating. These compounds have interesting structural characteristics (π -electrons availability, structure containing heteroatoms with a free electron pair, chelating ability) that will allow their application as bidentate ligands in coordination compounds with different metals, which will result in the modification of the chemical environment of the metal center and, therefore, in its reactivity. It can be concluded that this up to date version of the CuAAC reaction allows the easy access to both steric and electronic robust multidentate ligands.

Introducción

Los derivados de 1,2,3-triazoles son compuestos ampliamente reconocidos por sus potenciales aplicaciones en farmacia, química de coordinación y como inhibidores de la corrosión. (Savanur, et al., 2018; Ma, et al., 2017). La reacción de cicloadición [3 + 2] de Huisgen (comúnmente conocida como AAC, cicloadición alquino-azida) es un método altamente eficiente para la síntesis de derivados de 1,2,3-triazoles disustituídos a partir de alquinos y derivados tipo azida (Huisgen, 1963). Mientras que en la AAC se obtiene una mezcla de reacción de los derivados de 1,2,3-triazoles disustituídos en posiciones 1,4- y 1,5-, el uso de catalizadores de Cu(I) en condiciones moderadas de reacción permite la obtención selectiva del derivado 1,4- disustituído (CuAAC, cicloadición alquino azida catalizada por Cu). Este tipo de síntesis nos lleva a una rama importante la química “click”, la cual fue descrita por K. Barry Sharpless en 2001, como la forma de generar compuestos químicos de forma rápida y eficiente, al unir pequeñas unidades entre sí (Rostovtsev, et al., 2002).

En virtud de la tolerancia de los grupos funcionales a las condiciones de la reacción CuAAC, ha permitido que se pueda generar in “situ” el azida orgánico haciendo que la CuAAC adquiera el carácter de una reacción de multicomponente (MCR), además que permite generar una estructura compleja a partir de moléculas simples y con una alta eficiencia atómica (Hassana et al., 2015).

Se conoce una amplia variedad de sistemas catalíticos homogéneos para la CuAAC, en donde el centro metálico de Cu(I) se encuentra modificado con ligantes tipo fosfina, carbenos N-heterocíclicos, y moléculas con heteroátomos donadores (S y N) (Haldón, et al., 2002), presentando los inconvenientes clásicos propios de la catálisis homogénea, y, en el caso de ligantes basados en fósforo, reacciones competitivas (reacción de Staudinger) (Liang y Astruc, 2011). El uso de catalizadores heterogéneos tipo óxido mixto Cu/Al (González et al., 2016) y el calentamiento por microondas en este tipo de reacciones permite desarrollar condiciones amigables con el medio ambiente, la recuperación y reutilización del catalizador, así como evitar reacciones colaterales.

Por otra parte, es posible encontrar ejemplos de compuestos de coordinación de metales de transición con ligantes derivados de triazoles con una amplia variedad de modos de coordinación (Struthers H., et al 2010), entre los que destaca la formación de quelatos de 5 miembros análogos a los compuestos con ligantes tipo bipyridina (Connell et al., 2016).

En el presente trabajo, se describe el uso del óxido mixto Cu(Al)O en la síntesis de 1,2,3 triazoles derivados de la 2-etinil anilina y de la 2-etinil piridina, con la intención de utilizarlos como ligantes de un centro metálico, lo que permitirá establecer, en futuros estudios, relaciones de estructura-actividad y obtener una mayor comprensión de los procesos que modulan las propiedades de estos centros metálicos.

Metodología

General

Todos los disolventes y reactivos están comercialmente disponibles y fueron utilizados sin purificación adicional. El análisis SEM se llevó a cabo en un equipo Zeiss SUPRA 55VP. La caracterización de las muestras de la hidrotalcita y del óxido mixto por difracción de rayos X (DRX) se realizó en un equipo Philips X'Pert Plus con radiación Cu-K α ($\lambda = 0.15409$ nm); con un paso de $0.01^\circ/s$ de $2\theta = 15$ a 80° y 102 y $0.01^\circ/s$ de $2\theta = 10$ a 90° 2θ para la hidrotalcita y el óxido mixto respectivamente, a 45 kV y 40 mA. La determinación de las curvas BET se llevó a cabo en un equipo MICROMETRICS ASAP 2020. Los experimentos con radiación de microondas se llevaron a cabo en un microondas CEM Discover System single-mode con un vial de sellado estándar. Los productos fueron purificados mediante cromatografía en columna flash con sílica-gel Kiesegel 60 (malla 230-400). Los espectros de IR fueron obtenidos en un espectrofotómetro Bruker Alpha FT-IR/ATR (reflectancia total atenuada) en polvo. Los análisis por RMN se llevaron a cabo en un espectrómetro Bruker Ascend-400 utilizando $CDCl_3$ como disolvente y TMS como estándar interno.

Síntesis de Hidróxido doble laminar HDL Cu-Al y el óxido mixto correspondiente

En un vaso de precipitado de 500 mL se colocaron 11.6 g de nitrato de cobre ($Cu(NO_3)_2 \cdot 2.5 H_2O$) y 9.37 g de nitrato de aluminio ($Al(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$) disueltos en 90 mL de agua desionizada. A esta disolución se agregaron 100 mL de carbonato de sodio 0.5M. El gel verde formado fue calentado a $40^\circ C$ en un horno de microondas (90W, 250 psi) por 5 minutos. Posteriormente, se lavó 5 veces con agua desionizada y se secó en una estufa a $120^\circ C$ durante 18 horas. El sólido obtenido es de color verde y fue calcinado a $540^\circ C$ por 6 horas, obteniéndose 7 g de un sólido negro estable al aire. Los sólidos fueron caracterizados por difracción de rayos X, infrarrojo, y microscopía electrónica de barrido. (González-Olvera et al., 2016).

Procedimiento general para la síntesis de los 1,2,3-triazoles derivados de 2-etinil anilina/2-etinil piridina

A una mezcla del derivado halogenado (1 mmol), alquino a/b (1.2 mmol), azida de sodio (1.2 mmol), ascorbato de sodio (10% mmol) y catalizador (50 mg), se le agregó una mezcla de etanol-agua (2:1 v/v). Lo anterior se llevó a cabo, en un tubo para microondas provisto de una barra magnética. La mezcla de reacción se calentó por microondas a 100 °C durante 30 minutos. Posteriormente se eliminó el disolvente bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener los productos deseados.

Resultados y discusión

Los materiales preparados se caracterizaron por difracción de rayos X, Fisisorción de N₂, infrarrojo y microscopía electrónica. Los parámetros obtenidos por rayos X se muestran en la figura 2. La HDL muestra reflexiones Cu-Al asociadas con una estructura cristalina cuyos planos son: (1 1 0), (0 0 2), (1 1 1), (1 1 2), (0 2 0), (1 0 1) y (1 1 3) (Figura 1, línea negra). El material calcinado presenta una estructura de óxidos mixtos con planos de reflexión en (110), (111), (202), (022), (113), (311) y (220) (Figura 1, línea verde). Estos planos de reflexión corresponden a los reportados previamente en la literatura (Britto y Kamath 2009).

La adsorción de N₂ (BET) fue utilizada para cuantificar el área superficial, tamaño y volumen de poro (Tabla 1). Se encontró que el HDL posee una mayor área superficial y menor tamaño de poro que el correspondiente óxido mixto.

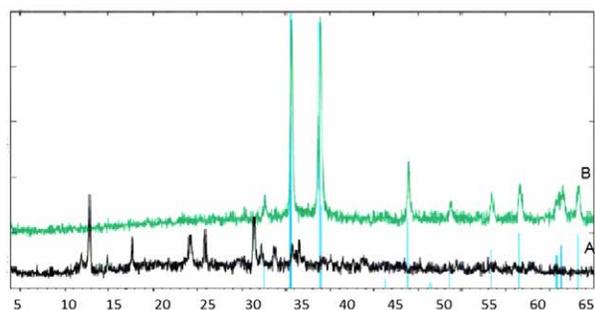


Figura 1. Difracción de rayos X para HDL (línea negra) y su óxido mixto (línea verde).

Tabla 1. Propiedades de los materiales obtenidos por adsorción-desorción de N₂.

| Ensayo | Parámetro | HDL | Óxido Mixto |
|--------|---|------|-------------|
| 1 | SBET (m ² ·g ⁻¹) | 74 | 63 |
| 2 | Volumen del poro (cm ³ ·g ⁻¹) | 0.44 | 0.42 |
| 3 | Tamaño del poro (Å) | 161 | 174 |

En el espectro de infrarrojo (Figura 2) se observan para ambas materiales bandas entre 500-800 cm⁻¹ que corresponden a la vibración de enlaces metal-oxígeno. La ausencia de las bandas en 1321 y 1397 cm⁻¹ (CO₃²⁻) en el espectro del óxido mixto confirma que el proceso de calcinación tuvo éxito. La presencia de H₂O en la HDL se demuestra por la banda de 3200 cm⁻¹ (O-H).

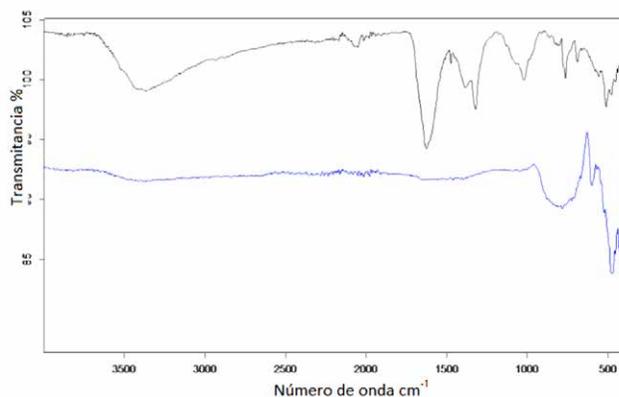
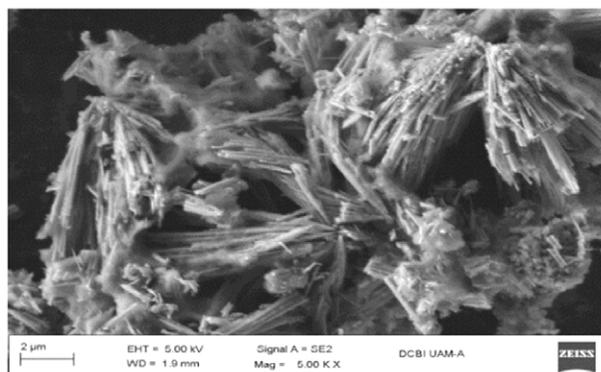


Figura 2. Espectro de infrarrojo para HDL (línea negra) y óxido mixto (línea azul).

Las imágenes obtenidas por microscopía electrónica de barrido muestran estructuras tipo hojuelas para el HDL y aglomerados para el óxido mixto (Figura 3a y 3b).

a)



b)

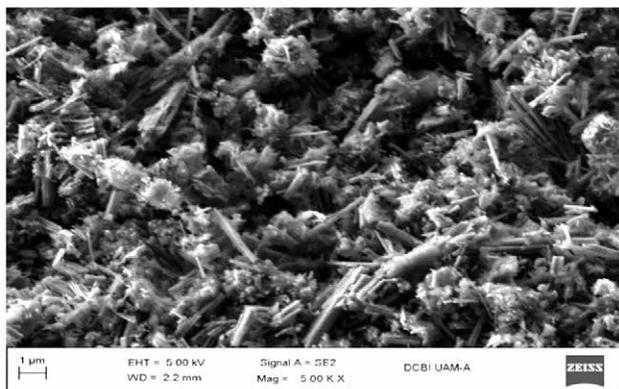


Figura 3. Imágenes obtenidas por microscopía electrónica: a) HDL y b) óxido mixto.

Una vez sintetizados y caracterizados el HDL y su óxido mixto, nuestro trabajo se centró en la utilizar al óxido mixto Cu/Al como catalizador de la reacción CuAAC para la formación de los derivados alquino-azida **1-3** (Tabla 2, Figura 4).

Tabla 2. Reacción de cicloadición



| Ensayo | Producto | Rendimiento ^a |
|--------|----------|--------------------------|
| 1 | 1 | 80 |
| 2 | 2 | 72 |
| 3 | 3 | 75 |

^aRendimiento obtenido después de purificar en columna cromatográfica.

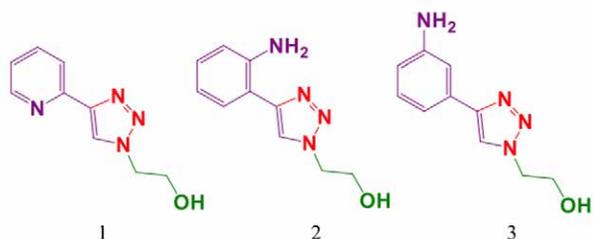


Figura 4. Compuestos **1 a 3**.

Posteriormente, los compuestos fueron caracterizados por RMN ¹H y ¹³C (Figuras 5-7).

Compuesto 1: sólido blanco cristalino, ¹H RMN (400.13 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 8.51 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.81 – 7.73 (m, 1H), 7.23 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.60 – 4.53 (m, 2H), 4.15 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.79 (s, 1H). ¹³C NMR (125.77 MHz, CDCl₃): δ= 149.55, 148.66, 147.42, 136.62, 122.83, 122.39, 119.86, 60.71, 52.41. Rendimiento: 75%

Compuesto 2: sólido blanco cristalino, ¹H RMN (400.13 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm)= 8.31 (s, 1H), 7.12 – 7.01 (m, 2H), 6.93 (ddd, J = 7.6, 1.6, 1.0 Hz, 1H), 6.51 (ddd, J = 8.0, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.05 (s, 1H), 4.43 – 4.37 (m, 2H), 3.80 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.52 (s, 1H). ¹³C NMR (125.77 MHz, DMSO-d₆): δ= 172.64, 133.78, 130.20, 129.34, 128.44. Rendimiento: 70%

Compuesto 3: sólido blanco cristalino, ¹H RMN (400.13 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 7.85 (s, 1H), 7.32 (ddd, J = 7.7, 1.6, 0.4 Hz, 1H), 7.12 (ddd, J = 8.1, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 6.80 – 6.68 (m, 2H), 5.40 (s, 2H), 4.54 – 4.47 (m, 2H), 4.11 – 4.04 (m, 2H), 2.66 (s, 1H). ¹³C NMR (125.77 MHz, CDCl₃): δ= 144.95, 129.07, 127.80, 121.09, 117.53, 116.80, 61.21, 52.60. Rendimiento: 73%

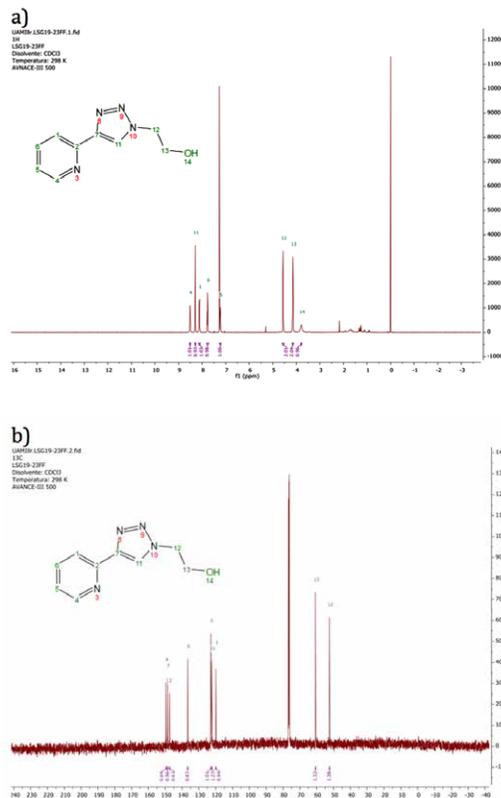


Figura 5. Espectros de RMN ¹H (a) y ¹³C (b) del compuesto **1**.

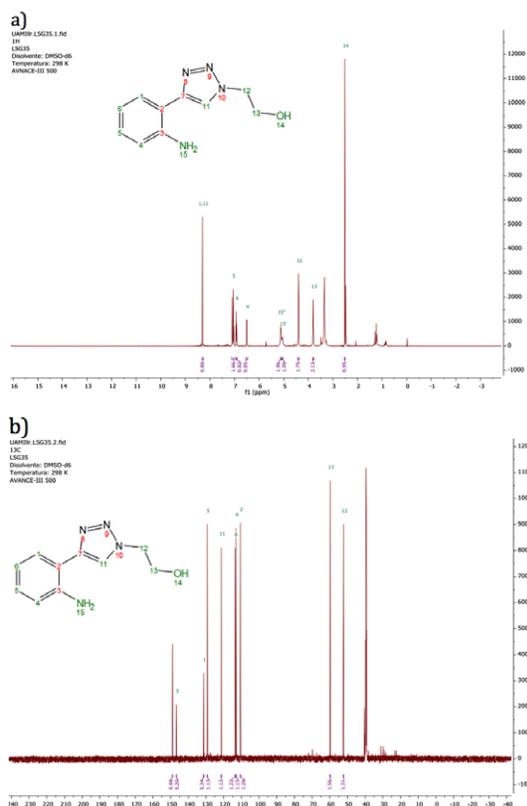


Figura 6. Espectros de RMN ^1H (a) y ^{13}C (b) del compuesto 2.

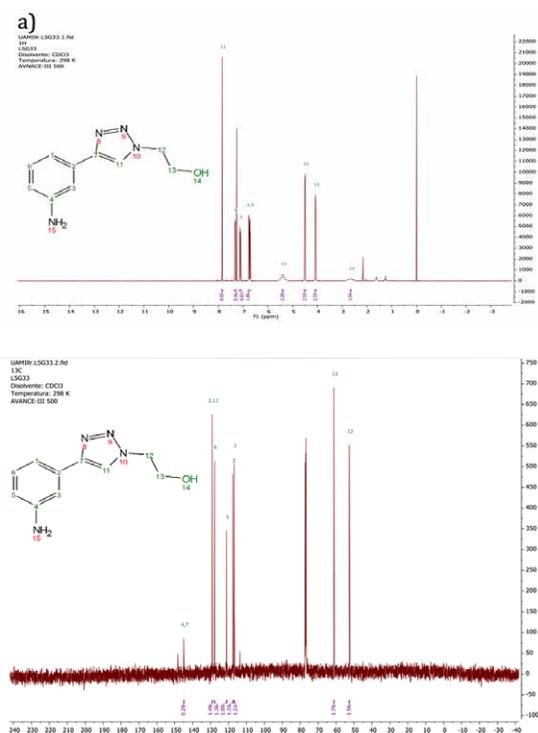


Figura 7. Espectros de RMN ^1H (a) y ^{13}C (b) del compuesto 3.

Conclusiones

Fue posible la síntesis de una serie de derivados de 1,2,3-triazoles a través de la reacción CuAAC en presencia de óxido mixto Cu/Al con calentamiento por microondas. El uso de óxidos mixtos como catalizadores, aunado al método de calentamiento, permiten la recuperación y reutilización del catalizador en tiempos de reacción muy cortos, dando una gran accesibilidad para la síntesis de ligantes multidentados con buenos rendimientos. Estos derivados poseen características estructurales y electrónicas interesantes que los hacen candidatos idóneos para ser evaluados como ligantes quelatantes de metales de transición.

Agradecimientos

Al proyecto No. 116061 de Ciencia Básica-2016 del CONACyT.

Referencias

- Baskaran T., Christopher J., Sakthivel A. (2015). Progress on layered hydrotalcite (HT) materials as potential support and catalytic materials. *RSC Adv.*, 5: 98853-98875.
- Britto S., Kamath P. V. (2009). Thermal, solution and reductive decomposition of Cu-Al layered double hydroxides into oxide products. *J. Solid State Chem.*, 182: 1193-1199.
- Connell T. U., White J. M., Smith T. A., Donnelly P. S., (2016). Luminescent iridium (III) cyclometalated complexes with 1,2,3-triazole "click" ligands. *Inorg. Chem.*, 55(6): 2776-2790.
- González-Olvera R., Urquiza-Castro C. I., Negrón-Silva G. E., Ángeles-Beltrán D., Lomas-Romero L., Gutiérrez-Carrillo A., Lara V. H., Santillán, R. Morales-Serna. J. A. (2016). Cu-Al mixed oxide catalysts for the azide-alkyne 1,3-cycloaddition in ethanol-water. *RSC Adv.*, 6: 63660-63666.
- Haldón, E., Nicasio, M. C., Pérez, P. J., (2015). Copper-catalyzed azide-alkyne cycloadditions (CuAAC): an update. *Org. Biomol. Chem.*, 13: 9528-9550.
- Hassan S., Müller T. (2015). Multicomponent Syntheses based upon Copper-Catalyzed Alkyne-Azide Cycloaddition. *Adv. Synth. Catal.*, 357(4): 617-666.
- Huisgen, R. (1963). Kinetics and Mechanism of 1,3-Dipolar Cycloadditions. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2(11): 633-645.

Liang, L., Astruc, D., (2011). The copper(I)- catalized alkyne-azide cycloaddition (CuAAC) “click” reaction and its applications. An overview. *Coord. Chem. Rev.* 255(23-24): 2933-2945.

Ma, Q., Qi, S., He, X., Tang, Y., Lu, G., (2017). 1,2,3-Triazole derivatives as corrosion inhibitors for mild steel in acidic medium: Experimental and computational chemistry studies. *Corr. Sci.*, 129: 91-101.

Savanur, H. M., Naik, K. N., Ganapathi, S. M., Kim, K. M., Kalkhambkar, R. G., (2018). Click chemistry inspired design, synthesis and molecular docking studies of coumarin, quinolinone linked 1,2,3-triazoles as promising anti-microbial agents. *Chem. Select.*, 3(19): 5296-5303.

Struthers H., Mindt T. L., Schibli R., (2010). Metal chelating system using the copper(I) catalyzed azide-alkyne cycloaddition. *Dalton Trans*, 39: 675-696

Rostovtsev V. V., Green L. G., Fokin V. V., Sharpless K. B. (2002). A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective “Ligation” of Azides and Terminal Alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 41: 2596–2599.