

# Síntesis de triazoles utilizando hidroxibenzaldehídos comerciales catalizados por LDH Cu/Al

Velázquez Vargas Denisse, Cortezano Arellano Omar, Ángeles Beltrán Deyanira, Negrón Silva Guillermo Enrique\*

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

\*Autor para correspondencia: gns@correo.azc.uam.mx

## Recibido:

3/junio/2018

## Aceptado:

20/julio/2018

## Palabras clave:

Triazoles,  
Hidroxi-Benzaldehídos,  
LDH Cu/Al

## Keywords:

Triazoles,  
Hidroxi-Benzaldehídos,  
LDH Cu/Al

## RESUMEN

La química de compuestos heterocíclicos es una de las ramas más complejas de la química orgánica. Dichos compuestos son de gran interés al estar implicados en procedimientos sintéticos biológicos e industriales. Los triazoles se han convertido en una importante familia de compuestos dentro de la química orgánica pues forman parte estructural de moléculas orgánicas con una gran variedad de aplicaciones en química medicinal. En el presente trabajo, se reporta una síntesis rápida y eficiente de triazoles, a partir de una reacción multicomponente catalizada por un hidróxido doble laminar (LDH) Cu/Al seco y calcinado, a partir de hidroxialdehídos comercialmente disponibles. El material se evaluó en sus dos versiones y arrojó rendimientos similares lo cual hace atractivo el uso directo de LDH Cu/Al seco al evitar el proceso de calcinación y todos los factores que involucran en ella.

## ABSTRACT

The chemistry of heterocyclic compounds is one of the most complex branches of organic chemistry. These compounds are of great interest to be involved in synthetic biological and industrial procedures. Triazoles have become an important family of compounds within organic chemistry as they form a structural part of organic molecules, with a wide variety of applications in medicinal chemistry. In the present work, a rapid and efficient synthesis of triazoles is reported, from a multicomponent reaction catalyzed by a dry and calcined double laminar hydroxide (LDH) Cu / Al, from commercially available hydroxy aldehydes. The material was evaluated in its two versions and yielded similar performances, which makes attractive the direct use of dry LDH Cu / Al to avoid the calcination process and all the factors that involve it.

## Introducción

En años recientes las reacciones multicomponentes (MCRs) han tenido un crecimiento importante tanto en la química medicinal como en la química orgánica, al ser considerada una herramienta de gran utilidad para llevar a cabo procedimientos sintéticos de moléculas complejas, en una simple etapa experimental de reacción, con elevada eficiencia, economía atómica, disminución de tiempo y de residuos generados. La utilidad de las MCRs se ha hecho evidente en la síntesis total de algunos productos naturales (Nicolaou et al, 2005). Por definición, una reacción multicomponente (Figura 1) es aquella donde tres o más reactivos se combinan de manera secuencial para dar productos altamente selectivos estando presente todos los átomos involucrados o la mayoría de ellos, en el producto formado (Zhu & Bienaymé, 2010).

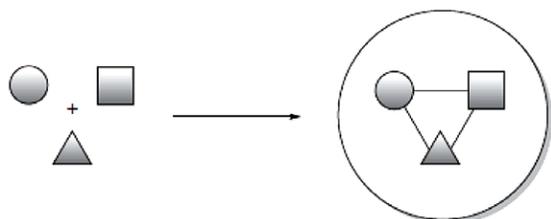


Figura 1. Representación general de una MCRs.

Los triazoles representan un conjunto de compuestos con gran variedad de aplicaciones en Química Medicinal, por ejemplo, el fluconazol **1** es un antifúngico, el tebuconazol **2** exhibe propiedades antimicóticas y es utilizado como plaguicida; así como la ribavirina **3** que se emplea como agente antiviral (Figura 2).

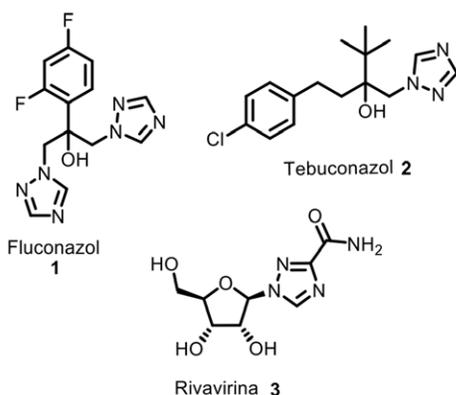


Figura 2. Triazoles con actividad biológica.

En el Laboratorio de Química de Materiales de la UAM-A se han sintetizado previamente algunos compuestos con actividad inhibitoria de la corrosión ácida de aceros,

destacando aquellos con el fragmento triazólico en su estructura (Negrón-Silva et al., 2013) (Figura 3).

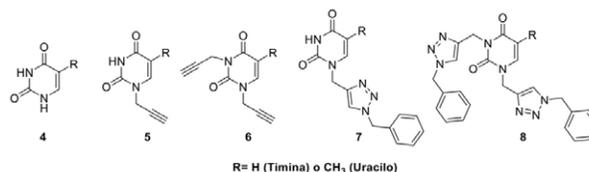


Figura 3. Inhibidores de corrosión.

La cicloadición de Huisgen entre azidas y alquinos es una herramienta poderosa para la síntesis de 1,2,3-triazoles (Padwa, 1984). Algunas estrategias novedosas destacan aquellas catalizadas por cobre (I) con azidas en fase sólida (Meldal, et al., 2002), el uso de sulfato de cobre y ascorbato de sodio (Sharpless et al., 2002) y la cicloadición entre un alquino y una azida orgánica catalizada por rutenio (Fokin et al., 2005). Con base en lo anterior y conociendo la relevancia de los triazoles, surge la necesidad de desarrollar metodologías sintéticas donde se reduzca la contaminación y se utilicen catalizadores que sean lo menos agresivos con el medio ambiente. Los LDHs se perfilan como una excelente alternativa en el campo de la catálisis heterogénea ya que son de gran utilidad para la síntesis orgánica, por su alta eficiencia y por la reutilización de las mismas (Jacobs et al., 2007).

## Metodología

### Síntesis de la HTC Cu/Al

La hidrotalcita o hidróxido doble laminar (LDH) Cu/Al se preparó siguiendo la metodología descrita (Lwin et al. 2001). El LDH Cu/Al seco se calcinó a 540 °C por 6 horas en atmósfera de nitrógeno.

### Síntesis de Triazoles

#### Metódo general para la propargilación

En un matraz de 50 mL se disolvió el hidroxibenzaldehído aromático (1 mmol) en 10 mL de DMF seguido de la adición de  $K_2CO_3$  (1.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 10 minutos, posteriormente se agregó el bromuro de propargilo (1.1 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 12 h. Finalmente, se adicionó  $H_2O$  (10 mL), se realizaron extracciones con AcOEt (3 X 10 mL), la fase orgánica se secó con  $Na_2SO_4$ , se filtró y se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó en cromatografía en columna utilizando como eluyente Hex-AcOEt (4:1) (Esquema 1).



Esquema 1

### Procedimiento one-pot para la MCRs

En un tubo para microondas equipado con un tapón y agitador magnético, se disolvió el propargilo aromático (1 mmol),  $\text{NaN}_3$  (1.1 mmol), HTC Cu/Al (20% wt), ascorbato de sodio (20% wt) y BzCl (1.1 mmol) en 3 mL de una mezcla EtOH- $\text{H}_2\text{O}$  (3:1). La mezcla de reacción se colocó por 10 minutos a 30 W y  $80^\circ\text{C}$  en un reactor de microondas CEM Labmate®. Posteriormente, se centrifugó por 10 minutos a 2500 rpm, la fase orgánica se filtró, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evaporó bajo presión reducida. El crudo de reacción se purificó en cromatografía en columna utilizando como eluyente HexAcOEt (2:1) (Esquema 2).



Esquema 2

## Resultados y discusión

El LDH Cu/Al seco y calcinado (óxido mixto), se caracterizaron por difracción de rayos X en un difractómetro Philips X'Pert Cu  $\text{K}\alpha$ . En el difractograma de la figura 4 se observan los picos de los planos (1 1 0), (0 0 2), (1 1 1), (1 1 2), (0 2 0), (1 0 1) y (1 1 3), los cuales coinciden con los de la malaquita  $\text{Cu}_2\text{CO}_3(\text{OH})_2$  (Cartas cristalográficas 00-001-0959 y 00-002-0806).

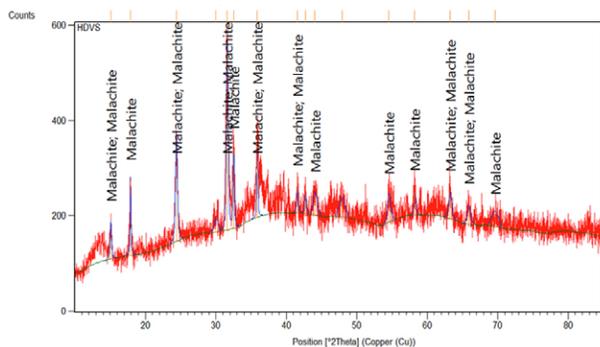


Figura 4. Difractograma de la LDH Cu/Al seco.  
 El difractograma de la figura 5, corresponde al óxido

mixto (LDH Cu/Al calcinada), donde se observan los planos (110), (111), (202), (022), (113), (311), y (220) característicos del  $\text{CuO}$  monoclinico (carta cristalográfica 01-074-1021). (González-Olvera, et al. 2016).

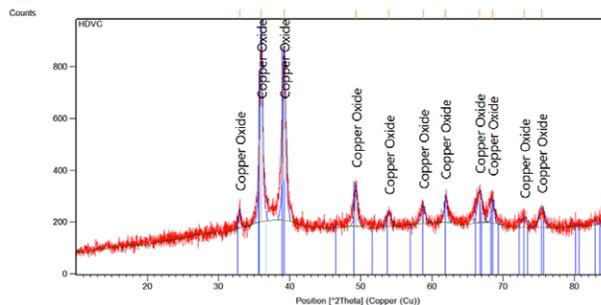


Figura 5. Difractograma de la LDH Cu/Al calcinada.

Tanto el LDH Cu/Al seco como el calcinado, fueron analizadas por microscopía electrónica de barrido en un microscopio Zeiss Supra 55VP. Ambos sólidos están compuestos de cristales alargados en forma de racimos (Figuras 6 y 7).

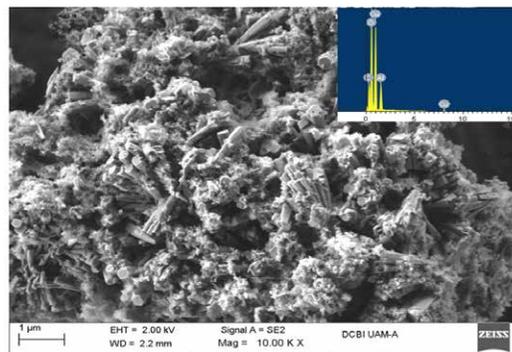


Figura 6. Micrografía y espectro de emisión del LDH Cu/Al seco.

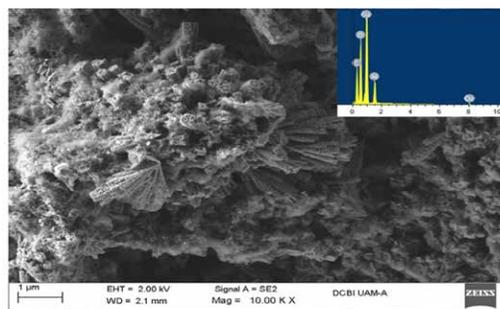


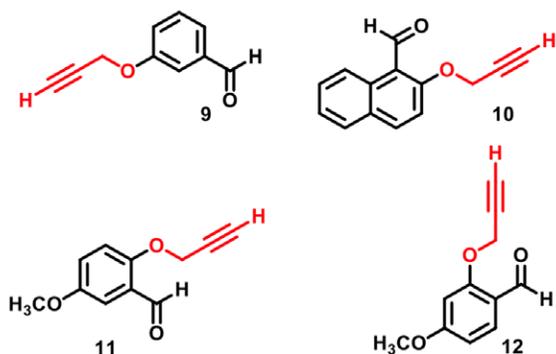
Figura 7 Micrografía y espectro de emisión del LDH Cu/Al calcinado.

La composición de ambos materiales obtenida por EDS, se muestra en la tabla 1, lo cual es evidencia de la presencia de Cu en los materiales seco y calcinado, con una variación de un 4.61%.

**Tabla 1.** Composición de los LDH Cu/Al seco y calcinado.

Elemento	Seco Wt%	Calcinado Wt%
C K	18.40	25.03
O K	35.21	24.98
Al K	6.33	5.39
Cu L	40.07	44.61
Total	100.00	100

Una vez optimizadas las condiciones de reacción para la propargilación, se sintetizaron cuatro derivados empleando hidroxialdehídos aromáticos comerciales de bajo costo. Los rendimientos químicos oscilan entre 75 y 90% (Figura 8).



**Figura 8.** Aldehídos propargilados.

Después se procedió a la síntesis de triazoles a través de una reacción multicomponente y para ello se tuvieron que encontrar las condiciones ideales para llevar a cabo dicha reacción. En la tabla 2 se muestran los ensayos realizados.

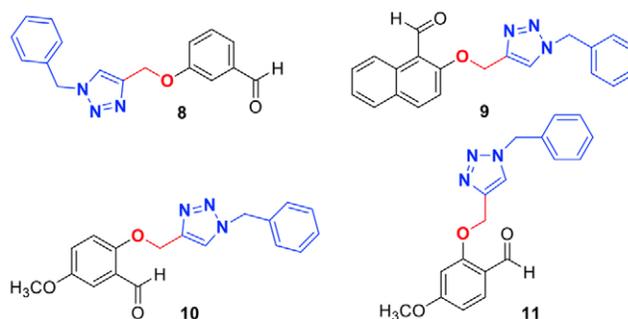


**Esquema 3.** Síntesis de triazoles asistida por microondas y catalizada por LDH Cu/Al.

**Tabla 2.** Resultados de los ensayos de reacción.

Ensayo	HTC Cu/Al (% wt)	Ascorbato de sodio (% wt)	tiempo (min)	Rendimiento (%)
1	20 (seca)	0	10	20
2	20 (seca)	0	20	40
3	20 (seca)	0	30	60
4	20 (seca)	0	50	70
5	20 (seca)	20	10	70
6	20 (calcinada)	0	10	40
7	20 (calcinada)	0	20	60
8	20 (calcinada)	0	30	70
9	20 (calcinada)	20	10	65

Como se observa en la tabla anterior, las mejores condiciones fueron cuando se ocupó el ascorbato de sodio al 20% en peso disminuyendo drásticamente el tiempo de reacción y utilizando LDH Cu/Al seco como catalizador (Ensayo 5). Un resultado similar se obtuvo cuando el LDH se empleó calcinado (Ensayo 9). En la figura 9 se muestran los triazoles que hasta ahora se han logrado sintetizar bajo este protocolo optimizado.



**Figura 9.** Triazoles obtenidos.

## Conclusiones

Se logró sintetizar triazoles con fragmentos aromáticos de forma rápida y eficiente, a partir de productos de partida comerciales al aplicar una metodología asistida por microondas. La reacción multicomponente se catalizó con LDH Cu/Al seco y calcinado, ambos materiales se evaluaron y se encontraron rendimientos similares por lo que, al utilizar el material seco, se ahorraría tiempo, energía, gas y demás factores que involucran el proceso de calcinación.

## Agradecimientos

Agradecemos las facilidades brindadas por parte de la UAM-Azcapotzalco, al Laboratorio de Difracción de Rayos X y al Laboratorio Divisional de Microscopia para el desarrollo de este proyecto, así como el apoyo brindado por PRODEP con el folio UAM-PTC-574.

## Referencias

Fokin, V. V., Zhang, L., Xue, P., Sun, H. H. Y., Williams, I. D., Sharpless, K. B., Jia, G. (2005). Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Alkynes and Organic Azides. *J. Am. Chem. Soc.*, 127: 15998-15999.

González-Olvera, R, C. I. Urquiza-Castro, G. E. Negrón-Silva, D. Ángeles-Beltrán, L. Lomas-Romero, A. Gutiérrez-Carrillo, V. H. Lara, R. Santillan, J. A. Morales-Serna. (2016) Cu-Al mixed oxide catalysts for the azide-alkyne 1,3-cycloaddition in ethanol-water. *RSC Advances*, 6: 63660-63666.

Jacobs, Pierre, A.; Bert F. Sels & Dirk E. De Vos (2001) Hydrotalcite-like anionic clays in catalytic organic reactions, *Catalysis Reviews*, 43: 443-488.

Lwin, Y. E. M.A. Yarmob, Z. Yaakoba, A.B. Mohamada, W.R.W. Dauda (2001), *Mater. Res. Bull.*, 36: 193-198.

Meldal, M., Tornøe, C., Christensen, C. (2002). Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides *J. Org. Chem.*, 67: 3057-3064.

Negrón-Silva, Guillermo E., González-Olvera, R. Deyanira Angeles-Beltrán, Nidia Maldonado-Carmona, Araceli Espinoza-Vázquez, Manuel E. Palomar-Pardavé, Mario A. Romero-Romo and Rosa Santillán. (2013). Synthesis of New 1,2,3-Triazole Derivatives of Uracil and Thymine with Potential Inhibitory Activity against Acidic Corrosion of Steels. *Molecules*, 18: 4613-4627.

Nicolaou KC, Edmonds DJ, Bulger PG (2005) *Angew Chem Int Ed* 45:7134-7186.

Padwa, A. (1984), 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry: 1,3-Dipolar Cycloadditions-Introduction, Survey, Mechanism, vol. 1, Wiley-Interscience, New York, 1-176.

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

Zhu J, Bienaymé H (eds) (2010) *Multicomponent reactions*, 1st edn. Wiley-VCH, Weinheim, pp 1-468.