



UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

FACULTAD DE QUIMICA

“Estudio de la síntesis de 1,2,3-triazoles a partir de la cicloadición entre alquinos y azidas catalizada por sales y complejos de Ag(I)”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO

PRESENTA

ALDO IVÁN ORTEGA ARIZMENDI

Director: Dr. Erick Cuevas Yáñez

Toluca de Lerdo, Estado de México, 22 de Noviembre de 2013



INDICE

INDICE.....	1
ABREVIATURAS.....	3
RESUMEN.....	4
I. ANTECEDENTES.....	6
1.1. Alquinos.....	6
1.2. Azidas.....	7
1.3. La Familia de los Azoles.....	8
1.3.1. Los triazoles.....	9
1.4. Los 1,2,3-triazoles.....	10
1.5. La Cicloadición Alquino-Azida Catalizada por Cobre y la Química “Click.”.....	14
II. OBJETIVOS.....	19
2.1. Objetivo General.....	19
2.2. Objetivos Particulares.....	19
III. HIPÓTESIS.....	21
IV. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	23
V. SECCIÓN EXPERIMENTAL	32
5.1. Reactivos y Equipo.....	32
5.2. Preparación de la bencilazida.....	33
5.3. Procedimiento General para la Obtención de triazoles catalizada por AgCl.....	34
5.4. Procedimiento General para la Obtención de triazoles catalizada por el complejo de plata (44).....	34
5.5. Datos espectroscópicos de los 1,2,3-triazoles obtenidos.....	35
5.5.1. 1-Bencil-4-fenil-1,2,3-triazol.....	35
5.5.2. (1-Bencil-1,2,3-triazol-4-il)-metanol.....	36
5.5.3. Éster metílico del ácido 4-(1-Bencil-1,2,3-triazol-4-ilmetoxi)-benzoico.....	37
5.5.4. 1-Bencil-4-(4-metoxifenoximetil)-1,2,3-triazol.....	38
5.5.5. 1-Bencil-4-(4'-clorofenoximetil)-1,2,3-triazol.....	39
5.5.6. 4-(1-Bencil-1,2,3-triazol-4-ilmetoxi)-benzaldehído.....	40
5.5.7. 1-(4-Nitrofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol.....	41
5.5.8. 1-(2-Nitro-fenil)-4-fenil-1,2,3-triazol.....	42
5.5.9. 4-Fenil-1-{2-[2-(4-fenil-1,2,3-triazol-1-il)-etoxi]-etil}-1,2,3-triazol.....	43
5.5.10. 4- clorofenoximetil -1-{2-[2-(4- clorofenoximetil -1,2,3-triazol-1-il)-etoxi]-etil}-1,2,3-triazol.....	44

VI. CONCLUSIONES.....	46
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	48
VIII. ANEXOS.....	50

ABREVIATURAS

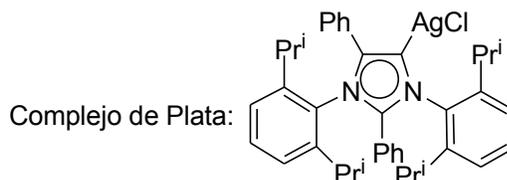
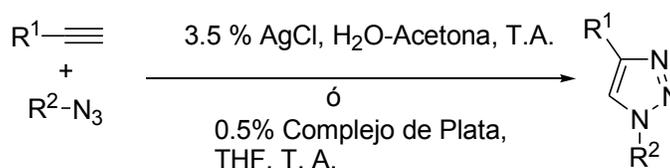
ac	Fase Acuosa
AAC	Cicloadición Alquino-Azida
CuAAC	Cicloadición Alquino Azida catalizada con cobre
δ	Desplazamiento químico
eq	Equivalente
EM	Espectrometría de masas
IR	Espectroscopia de Infrarrojo
rf	factor de retención
G	Gramo
h	Horas
MHz	MegaHertz
mg	Miligramo
mL	Militros
ppm	Partes por millón
p.f	Punto de fusión
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
¹ H-RMN	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
¹³ C-RMN	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
Q	Señal cuádruple
D	Señal doble
s	Señal simple
t	Señal triple
t.a.	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Trimetilsilano
TBAI	Yoduro de tetrabutilamonio

RESUMEN

En el presente trabajo se llevó a cabo la síntesis de 1,2,3-triazoles a través de la cicloadición alquino-azida utilizando como nuevos catalizadores tanto cloruro de plata como un complejo carbénico “anormal” de plata (I). Se encontró que las reacciones de cicloadición ocurren en condiciones ambientales de presión y temperatura de manera similar a las reacciones convencionales ya reportadas que utilizan catalizadores a base de sales de cobre (I).

La reacción de cicloadición alquino-azida catalizada por plata es de interés, ya que la mayor parte de los catalizadores conocidos para llevar a cabo esta reacción son derivados de sales de Cobre (I).

El uso de los catalizadores de plata presenta algunas ventajas como buenos rendimientos, condiciones ambientales de reacción a presión y temperatura, además de que es una reacción regioselectiva que genera exclusivamente 1,2,3-triazoles 1,4-sustituidos; cuando el catalizador es cloruro de plata, las condiciones de reacción son simples, llevándose a cabo en un sistema agua:acetona 3:1, además de que el catalizador se puede recuperar mediante filtración y el aislamiento del producto se realiza mediante una cristalización.



I. Antecedentes

I. ANTECEDENTES

1.1. Alquinos.

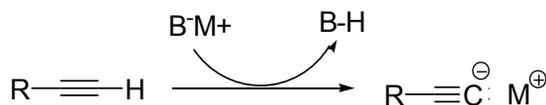
Los alquinos son hidrocarburos insaturados que tienen la fórmula general C_nH_{2n-2} y poseen un grado mayor de insaturación que los alquenos. El triple enlace carbono-carbono se compone de un enlace σ fuerte y dos enlaces π débiles. La energía de enlace es de 196 kcal/mol y la longitud del mismo es de 1.20 Å, la longitud del enlace carbono-hidrógeno (sp-s) es también pequeña de 1.06 Å.¹, en comparación con un alcano o alqueno que es 1.09 Å y 1.10 Å.

Los puntos de ebullición, los de fusión y los pesos específicos de los alquinos sencillos suelen ser ligeramente superiores a los de los alcanos y alquenos con el mismo esqueleto de carbono. Los alquinos, debido al triple enlace que les caracteriza, son moléculas compactas en forma de varilla o cilindro, por lo tanto pueden colocarse unas junto a otras tanto en fases sólida como líquida, lo que origina atracciones de van der Waals fuertes entre ellas.

Los alquinos tienen poca polaridad y son insolubles en agua, pero son completamente solubles en disolventes poco polares tales como éter, benceno y tetracloruro de carbono.

El acetileno es menos ácido que el agua, pero más ácido que el amoníaco. La explicación del aumento de acidez del acetileno y los demás alquinos en relación con los demás hidrocarburos, se basa en la teoría de la hibridación, pues cuanto mayor es el carácter s y menor el carácter p de un orbital atómico del carbono híbrido sp^n , mayor será la electronegatividad relativa del orbital híbrido del carbono. Si los electrones de un enlace C-H están más sujetos por el núcleo del carbono, el hidrógeno se pierde más fácilmente en forma de ión hidrógeno y por tanto, el compuesto es más ácido.

Las reacciones acido-base entre los alquinos y las bases, dan lugar a sales en donde las sales derivadas de alquinos y metales alcalinos o alcalinotérreos son valiosos reactivos químicos (Esquema 1).



Esquema 1. Formación de sales a partir de alquinos y bases inorgánicas.

Los alquinos reaccionan con los iones de los metales pesados (Ag^+ , Cu^+), las sales insolubles (y a veces inestables) precipitan. La formación de tales precipitados es un ensayo cualitativo para los alquinos.

Adicionalmente, la formación de sales con metales de transición es fundamental para comprender el mecanismo de los procesos catalíticos que involucran alquinos y diversas sales de cobre y plata, tal como se discutirá más adelante.

1.2. Azidas.

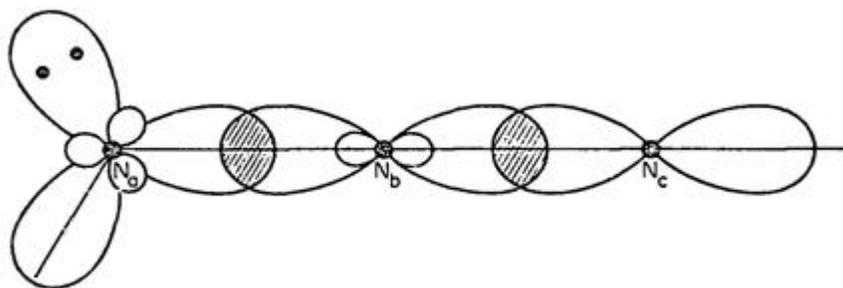
El grupo funcional azida (N_3^-) pertenece a una clase de iones de compuestos inorgánicos que tienen propiedades parecidas a los halógenos, otros miembros de esta familia son el ion cianuro (CN^-), el ion isocianato (NCO^-), el ion tiocianato (SCN^-) e isotiocianato (NCS^-) entre otros. Por esta razón, estos iones y los compuestos inorgánicos y orgánicos correspondientes se hacen llamar pseudohalógenos.²

Estas similitudes se extienden también hacia los compuestos orgánicos derivados, sobre todo en cuanto a sus propiedades físicas se refieren. Por ejemplo, el punto de ebullición para la etilazida es de 49°C , mientras que para el bromoetano es de 38°C ; de manera análoga, los puntos de ebullición para $n\text{-C}_7\text{H}_{15}\text{N}_3$ y para $n\text{-C}_7\text{H}_{15}\text{Br}$ son 178 y 180°C respectivamente.²

Como los halógenos, el grupo azida es capaz de conjugarse a través de sus electrones no enlazantes y actuar como un grupo donador de electrones, aplicando un efecto positivo (“activante”) de resonancia, el cual es responsable del efecto orientador hacia las posiciones orto y para en reacciones de sustitución electrofílica aromática.

Por otra parte, una diferencia entre halógenos y pseudohalógenos recae en la instauración de éstos ya que su orbital π puede aceptar electrones. Esto los sitúa por encima de los halógenos en la serie espectroquímica.²

La estabilidad relativa que presenta el ion azida así como de las azidas orgánicas se debe en gran medida al enlazamiento que presentan los tres átomos de nitrógeno en este grupo funcional. El átomo central de nitrógeno está unido a los nitrógenos vecinos por dos enlaces sigma, uno localizado Pi y otro deslocalizado Pi (Esquema 2).²



Esquema 2. Distribución de los enlaces a través de los 3 átomos de nitrógenos en el ion azida.

Los 16 electrones de valencia del grupo azida se distribuyen de la siguiente manera: 6 por los tres enlaces sigma; 4 por pares no compartidos de electrones; 2 localizados en enlaces Pi y 4 Pi deslocalizados. Estas características de distribución electrónica hacen que el grupo azida posea 2 híbridos de resonancia que se muestran en el esquema 3 en donde se observa la generación de cargas negativa en los nitrógenos vecinos al nitrógeno central.

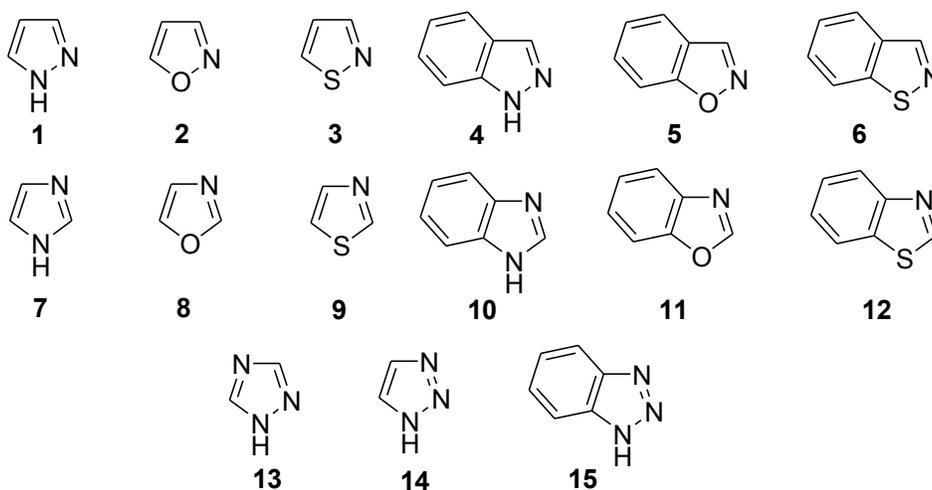


Esquema 3. Formas resonantes para el grupo azida.

A pesar de la estabilidad conferida por la presencia de dos híbridos de resonancia, se sabe que en términos generales las azidas son sensibles al calor, choques mecánicos o exposición a algunos reactivos tales como los ácidos que descomponen a las azidas, liberando nitrógeno molecular a través de reacciones altamente exotérmicas, siendo la generación de nitrógeno la fuerza motriz para este tipo de procesos.

1.3. La Familia de los Azoles.

Los azoles constituyen una clase de compuestos heterocíclicos nitrogenados de cinco miembros que contienen además del nitrógeno base, al menos otro heteroátomo que puede ser nitrógeno, azufre, u oxígeno. Estos compuestos en su mayoría son aromáticos y tienen dos enlaces dobles que se encuentran conjugados con los pares electrónicos no compartidos de un heteroátomo para formar sistemas aromáticos con 6 electrones Pi que están en resonancia. Algunos de los principales azoles conocidos están representados en el esquema 4, de los que se pueden mencionar el pirazol (1) el imidazol (7), el tiazol (9), el bencimidazol (10), así como el 1,2,4-triazol (13) y el 1,2,3-triazol (14).³

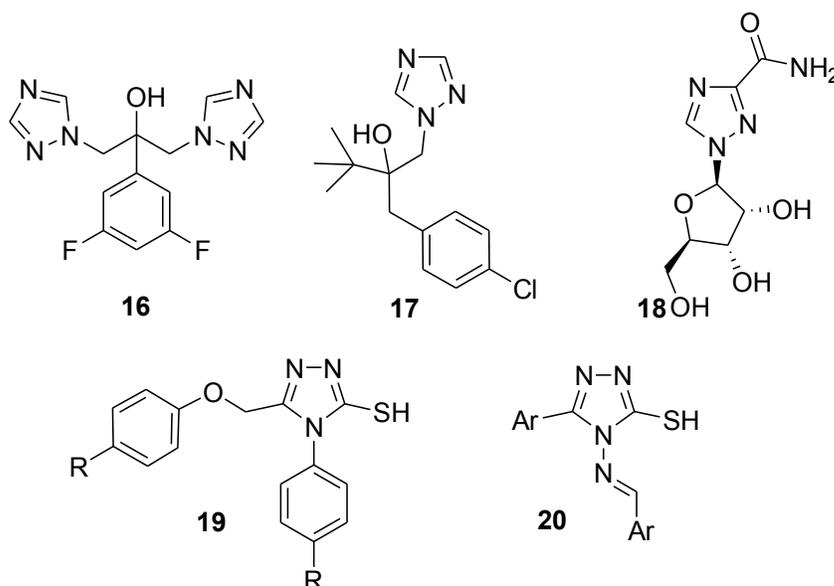


Esquema 4. Principales azoles conocidos.

Normalmente es raro encontrar en la naturaleza compuestos heterocíclicos con múltiples heteroátomos, de los cuales se pueden destacar la histidina y la histamina que poseen un anillo de imidazol en sus estructuras; sin embargo, en química medicinal los azoles son de gran interés ya que forman parte esencial de la estructura de muchos compuestos comerciales con actividad biológica antimicótica, antiparasitaria, antiviral, entre otras.³

1.3.1. Los triazoles.

Particularmente, los triazoles representan un conjunto de compuestos importantes que muestran gran variedad de aplicaciones en Química Medicinal, por ejemplo, el fluconazol (**16**) es un antifúngico,⁴ el tebuconazol (**17**) que exhibe también propiedades antimicóticas y que se utiliza como plaguicida;⁵ así como la ribavirina (**18**) que se emplea como agente antiviral (Esquema 5).⁶ Adicionalmente, se han desarrollado en la actualidad nuevos compuestos tales como la molécula **19** que es un anticonvulsivo,⁷ mientras que la molécula **20** tiene actividad antimicrobiana.⁸

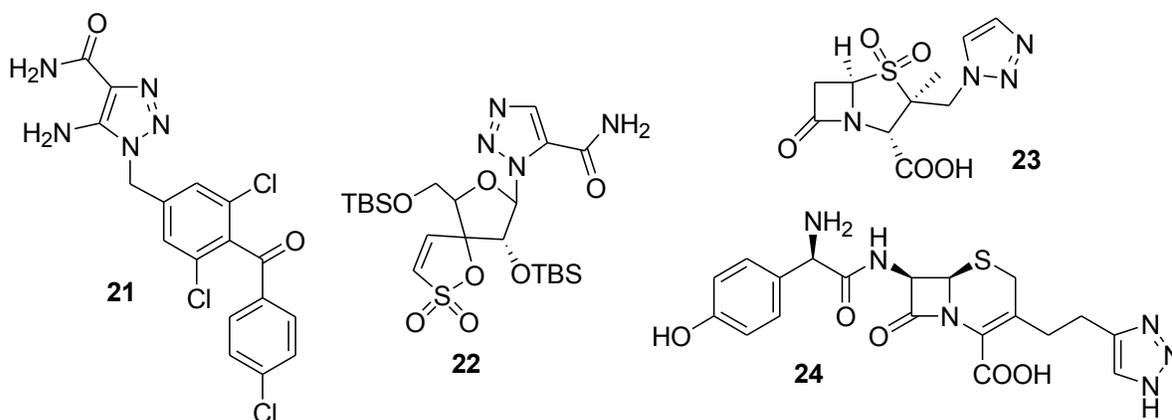


Esquema 5. 1,2,4-triazoles con actividad biológica.

Es importante resaltar que los ejemplos de triazoles medicinales corresponden en una gran mayoría a 1,2,4-triazoles, mientras que los 1,2,3-triazoles representan una minoría de compuestos debido fundamentalmente a los escasos métodos que han existido para esta clase de núcleos. Sin embargo, en los últimos años ha resurgido el interés por los 1,2,3-triazoles como consecuencia del descubrimiento y desarrollo de la reacción de cicloadición alquino-azida catalizada por cobre la cual ha incrementado el número de aplicaciones en diversos campos, especialmente en Química Medicinal para la generación de nuevas colecciones de compuestos.

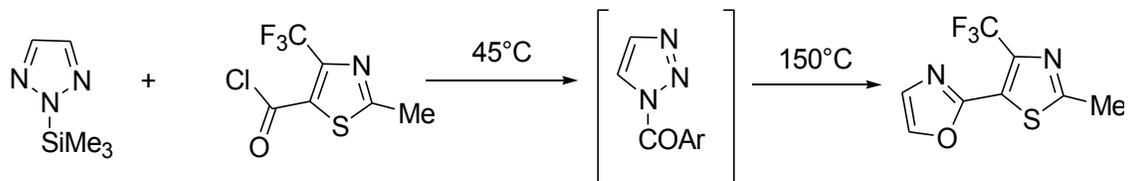
1.4. Los 1,2,3-triazoles.

Hay muy pocas moléculas que contienen 1,2,3-triazol en el mercado o que están en la última fase de ensayos clínicos. Algunos productos farmacéuticos potenciales basados en 1,2,3-triazoles incluyen el compuesto contra el cáncer carboxiamidotriazol **21** (CAI), el inhibidor de la transcriptasa inversa derivado de ter-butildimetilsililspiroaminoxatoleidóxico **22** (conocido como TSAO), el antibiótico β -Lactámico Tazobactam **23**, y la cefalosporina cefatrizina **24** (Esquema 6).⁹



Esquema 6. 1,2,3-triazoles con actividad biológica.

El anillo de 1,2,3 - triazol es bastante resistente a la *N*-alquilación en condiciones neutras, sin embargo tanto las acilaciones como las alquilaciones con los correspondientes aniones N^- se producen fácilmente, generando mezclas de productos 1 - y 2 - sustituidos. Los 1-acil 1,2,3-triazoles son compuestos interesantes debido a que se pueden convertir en oxazoles por tratamiento térmico a 150 ° C en sulfolano (Esquema 7).³

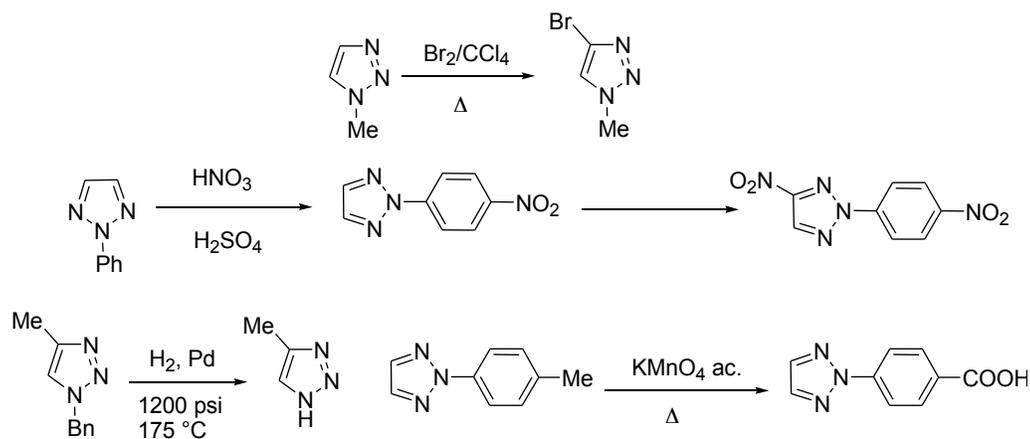


Esquema 7. Síntesis de oxazoles a partir de 1,2,3-triazoles.

El 1,2,3-triazol reacciona con bromo a 50 °C para formar 4,5-dibromo derivados en altos rendimientos, sin embargo, la reactividad de los 1-alquil-1,2,3-triazoles, como el 1-metil-1,2,3-triazol, es inferior y genera los productos monobromados en C-4, requiriendo el uso de catalizadores de hierro.

La baja reactividad del 1,2,3-triazol en reacciones de sustitución electrofílica aromática se observa en la nitración del 2-fenil-1,2,3-triazol, en donde la nitración ocurre primero en el anillo de benceno, y posteriormente, en un segundo proceso de sustitución electrofílica, sobre el anillo heterocíclico.

Adicionalmente, el sistema anular de 1,2,3-triazol es relativamente resistente a la oxidación y reducción, como se observa en el esquema 8.³

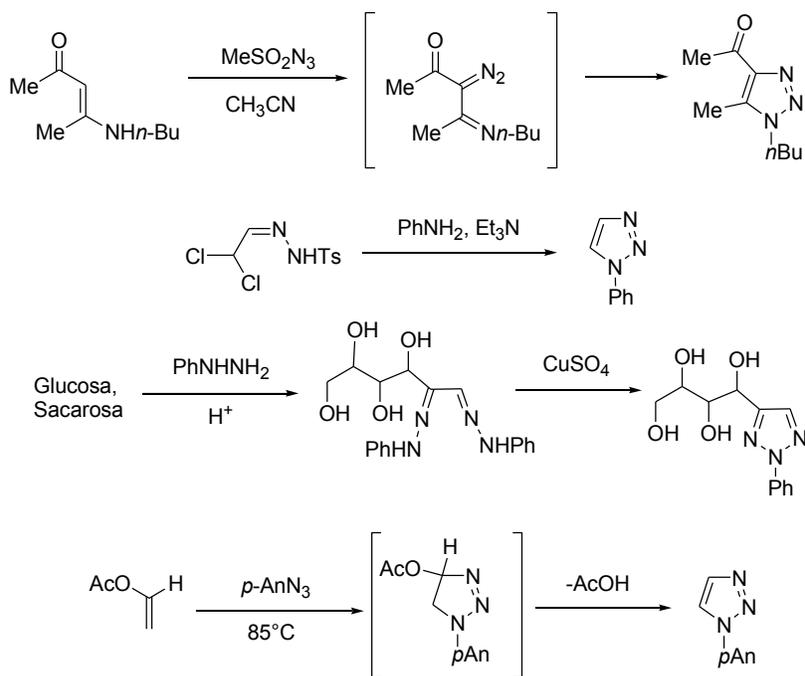


Esquema 8. Reacciones de 1,2,3-triazoles.

Uno de los problemas que habían presentado los 1,2,3-triazoles y que han limitado su desarrollo con fines sintéticos y medicinales es que no existían metodologías de síntesis versátiles y generales para disponer de esta clase de compuestos heterocíclicos.

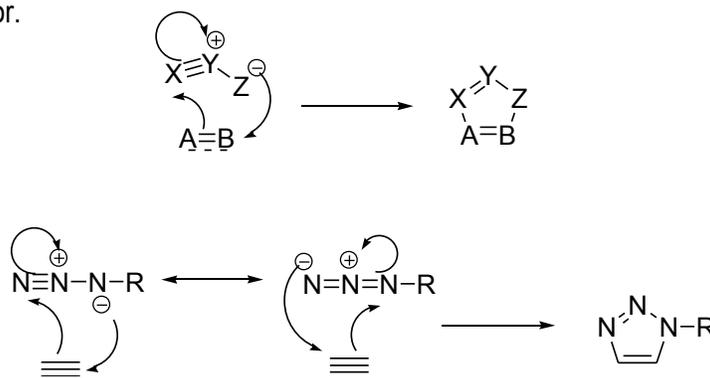
Algunos ejemplos de síntesis de 1,2,3-triazoles implican la reacción de transferencia del grupo diazo de sulfonil azidas a enamino cetonas,¹⁰ la reacción de la tosilhidrazona del dicloroacetaldehído con aminas,¹¹ la condensación de fenilosazonas derivadas de azúcares en presencia de sulfato de cobre,¹² así como la cicloadición entre azidas y alquinos y equivalentes sintéticos como éteres de enol (Esquema 9).¹³

“Estudio de la síntesis de 1,2,3-triazoles a partir de la cicloadición entre Alquinos y Azidas catalizada por sales y complejos de Ag(I)”



Esquema 9. Síntesis de 1,2,3-triazoles.

El proceso de cicloadición entre los alquinos y las azidas fue descubierto por Rolf Huisgen en 1963,¹⁴ y está relacionado químicamente con la reacción de Diels-Alder al ser una reacción pericíclica, es decir, que tiene un estado de transición cíclico. Específicamente, la reacción de Huisgen se clasifica como una cicloadición 1,3-dipolar en donde se forma un nuevo compuesto cíclico a partir de 2 componentes, en este caso, de un alquino y un compuesto 1,3-dipolar (la azida) que es isoelectrónico a un catión alilo dentro de un sistema conjugado de 3 orbitales p en tres átomos distintos; la formación del nuevo compuesto cíclico ocurre al formarse un par de enlaces sigma que unen al alquino y la azida (esquema 10).¹⁵ Muchos autores utilizan el término “cicloadición [2+3]” para referirse a esta reacción, ya que da cuenta del número de átomos involucrados, pero no sigue las recomendaciones de IUPAC,¹⁶ que recomienda el uso del término “(2+3)” en lugar de la terminología anterior.



Esquema 10. Reacción 1,3-dipolar.

En su contexto original, la reacción de Huisgen es un proceso no catalizado favorecido por altas temperaturas (generalmente mayores de 80°C) y controlado por la naturaleza electrónica de los sustituyentes especialmente en el alquino.¹⁷ Debido a lo anterior, esta reacción presenta como desventaja principal una baja regioselectividad, pues generalmente se obtienen mezclas de 1,2,3-triazoles 1,4 y 1,5 disustituídos.¹⁸ Estos inconvenientes hicieron que la reacción de Huisgen tuviera una aplicación más bien limitada y que por mucho tiempo permaneciera poco estudiada, sin embargo, en años recientes el estudio sobre la comprensión y las aplicaciones de la reacción Huisgen se ha revolucionado con la introducción de catalizadores de cobre para este proceso, lo que aumenta la selectividad y la eficacia de la reacción, permitiendo diversas aplicaciones en varios disolventes y condiciones para un importante número de propósitos. Estas características hacen que la cicloadición alquino-azida catalizada por cobre (CuAAC por sus siglas en inglés) en la reacción "Click" sea la más importante conocida hasta el momento.

1.5. La Cicloadición Alquino-Azida Catalizada por Cobre y la Química “Click.”

A pesar de la demanda creciente de nuevas sustancias químicas, de nuevos materiales y moléculas biológicamente activas, los químicos apenas han explorado una pequeña parte del universo de compuestos potencialmente activos. El campo emergente de la Química “Click” (“The ‘Click’ Chemistry,” en inglés), una clasificación recién identificada para un conjunto de reacciones poderosas y selectivas que forman eslabones heteroaromáticos, ofrece una alternativa muy interesante a este problema.¹⁹

La Química “Click” es una filosofía química introducida por K. Barry Sharpless en 2001 y describe una operatoria química a medida para generar sustancias de forma rápida y fiable al unir pequeñas unidades entre sí, la cual se inspira en el hecho de que la naturaleza también genera sustancias al unir pequeñas unidades modulares.¹⁹ En términos generales, se podría formular una noción de la Química “Click” como una subárea de la química sintética que busca y optimiza reacciones que se puedan realizar bajo las condiciones de reacción más simples posibles, empleando reactivos de bajo costo con poco impacto nocivo al ambiente; de gran compatibilidad con la mayoría de los disolventes (agua incluida), que pudieran desarrollarse bajo las condiciones ambientales de presión y temperatura, y cuyos procedimientos de separación y purificación sean los más sencillos posibles,

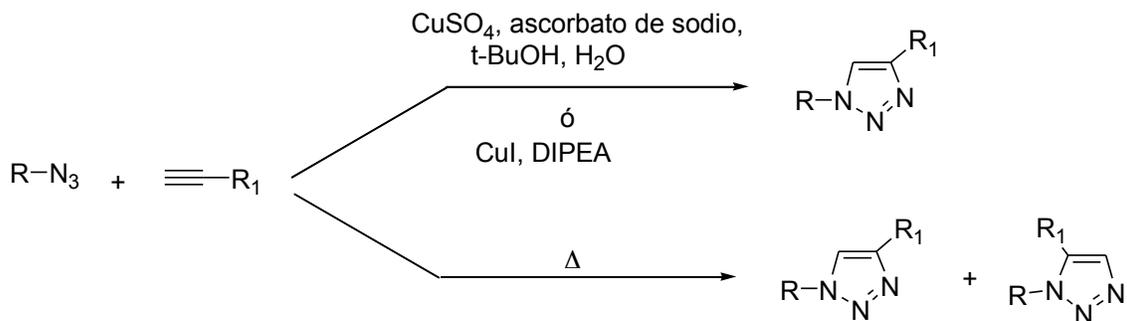
de tal manera que cualquier laboratorio o grupo de trabajo pudiera realizar tales reacciones sin la necesidad de contar con una infraestructura sofisticada.²⁰ La Química “Click” no es una reacción específica, sino que es un concepto que imita la naturaleza.

Adicionalmente, la Química “Click” se encarga de explorar los procesos más eficientes en términos de rendimiento y economía de átomos, que conduzcan a la formación de un solo producto de reacción con la más alta selectividad, el cual debería presentar tolerancia a la mayoría de los grupos funcionales y condiciones de acidez, alcalinidad y temperatura.²¹ El término “Click” hace alusión al sonido onomatopéyico de un chasquido de dedos que indica rapidez y sencillez, pero también sugiere la vinculación simple e inmediata entre dos componentes de naturaleza variada.

El concepto de la Química “Click” ha sido acuñado y desarrollado por Sharpless y colaboradores, quienes han identificado un número de reacciones que cubren los criterios para ser consideradas como reacciones “Click,”²² siendo posiblemente la reacción más poderosa descubierta hasta el momento, una variante de la cicloadición de Huisgen 1,3-dipolar entre azidas y alquinos, catalizada por sales cuprosas para obtener 1,2,3-triazoles.^{23,24} Esta reacción debe su utilidad a la facilidad con la cual las azidas y alquinos pueden ser introducidos a una molécula y su estabilidad relativa bajo una gran variedad de condiciones.

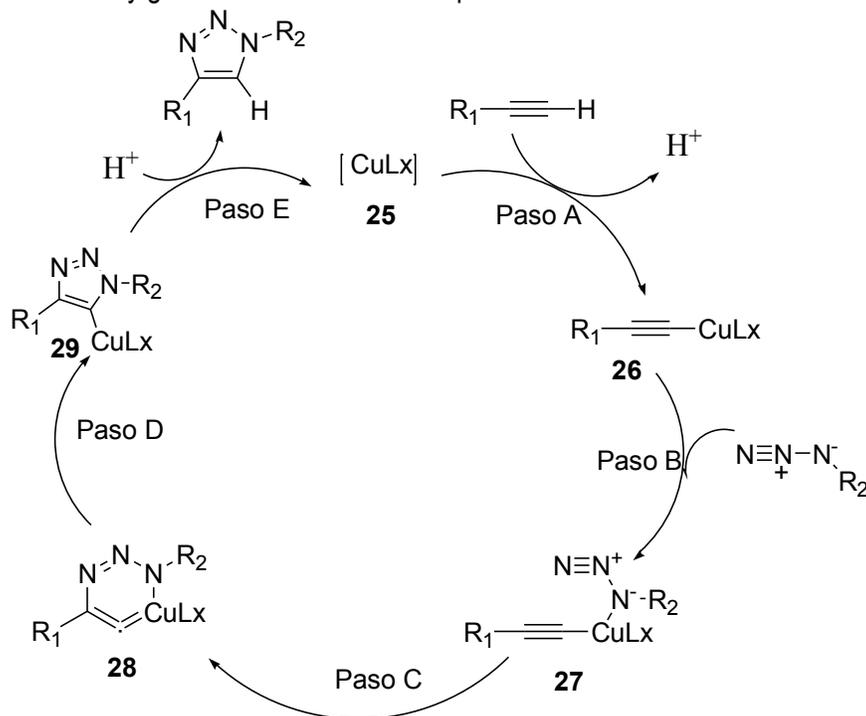
El grupo de las azidas se caracteriza por su rápida preparación y por permitir introducir estructuralmente átomos de nitrógeno con sustituyentes que permiten fácilmente obtener grupos amina; son estables en presencia de agua, oxígeno atmosférico y en diferentes condiciones de síntesis orgánica, y son de carácter dipolarófilo. Las azidas y los alquinos son esencialmente inertes a la mayoría de las condiciones biológicas y orgánicas, incluyendo moléculas biológicas altamente funcionalizadas, el oxígeno molecular, el agua, y la mayoría de condiciones de reacción comunes en síntesis orgánica. Los dos grupos funcionales antes mencionados pueden ser instalados de manera conveniente y permanecen estables a través de transformaciones subsecuentes. De hecho, esta estabilidad cinética de alquinos y azidas es directamente responsable de que su proceso de cicloadición sea lento, el cual generalmente requiere temperaturas elevadas y tiempos de reacción largos.²⁵ Sin embargo, se ha observado que el uso de sales de cobre (I) cataliza esta clase de reacciones, haciendo que los tiempos de reacción sean más cortos y que se puedan efectuar las

reacciones a temperatura ambiente, además de que se puede controlar la regioquímica de la reacción, obteniéndose exclusivamente los regioisómeros sustituidos en las posiciones 1,4, que bajo las condiciones térmicas tradicionales hubieran dado una mezcla de los regioisómeros 1,4 y 1,5 (esquema 11).²⁶



Esquema 11. Cicloadición de Huisgen 1,3-dipolar entre azidas y alquinos bajo condiciones térmicas, y catalizada con sales de Cobre (I).

El probable mecanismo de reacción implica un ciclo catalítico bajo la hipótesis de que un intermediario clave en las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar entre los grupos azida y alquino corresponde al acetiluro de cobre (intermediario **26**, Esquema 12), el cual se adiciona a la azida para formar los intermediarios cíclicos **28** y **29** respectivamente, en donde el triazolato de cobre **29** se protona liberando el catalizador y generando el triazol correspondiente.¹⁹



Esquema 12. Ciclo catalítico de la cicloadición alquino-azida catalizada con sales de Cobre (I).

Actualmente, las reacciones CuAAC se consideran reacciones “click,”²⁷⁻²⁸ y posibilitan el rápido acceso a un enorme número de nuevos derivados y análogos de estructuras que pueden ser sintetizados en medio acuoso, a temperatura ambiente y en condiciones suaves catalizadas con compuestos derivados de cobre (I), esto evidencia un potencial “verde” para el diseño de compuestos preparados a través de diversos protocolos.

De lo anterior se puede deducir que un componente esencial en esta reacción es el catalizador, basado principalmente en una sal de cobre (I). En este sentido, se han propuesto una amplia variedad de compuestos y condiciones de cobre y desarrollado con el fin de optimizar este proceso.²⁷ Adicionalmente, otros grupos de investigación han explorado otros metales como fuentes de catalizadores alternativos, tales como rutenio,²⁹⁻³¹ magnesio (a través reactivos de Grignard)³² y zinc.³³ A pesar de estos ejemplos, el número de informes sobre cicloadición entre alquinos y azidas catalizadas por metales diferentes es aún limitado.

Recientemente, McNulty y sus colaboradores demostraron ciertos complejos de plata con ligantes tipo P,O pueden catalizar las reacciones AAC sin otra clase de aditivos de cobre.³⁴ Estos informes han llevado a nuestro grupo de investigación a iniciar un estudio sobre el efecto de las sales de plata en la Cicloadición Alquino-Azida para obtener 1,2,3-triazoles.

II. OBJETIVOS

II. OBJETIVOS

2.1 Objetivo General:

Efectuar un estudio de síntesis para la obtención de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituídos a partir de azidas y alquinos terminales catalizados por complejos y sales de plata.

2.2 Objetivos Particulares:

- ▣ Preparar en el laboratorio bencil azida como precursor para la síntesis de 1,2,3-triazoles
- ▣ Proponer una ruta de síntesis modelo para la obtención 1-bencil-4-fenil-1H-1,2,3-triazol variando las condiciones de reacción disolvente, cantidad de catalizador, y atmosfera inerte.
- ▣ Preparar 1,2,3-triazoles a partir de la cicloadición alquino-azida catalizada por plata, en presencia de cloruro de plata y complejo del carbeno heterocíclico de plata.

III. HIPOTESIS

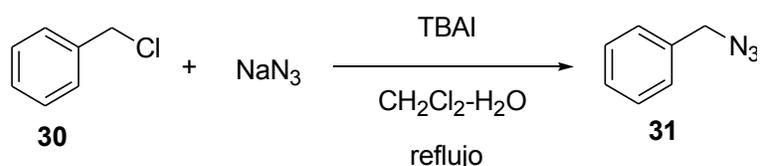
III. HIPOTESIS

Es posible obtener 1,2,3-triazoles 1,4 disustituídos a partir de azidas y alquinos terminales catalizados por complejos y sales de plata.

IV. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

IV. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

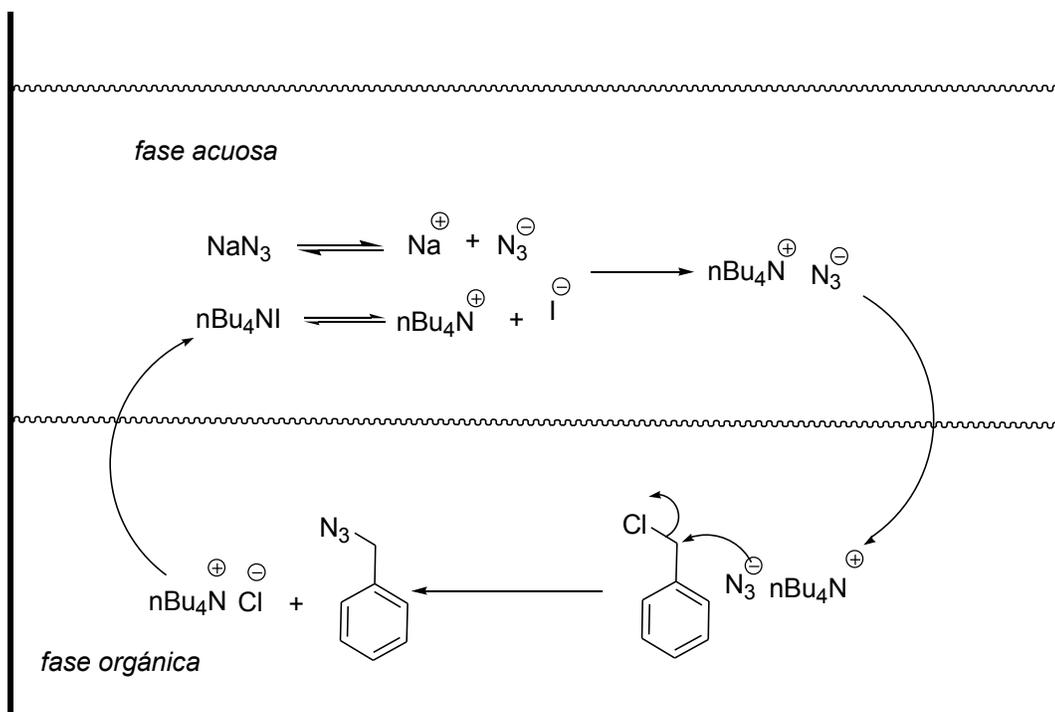
Con base en los objetivos planteados en el presente trabajo, se procedió a sintetizar azidas orgánicas, pues la mayor parte de estos productos químicos no son disponibles de forma comercial, o los métodos de síntesis reportados utilizan condiciones anhidras que implican más operaciones en el laboratorio. De esta manera, se preparó bencilazida (**31**) a partir de cloruro de bencilo (**30**) y azida de sodio, utilizando como catalizador yoduro de tetrabutilamonio (TBAI), y como disolventes, una mezcla de diclorometano y agua, de acuerdo al procedimiento reportado por González López (esquema 13).³⁵



Esquema 13. Obtención de bencilazida **31**.

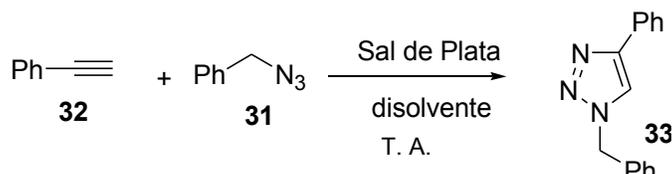
La bencilazida **31** resultó ser un líquido viscoso con un ligero color amarillento, con una polaridad similar al cloruro de bencilo, sin embargo, es posible distinguir la bencilazida de su materia prima por el conjunto de señales espectroscópicas observadas; en el espectro de infrarrojo se observa una banda de absorción de 2098 cm⁻¹ la cual indica la presencia del grupo azida en el compuesto, por otra parte, en el espectro de ¹H-RMN se observa una señal simple en 4.31 ppm que integra para los dos hidrógenos del metileno y se observa además señal múltiple en 7.38 ppm que integra para los cinco hidrógenos del grupo aromático.

El uso de condiciones de transferencia de fase ha permitido realizar la reacción de sustitución S_N2 en ausencia de atmósferas inertes y disolventes anhidros debido a que uno de los disolventes es el agua, con lo cual el procedimiento se hace más económico y ambientalmente más sustentable, además de que evitan pasos de purificación de disolventes. Como lo había establecido previamente González López,³⁵ para que este proceso funcione, es necesario adicionar el catalizador de transferencia de fase, que en el caso fue el yoduro de tetrabutilamonio (TBAI), el cual, al ser soluble en agua, tiene la capacidad de formar la azida de tetrabutilamonio que se traslada a la fase orgánica para promover la sustitución nucleofílica del cloro en el cloruro de bencilo (esquema 14).



Esquema 14. Mecanismo de transferencia de fases en la obtención de benzilazida **31**.

Una vez obtenida la benzilazida, se llevaron a cabo estudios iniciales de cicloadición entre fenilacetileno (**32**) y benzilazida (**31**) en presencia de cantidades catalíticas de diversas sales de plata (Esquema 1). De manera similar a lo reportado por McNulty y colaboradores,³⁴ se detectaron sólo materiales de partida utilizando nitrato de plata como catalizador. Sin embargo, en presencia de cantidades catalíticas de cloruro de plata, la reacción generó 1-bencil-4-fenil-1,2,3-triazol (**33**) como producto único de reacción (esquema 15).



Esquema 15. Obtención del triazol **33**.

Este hecho ha motivado un estudio sobre el papel de la relación de disolvente y catalizador en este proceso. Los resultados, resumidos en la Tabla 1, indican que una mezcla 3:1 de acetona-H₂O

ofrece los mejores rendimientos en comparación con otros disolventes polares y apolares. Además, se llevaron a cabo reacciones entre el alquino **32** y la azida **31** con diferentes concentraciones de catalizador. Aunque el cloruro de plata es eficaz como catalizador hasta una concentración de 1% mol, se obtuvieron los mejores resultados utilizando una concentración 3.5% molar de catalizador, generando el triazol **33** en el rendimiento más alto (64%) y con el tiempo de reacción más corto (24 h, Tabla 1).

Tabla 1. Síntesis del triazol **33** catalizado por sales de plata.

Ejemplo	Sal de Plata	Relación de Catalizador (% mol)	Disolvente	Tiempo de Reacción (h)	% Rendimiento
1	AgNO ₃	1	H ₂ O	48	0
2	AgNO ₃	1	THF	48	8
3	Ag ₂ O	1	H ₂ O	48	0
4	Ag ₂ O	1	THF	48	0
5	AgCl	0.5	Acetona	24	35
6	AgCl	0.5	THF	24	27
7	AgCl	0.6	H ₂ O	24	35
8	AgCl	0.6	Acetona	24	47
9	AgCl	0.6	H ₂ O/Acetona	24	55
10	AgCl	0.6	CH ₂ Cl ₂	24	0
12	AgCl	0.6	CH ₃ OH	24	31
13	AgCl	0.6	THF	24	25
14	AgCl	1	H ₂ O/Acetona	24	58
15	AgCl	3.5	H ₂ O/Acetona	24	64
16	AgCl	5	H ₂ O/Acetona	24	64

Con el fin de explorar el alcance de reacción, diversos alquinos y azidas se hicieron reaccionar en presencia de cantidades catalíticas de cloruro de plata. En todos los casos, se obtuvieron 1,2,3-triazoles en rendimientos de moderados a buenos (Tabla 2). Como la reacción de CuAAC convencional, este proceso no requiere condiciones especiales adicionales, tales como atmósferas inertes, por otra parte, el trabajo de tratamiento y purificación de los productos finales son similares a los descritos para las reacciones catalizadas por cobre.

Otro punto a destacar de este procedimiento es que no necesitan reactivos adicionales tales como bases o agentes reductores que son esenciales para CuAAC en algunos casos.²⁷ Asimismo, tampoco se detectaron en este proceso otros productos de oxidación como bistriazoles que se observan en algunas reacciones CuAAC y que en ocasiones son productos mayoritarios.³⁶

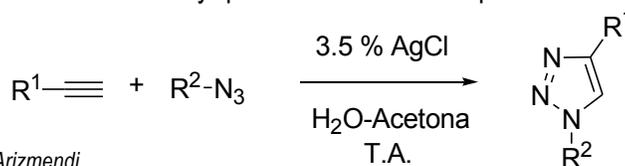
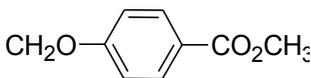
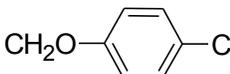
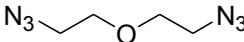
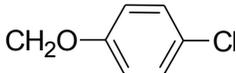
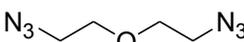


Tabla 2. Síntesis de triazoles catalizados por cloruro de plata.

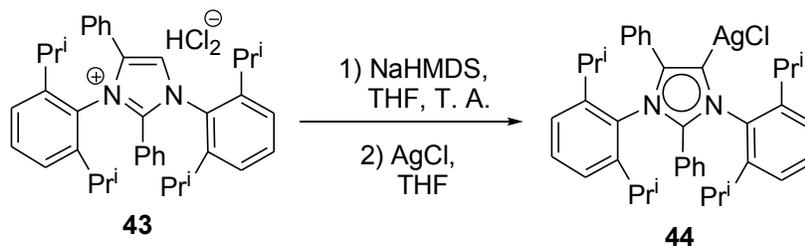
Compuesto	R ¹	R ²	% Rendimiento
33	Ph	PhCH ₂	64
34	CH ₂ OH	PhCH ₂	58
35		PhCH ₂	72
36		PhCH ₂	55
37		PhCH ₂	67
38		PhCH ₂	28
39	Ph	4-NO ₂ C ₆ H ₄	77
40	Ph	2-NO ₂ C ₆ H ₄	72
41	Ph		62
42			58

Los triazoles obtenidos ofrecen un conjunto de señales espectroscópicas características que los hacen distinguirse de sus materias primas. Por ejemplo, los espectros de ¹H-RMN de los triazoles muestran en un intervalo de 7.48-7.7 ppm una señal simple que integra para un hidrógeno que corresponde al hidrógeno de la posición 5 del 1,2,3-triazol. Adicionalmente, las señales en 148 y 125 ppm en los espectros de ¹³C-RMN son características en esta clase de compuestos, pues corresponden a los carbonos del anillo heterocíclico. La desaparición de la señal de azida en 2100 cm⁻¹ confirma que al menos la azida que se emplea como materia prima se consumió en su totalidad para formar los triazoles finales.

Por otra parte, los complejos metálicos de carbenos *N*-heterocíclicos han surgido en los últimos años como una fuente útil de catalizadores con muchas aplicaciones en una variedad amplia de procesos.³⁷

En este contexto, los complejos de metales de carbenos *N*-heterocíclicos "anormales" (aNHC) representan la tendencia de estudio más reciente en esta área.³⁸ En estos complejos metálicos, el carbono carbénico que está coordinado al metal de transición se encuentra en el anillo de imidazolilideno en las posiciones C4-C5. Esta unión, junto a la reducción de la estabilización proporcionada por los heteroátomos, la falta de deslocalización a través del heterociclo y el alto impedimento estérico, proporciona un comportamiento electrónico único que se convierte a los aNHCs en ligantes interesantes para la catálisis.

Por lo anterior, se decidió utilizar para la AAC de un nuevo tipo de complejo de aNHCs de plata estables que ha sido previamente descrito por Bertrand y colaboradores.³⁹ Este complejo fue preparado por el grupo de la Doctora Eugenia Aldeco en el CCIQS UAEM-UNAM utilizando cloruro de 1,3-bis-(2,6-diisopropilfenil)-2,4-diphenilimidazolio, **43** el cual se trató sucesivamente con dos equivalentes de NaHMDS y AgCl a temperatura ambiente para proporcionar el complejo de plata **44** como un polvo ligeramente gris (Esquema 16).



Esquema 16. Preparación del complejo de plata **44** a partir de la sal de imidazolio **43**.

Los experimentos preliminares demostraron que el complejo **44** es un catalizador eficaz para la síntesis de triazol **33** en varios disolventes a temperatura ambiente, obteniéndose los mejores rendimientos con THF (Tabla 3).

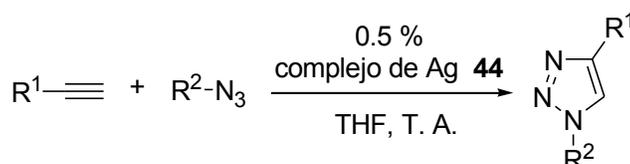
Tabla 3. Síntesis del triazol **33** catalizado por el complejo de plata **44**.

Ejemplo	Relación de Catalizador (% mol)	Disolvente	Tiempo de Reacción (h)	% Rendimiento
1	0.6	CH ₂ Cl ₂	24	58
2	0.5	CH ₃ OH	24	45
3	0.5	H ₂ O	24	0
4	0.5	H ₂ O/Acetona	15	65
5	2	THF	15	76
6	1	THF	15	75
7	0.5	THF	15	77
8	0.1	THF	15	68

Una característica notable es que el complejo **44** presenta una actividad catalítica importante en este proceso, pues requiere sólo 0.5%, moles de catalizador; la reacción también se procede con el 0.1 mol% de catalizador, pero con un menor rendimiento. Por lo tanto, la introducción del ligante aNHC aumenta la capacidad catalítica en el complejo de plata, con un efecto similar a algunos ligantes basados en carbenos *N*-heterocíclicos,⁴⁰ fosfinas,⁴¹ fosforamiditos⁴² o fosfinitos⁴³ que estabilizan y mejoran el poder catalítico en algunos complejos de cobre

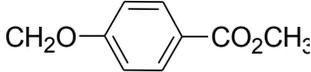
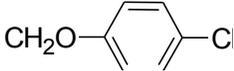
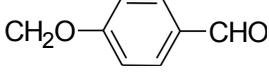
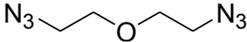
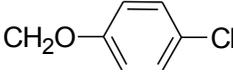
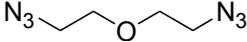
Adicionalmente, el complejo **44** muestra una amplia tolerancia a los grupos funcionales cuando diversos alquinos y azidas fueron tratados en presencia de cantidades catalíticas con complejo **44** para dar los correspondientes 1,2,3-triazoles con rendimientos de buenos a moderados (Tabla 4). En consecuencia, el complejo **44** resultó un catalizador eficiente para la AAC.

Aunque los detalles del mecanismo de reacción y del ciclo catalítico no son claros, los experimentos anteriores hechos por McNulty y colaboradores³⁴ mostraron que la formación de acetiluro de plata juega un papel importante en el ciclo catalítico, así como otros intermedios.⁴⁴ (Esquema 17)

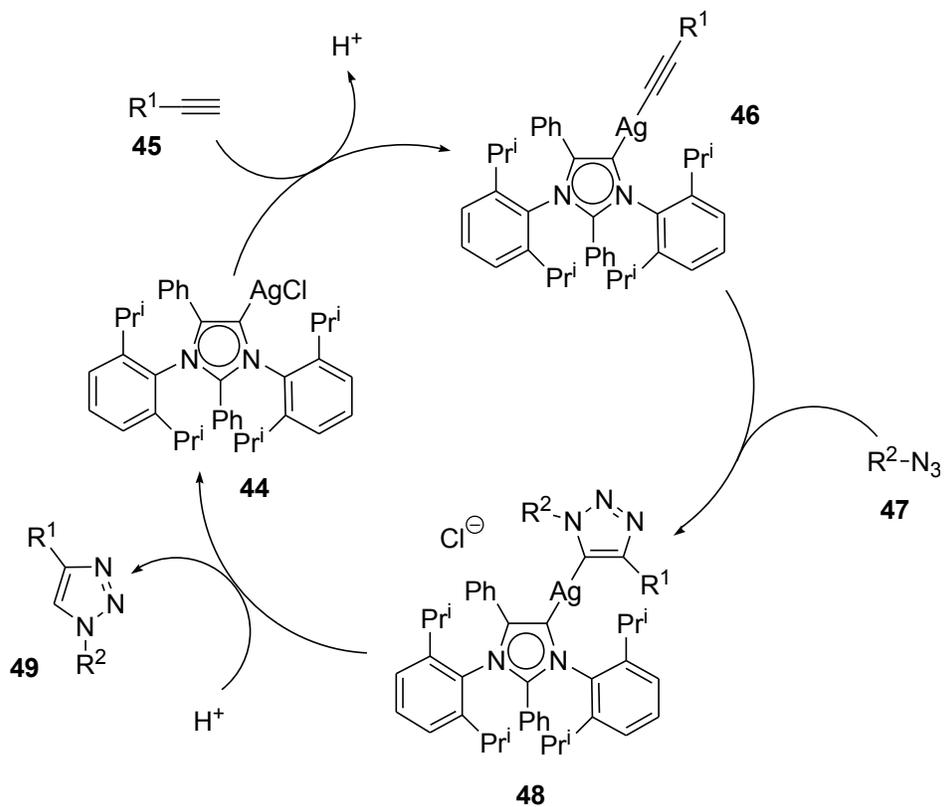


La tabla 4 nos muestra los triazoles obtenidos con el complejo 44

Tabla 4. Síntesis de triazoles catalizados por el complejo 44.

Compuesto	R ¹	R ²	% Rendimiento
33	Ph	PhCH ₂	77
34	CH ₂ OH	PhCH ₂	63
35		PhCH ₂	54
36		PhCH ₂	64
37		PhCH ₂	72
38		PhCH ₂	37
39	Ph	4-NO ₂ C ₆ H ₄	75
40	Ph	2-NO ₂ C ₆ H ₄	70
41	Ph		70
42			71

Una explicación racional de la actividad catalítica alta del complejo de plata **44** en AAC debe incluir los elementos mencionados anteriormente, junto a la capacidad del ligante aNHC para proteger los iones plata (I), así como de estabilizar algunos intermediarios tales como acetiluros de plata. Por lo tanto, el mecanismo de reacción probablemente se produce a través de la formación de un intermediario como el acetiluro de plata **46** derivado de un alquino **45** y el complejo de plata **44**, con el posterior intercambio de hidrógeno desde el carbono del alquino hasta el anillo imidazolilideno (Esquema 17). En el siguiente paso, una azida **47** se incorpora al acetiluro de **46** para formar el triazólido de plata **48**, de manera similar a la formación de triazólidos de cobre.⁴⁵ Finalmente, una segunda transferencia de hidrógeno podría tener lugar para generar el correspondiente triazol **49** y regenerar el catalizador **44**.



Esquema 18. Ciclo catalítico de la cicloadición alquino-azida catalizada con el complejo de plata **44**

Los resultados anteriores demuestran que tanto el cloruro de plata como el complejo de carbeno *N*-heterocíclico anormal de plata pueden funcionar como catalizadores eficientes para la cicloadición alquino-azida como alternativas viables a los catalizadores de cobre ya conocidos, por lo que se esperan que continúen los estudios para encontrar los alcances de estos catalizadores, así como aplicaciones efectivas de este proceso.

V. SECCIÓN EXPERIMENTAL

V. SECCIÓN EXPERIMENTAL

5.1. Reactivos y Equipo.

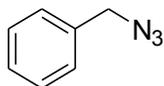
Las materias primas como azida de sodio, cloruro de bencilo entre otras fueron adquiridas de Aldrich Co.

Los disolventes, especialmente el metanol, fueron destilados previamente a su uso. Se utilizaron cromatofolios de aluminio de gel de sílice 60 Merck G.F.-254 para seguir el curso de las reacciones por cromatografía en capa fina y utilizando un revelador de radiación ultravioleta de lámpara minarlight UVG 11.

La purificación de los productos se realizó por cromatografía en columna utilizando gel de sílice 0.040-0.063 mm (malla 230-400 ASTM) como fase estacionaria. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Johns y no están corregidos.

Los espectros de Infrarrojo, de Masas y de Resonancia Magnética Nuclear fueron realizados en el Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM. Los espectros de IR se realizaron en un espectrofotómetro Bruker, modelo Tensor 27 de manera directa bajo la técnica de ATR, los espectros de masas de baja resolución fueron determinados en un espectrómetro Shimadzu GCMS-QP2010 Plus por impacto electrónico a 70 eV, mientras que los espectros de RMN ^1H se realizaron en un equipo Varian 500 en cloroformo o DMSO deuterado, usando tetrametilsilano como referencia interna y una frecuencia de 500 MHz utilizando el parámetro δ (delta).

5.2. Preparación de la bencil azida.



En un matraz redondo de 100 mL previamente lavado y seco, se colocaron azida de sodio (6.7 g, 103.87 mmol), cloruro de bencilo (3.4 mL, 3.74 g, 29.68 mmol) y TBAI (0.553 g, 0.15 mmol) en una mezcla de CH₂Cl₂ (20 mL) y agua (20 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 5 h; al término de este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente; la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 X 25 mL), los extractos orgánicos se juntaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida para obtener la bencilazida como un líquido ligeramente amarillo (3.0 g, 22.55 mmol) con un rendimiento del 76% y el cual se destiló a 120 °C para las siguientes reacciones.

IR (KBr, cm⁻¹): 2098, 1453cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 4.31 (s, 2H), 7.25-7.43 (m, 5H).

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 54.7, 128.2, 128.3, 129.3, 135.5.

5.3. Procedimiento General para la Obtención de triazoles catalizada por AgCl.

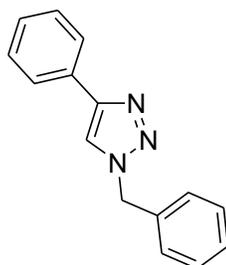
En un matraz redondo se disolvieron el alquino apropiado (1 mmol) y la azida correspondiente (1.1 mmol) en una mezcla de H₂O (3 mL) y acetona (1 mL). A esta mezcla se le adicionó en una porción AgCl (0.005 g, 0.035 mmol), manteniendo en agitación la mezcla resultante a temperatura ambiente por 24 h. La acetona fue evaporada a presión reducida y el producto se extrajo de la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 X 10 mL). Los extractos orgánicos se juntaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida para obtener el correspondiente 1,2,3-triazol el cual se purificó por cristalización.

5.4. Procedimiento General para la Obtención de triazoles catalizada por el complejo de plata (44).

En un matraz redondo se adicionó en una porción el complejo de plata (5mg) (0.005 mmol) a una disolución del alquino apropiado (1 mmol) y la azida correspondiente (1.1 mmol) en THF (4 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente por 24 h. La mezcla fue tratada con H₂O (10 mL), y el producto se extrajo de la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 X 10 mL). Los extractos orgánicos se juntaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida para obtener el correspondiente 1,2,3-triazol el cual se purificó por cristalización.

5.5. Datos espectroscópicos de los 1,2,3-triazoles obtenidos.

5.5.1. 1-Bencil-4-fenil-1,2,3-triazol.



Se preparó a partir de fenilacetileno y bencil azida, obteniéndose el 1-bencil-4-fenil-1,2,3-triazol como un sólido blanco; p.f 132 °C (lit. 130-130.9 °C).⁴⁶ Rendimiento: 109.7 mg (58%), bajo catálisis de AgCl y 120.3 mg (63%), bajo catálisis del complejo de plata. Rf: 1.2 (hexano – acetato de etilo 8:2).

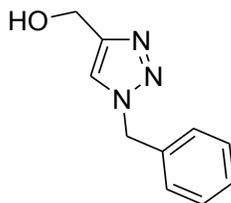
IR (ATR, cm⁻¹): 3250, 2850, 1650, 1600.

MS (EI+) m/z (%): 235[M]⁺ (21), 206 [M- HN₂]⁺ (74), 116 [M – C₆H₅N₃]⁺ (100), 91 [C₆H₅CH₂]⁺ (94).

¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 5.59 (s, 2H), 7.33 – 7.39 (m, 1H), 7.41-7.41 (m, 4H), 7.68-7.82 (m, 2H), 7.68 (s, 1H)

¹³C NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 54.2 (CH₂), 119.5 (CH), 125.6 (2 x CH), 128.1 (2 x CH), 128.1 (2 x CH), 128.8 (CH), 129.1 (2 x CH), 130.5 (CH), 134.6 (C), 148.2 (C).

5.5.2. (1-Bencil-1,2,3-triazol-4-il)-metanol.



Se preparó a partir de alcohol propargílico y bencil azida, obteniéndose el (1-bencil-1,2,3-triazol-4-il)-metanol como un sólido blanco; p.f 77.8 °C (lit. 76-77 °C).⁴⁷ Rendimiento: 150.8 mg 109.7 mg (58%) bajo catálisis de AgCl y 120.3 mg (63%), bajo catálisis del complejo de plata.

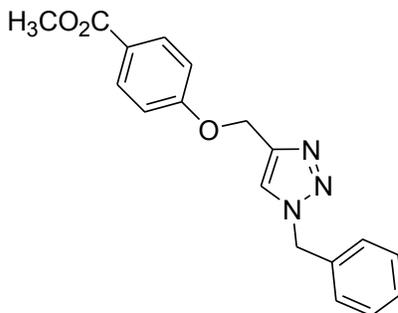
IR (ATR, cm⁻¹): 3330, 2850, 1600.

MS (EI⁺) m/z (%): 189 [M]⁺ (4), 91 [C₆H₅CH₂]⁺ (100).

¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 3.36 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 5.57 (s, 2H), 7.30 – 7.37 (m, 5H), 8.00 (s, 1H).

¹³C NMR: (125 MHz, CDCl₃) δ 53.1 (CH₂), 55.4 (CH₂), 123.2 (CH), 128.3 (2 x CH), 128.5 (CH), 129.1 (2 x CH), 136.6 (C), 148.7 (C).

5.5.3. Éster metílico del ácido 4-(1-Bencil-1,2,3-triazol-4-ilmetoxi)-benzoico.



Se preparó a partir del éster metílico del ácido 4-prop-2-iniloxi-benzoico y bencil azida, obteniéndose el éster metílico del ácido 4-(1-Bencil-1,2,3-triazol-4-ilmetoxi)-benzoico como un sólido blanco-naranja; p.f 145.7 °C. Rendimiento: 231.6 mg (72%), bajo catálisis de AgCl y 174.3 mg (54%) bajo catálisis del complejo de plata.

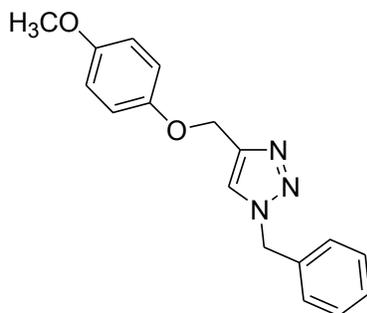
IR (ATR, cm⁻¹): 1753, 1650, 1600.

MS (EI⁺) m/z (%): 323 [M]⁺ (15), 91 [C₆H₅CH₂]⁺ (100), 144 [C₁₀H₁₀N]⁺ (95), 172 [C₁₀H₁₀N₃]⁺ (45).

¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 3.87 (s, 3H), 5.22 (s, 2H), 5.53 (s, 2H), 6.96 – 6.99 (dd, 2H, J=2Hz J = 3Hz), 7.96 - 7.99 (dd, 2H, J = 3Hz), 7.26 - 7.28 (m, 2H), 7.35 – 7.39 (m, 3H), 7.53 (s, 1H).

¹³C NMR: (125 MHz, CDCl₃) δ 51.8 (CH₃), 54.3 (CH₂), 62.1 (CH₂), 114.2 (2 X CH), 122.7 (C), 123.1 (CH), 127.6 (2 X CH), 128.8 (CH), 129.4 (2 X CH), 131.6 (2 X CH), 134.0 (C), 143.9 (C), 161.8 (C), 166.7 (C).

5.5.4. 1-Bencil-4-(4-metoxifenoximetil)-1,2,3-triazol.



Se preparó a partir del 1-metoxi-4-prop-2-iniloxi-benceno y bencil azida, obteniéndose el 1-bencil-4-(4-metoxifenoximetil)-1,2,3-triazol como un sólido blanco; p.f 92.7 ° C (lit. 92-93°C).⁴⁸ Rendimiento: 162.3 mg (55%), bajo catálisis de AgCl y 189.3 mg (64%) bajo catálisis del complejo de plata

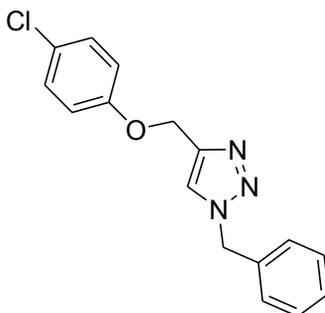
IR (ATR, cm⁻¹): 2950, 1650, 1600.

MS (EI+) m/z (%): 295 [M]⁺ (40), 91 [C₆H₅CH₂]⁺ (100), 144 [C₁₀H₁₀N]⁺ (80), 124 [C₇H₈O₂]⁺ (68), 172 [C₁₀H₁₀N₃]⁺ (5).

¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 3.76 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 5.52 (s, 2H), 6.80 – 6.82 (dd, 2H, *J* = 2Hz, *J* = 9Hz), 6.88 – 6.90 (dd, 2H, *J* = 2Hz, *J* = 9Hz), 7.26 - 7.27 (m, 2H), 7.36 – 7.38 (m, 3H), 7.50 (s, 1H).

¹³C NMR: (125 MHz, CDCl₃) δ 54.2 (CH₃), 55.6 (CH₂), 62.8 (CH₂), 114.6 (2 X CH), 115.9 (2 X CH), 122.9 (CH), 128.1 (2 X CH), 128.8 (CH), 129.1(2 x CH), 134.5 (C), 144.9 (C), 152.4 (C), 154.3 (C).

5.5.5. 1-Bencil-4-(4'-clorofenoximetil)-1,2,3-triazol.



Se preparó a partir del 1-cloro-4-prop-2-iniloxi-benceno y bencil azida, obteniéndose el 1-Bencil-4-(4'-clorofenoximetil)-1,2,3-triazol como un sólido blanco; p.f 102.3 ° C (lit. 102-103°C).⁴⁹ Rendimiento: 201.6 mg (67%), bajo catálisis de AgCl y 216.4 mg (72%) bajo catálisis del complejo de plata

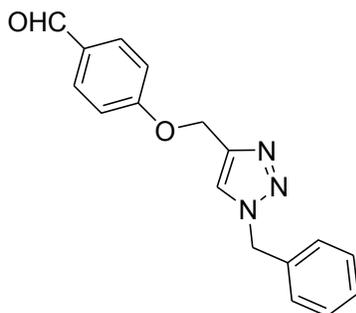
IR (ATR, cm⁻¹): 1650, 1600.

MS (EI⁺) m/z (%): 299[M]⁺ (15), 91 [C₆H₅CH₂]⁺ (100), 144 [C₁₀H₁₀N]⁺ (78), 172 [C₁₀H₁₀N]⁺ (25).

¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 5.16 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 6.89 – 6.92 (dd, 2H, J = 2Hz, J = 9Hz), 7.22 - 7.25 (dd, 2H, J = 3Hz, J = 9Hz), 7.27 - 7.30 (m, 2H), 7.38 – 7.40 (m, 3H), 7.53 (s, 1H).

¹³C NMR: (125 MHz, CDCl₃) δ 54.2 (CH₂), 62.2(CH₂), 116.0 (2 X CH), 122.6 (CH), 126.1 (C), 128.0 (2 X CH), 128.8, 129.4 (2 X CH) 129.7 (2 X CH), 134.3 (C), 144.1 (C), 156.7 (C).

5.5.6. 4-(1-Bencil-1,2,3-triazol-4-ilmetoxi)-benzaldehído.



Se preparó a partir de 4-Prop-2-iniloxibenzaldehído y bencil azida, obteniéndose el 4-(1-Bencil-1,2,3-triazol-4-ilmetoxi)-benzaldehído como un sólido blanco; p.f 79.3 ° C (lit. 79-80°C).⁵⁰ Rendimiento: 83.0 mg (28%), bajo catálisis de AgCl y 107.8 mg (37%) bajo catálisis del complejo de plata

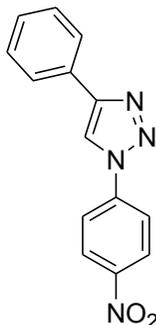
IR (ATR, cm⁻¹): 1660, 1600.

MS (EI+) m/z (%): 293[M]⁺ (5), 91 [C₆H₅CH₂]⁺ (100), 144 [C₁₀H₁₀N]⁺ (65), 172 [C₁₀H₁₀N₃]⁺ (35).

¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 5.26 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 7.07 – 7.09 (dd, 2H, J = 3Hz, J = 9Hz), 7.82 – 7.83 (dd, 2H, J = 3Hz, J = 9Hz), 7.26 - 7.29 (m, 2H), 7.36 – 7.38 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 9.88 (s, 1H).

¹³C NMR: (125 MHz, CDCl₃) δ 54.3 (CH₂), 62.2 (CH₂), 115.3 (2 X CH), 123.1 (CH), 128.2 (2 X CH), 128.9 (CH), 129.2 (2 X CH), 130.3 (C), 130.9 (2 X CH), 134.3 (C), 143.6 (C), 163.3 (C), 190.7 (C).

5.5.7. 1-(4-Nitrofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol.



Se preparó a partir de fenilacetileno y 1-azido-4-nitrobenceno, obteniéndose el 1-(4-Nitrofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol como un sólido naranja; p.f 254 °C (desc.).⁵¹ Rendimiento: 204.7 mg (77%), bajo catálisis de AgCl y 200.7 mg (75%), bajo catálisis del complejo de plata.

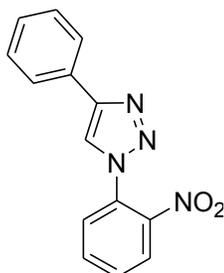
IR (ATR, cm⁻¹): 3050, 1600, 1550, 1350.

MS (EI⁺) m/z (%):266 [M]⁺ (15), 138 (75), 88 (100), 57 (90).

¹H NMR: (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.95 (m, 2H), 8.25 (m, 2H), 8.48 (m, 2H), 9.51 (s, 1H).

¹³C NMR: (125 MHz, DMSO-d₆) δ 120.4 (CH), 120.9 (2 X CH), 125.9 (2 X CH), 126.1 (2 X CH), 129.0 (CH), 129.5 (2 X CH), 130.2 (C), 141.3 (C), 147.1 (C), 148.3 (C).

5.5.8. 1-(2-Nitro-fenil)-4-fenil-1,2,3-triazol.



Se preparó a partir de fenilacetileno y 1-azido-2-nitrobenceno, obteniéndose el 1-(2-Nitrofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol como un sólido naranja; p.f 142.7 °C (lit. 144-145 °C).⁵² Rendimiento: 190.8 mg (72%), bajo catálisis de AgCl y 186.0 mg (70%), bajo catálisis del complejo de plata.

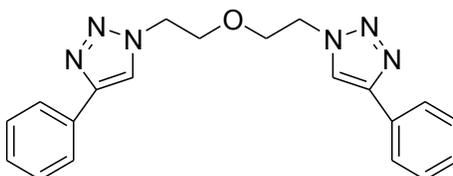
IR (ATR, cm⁻¹): 3050, 1600, 1550, 1350.

MS (EI+) m/z (%):266 [M]⁺ (5), 88 (100).

¹H NMR: (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.38 (m, J = 7.5 Hz, 1H), 7.47 – 7.48 (m, J = 7.5 Hz, 1H), 7.68 – 7.73 (m, 2H), 7.80 – 7.81 (m, 1H), 7.89 – 7.91 (d, J = 9Hz, 2H), 8.06 – 8.11 (m, 2H).

¹³C NMR: (125 MHz, DMSO-d₆) δ 120.9 (CH), 125.6 (CH), 126.2 (CH), 127.8 (2 X CH), 128.8 (CH), 129.1 (2 X CH), 129.8 (C), 130.3(C), 130.8 (CH), 133.8 (CH), 144.3 (C), 148.4 (C).

5.5.9. 4-Fenil-1-{2-[2-(4-fenil-1,2,3-triazol-1-il)-etoxi]-etil}-1,2,3-triazol.



Se preparó a partir de fenilacetileno y 1-azido-2-(2-azido-etoxi)-etano, obteniéndose el 4-Fenil-1-{2-[2-(4-fenil-1,2,3-triazol-1-il)-etoxi]-etil}-1,2,3-triazol como un sólido blanco; p.f 177.5 °C. Rendimiento: 178.8 mg (62%), bajo catálisis de AgCl y 202.2 mg (70%), bajo catálisis del complejo de plata.

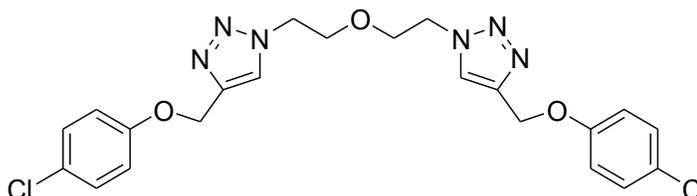
IR (ATR, cm⁻¹): 3150, 1600, 1350, 1260.

MS (EI⁺) m/z (%): 418 (23), 324 (64), 288 (100), 290 (80), 254 (70), 161 (54).

¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 3.31 (s, 4H), 3.93 (s, 4H), 4.60 (s, 4H), 7.82 (m, 8H), 7.77 (m, 2H), 8.25 (s, 2H).

¹³C NMR: (125 MHz, CDCl₃) δ 47.9 (2 X CH₂), 67.0 (2 X CH₂), 119.5 (2 x CH), 123.4 (4 X CH), 125.8 (2 X CH), 126.8 (4 X CH), 128.9 (2 X C), 144.8 (2 x C).

5.5.10. 4- clorofenoximetil -1-{2-[2-(4- clorofenoximetil -1,2,3-triazol-1-il)-etoxi]-etil}-1,2,3-triazol.



Se preparó a partir de 1-cloro-4-prop-2-iniloxi-benceno y 1-azido-2-(2-azido-etoxi)-etano, obteniéndose el 4- clorofenoximetil -1-{2-[2-(4- clorofenoximetil -1,2,3-triazol-1-il)-etoxi]-etil}-1,2,3-triazol como un sólido blanco; p.f 185 °C. Rendimiento: 357.2 mg (173%), bajo catálisis de AgCl y 355.9 mg (71%), bajo catálisis del complejo de plata.

IR (ATR, cm⁻¹): 3150, 1600, 1350, 1260.

MS (EI⁺) m/z (%): 488 (20), 266 (100).

¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 3.31 (s, 4H), 3.93 (s, 4H), 4.60 (s, 4H), 7.82 (m, 8H), 7.77 (m, 2H), 8.25 (s, 2H).

¹³C NMR: (125 MHz, CDCl₃) δ 49.6 (2 X CH₂), 61.3(2 X CH₂), 68.6 (2 X CH₂), 120.9 (4 x CH), 123.6 (2 X CH), 124.3 (2 X C), 129.9 (4 X CH), 142.7 (2 x C), 158.4 (2 x C).

VI. Conclusiones

VI. Conclusiones

Los compuestos de plata representan una nueva fuente de catalizadores potenciales para la AAC. En este caso, el cloruro de plata por sí solo puede catalizar fácilmente la cicloadición entre diversas azidas y alquinos en buenos rendimientos. La actividad catalítica en este tipo de compuestos se mejora con la introducción de ligantes de tipo carbeno *N*-heterocíclico anormal (aNHC).

Adicionalmente, se observó que se evitan reacciones secundarias y que se facilita la purificación de los productos finales, de manera similar a muchas cicloadiciones catalizadas por cobre.

Estos resultados muestran metodologías de síntesis alternativas para obtener diversos 1,2,3-triazoles, que complementan y extienden los resultados de McNulty y colaboradores.³⁴ La simplicidad del método sugiere que esta ruta de 1,2,3-triazoles disfrutará de aplicación generalizada.

IX. Referencias Bibliográficas

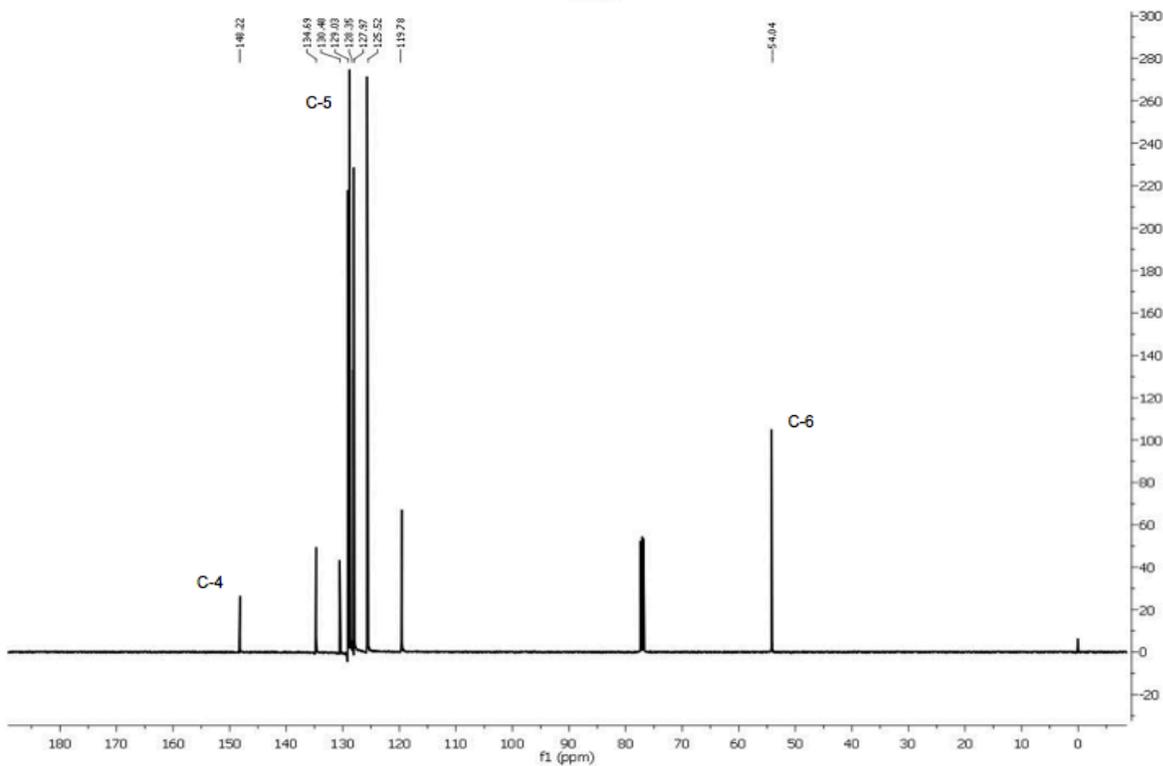
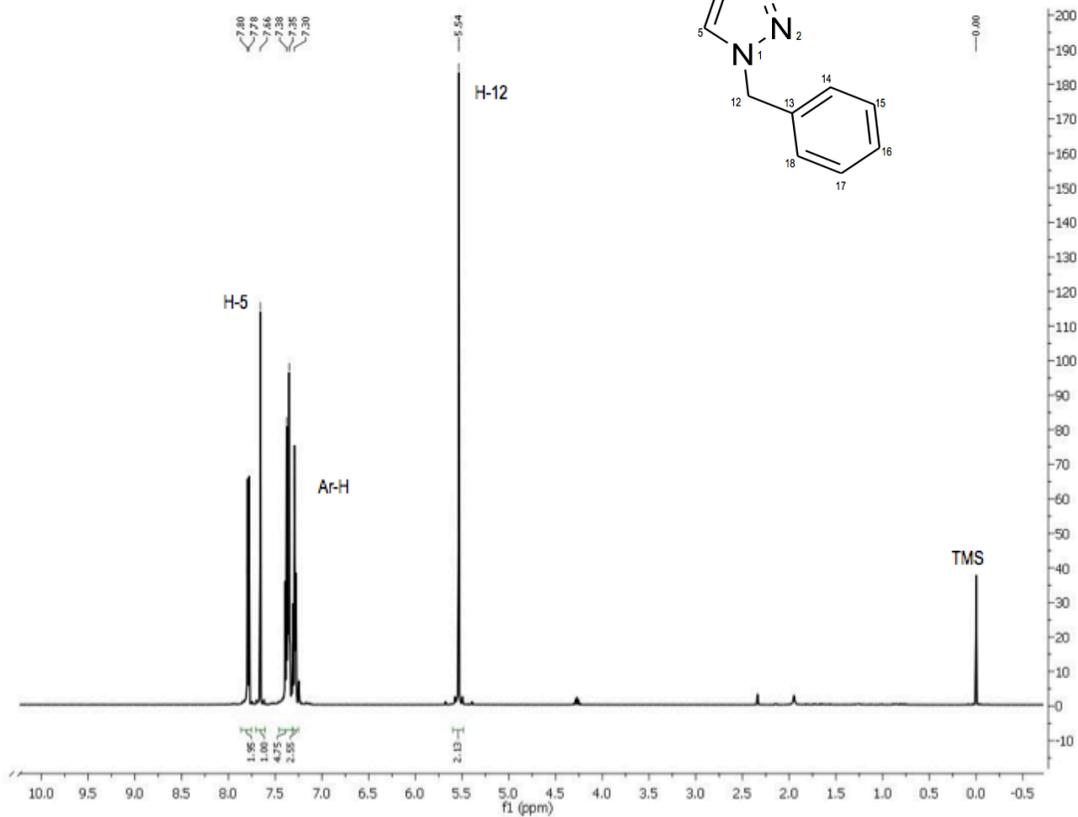
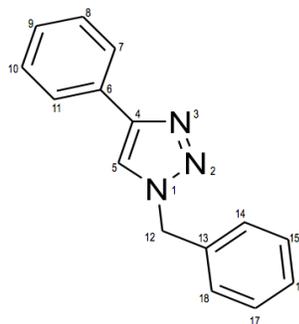
IX. Referencias Bibliográficas

- 1.- Allinger, N. L.; Cava, M. P.; De Jongh, D. C.; Johnson, C. R.; Lebel, N. A.; Stevens, C. L. *Química Orgánica*, 2a ed. Reverté: México, 1984.
- 2.-Patai, S. (Editor) *The Chemistry of the Azido Group*, John Wiley & Sons: London, 1971, 1-19.
- 3.- Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry*, 5a ed. Wiley: Chichester, 2010; p. 557-586.
- 4.- (a) Richardson, K. US 4404216 A, 1983. (b) Vasantha Mittapelli, V.; Devi, S.; Arikatla; Mulukutla, S. *Asian J. Biochem. Pharm. Res.* **2011**, *1*, 201.
- 5.- Kaulen, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 462.
- 6.- Witkowski, J. T.; Robins, R. K.; Khare, G. P.; Sidwell, R. W. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 935.
- 7.- Pandeya, S. N.; Lakshmi, V. S.; Pandey, A. *Ind. J. Pharm. Sci.* **2003**, *65*, 213.
- 8.- Rao, G.; Rajasekaran, S.; Attimarad, M. *Ind. J. Pharm. Sci.* **2000**, *62*, 475.
- 9.- Agalave, S. G.; Maujan, S. R.; Pore, V. S. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2696.
- 10.- Romeiro, G. A.; Pereira, L. O. R.; de Souza, M. C. B. V.; Ferreira, V. F.; Cunha, A. C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5103.
- 11.- Harada, K.; Oda, M.; Matsushita, A.; Shirai, M. *Heterocycles* **1998**, *48*, 695.
- 12.- (a) Hann, R.; Hudson, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 735. (b) Carman, R. M.; Evans, R. F. *J. Chem. Ed.* **1969**, *46*, 847. (c) Prasad, A. K.; Himanshu; Bhattacharya, A.; Olsen, C. E.; Parmar, V. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 947. (d) Himanshu; Tyagi, R.; Olsen, C. E.; Errington, W.; Parmar, V. S.; Prasad, A. K. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 963.
- 13.- Roque, D. R.; Neill, J. L.; Antoon, J. W.; Stevens, E. P. *Synthesis* **2005**, 2497.
- 14.- (a) Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 565. (b) Huisgen, R.; Knorr, R.; Mobius, L.; Szeimies, G. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 4014.
- 15.- Fleming, I. *Pericyclic Reactions*, Oxford Science Publications 1998, p.10.
- 16.- <http://goldbook.iupac.org/>
- 17.- Ruchardt, C.; Sauer, J.; Sustmann, R. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 1154.
- 18.- Brase, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188.
- 19.- Bock, V. D.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51.
- 20.- Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.
- 21.- Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Drug Discov. Today* **2003**, *8*, 1128.
- 22.- (a) Demko, Z. P.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2110. (b) Demko, Z. P.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2113.
- 23.- Rostovtsev, V. V. Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.
- 24.- Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Morten Meldal, M.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.
- 25.- (a) Katritzky, A. R.; Singh, S. K. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9077. (b) Wang, Z. X.; Qin, L. H. *Chem. Commun.* **2003**, 2450. (c) Harju, K.; Vahermo, M.; Mutikainen, I.; Yli-Kauhaluoma, J. *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 826. (d) Molteni, G.; Ponti, A. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2770. (e) Akritopoulou-Zanze, I.; Gracias, V.; Djuric, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8439.
- 26.- Gothelf, K. V.; Jorgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863.
- 27.- Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952.
- 28.- Lahann, J. *Click Chemistry for Biotechnology and Materials Science*, John Wiley & Sons: Chichester, United Kingdom, 2009.
- 29.- Boren, B. C.; Narayan, S.; Rasmussen, L.K.; Zhang, L.; Zhao, H.; Lin, Z.; Jia, G.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8923.
- 30.- Rasmussen, L. K.; Boren, B. C.; Fokin, V. V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5337.

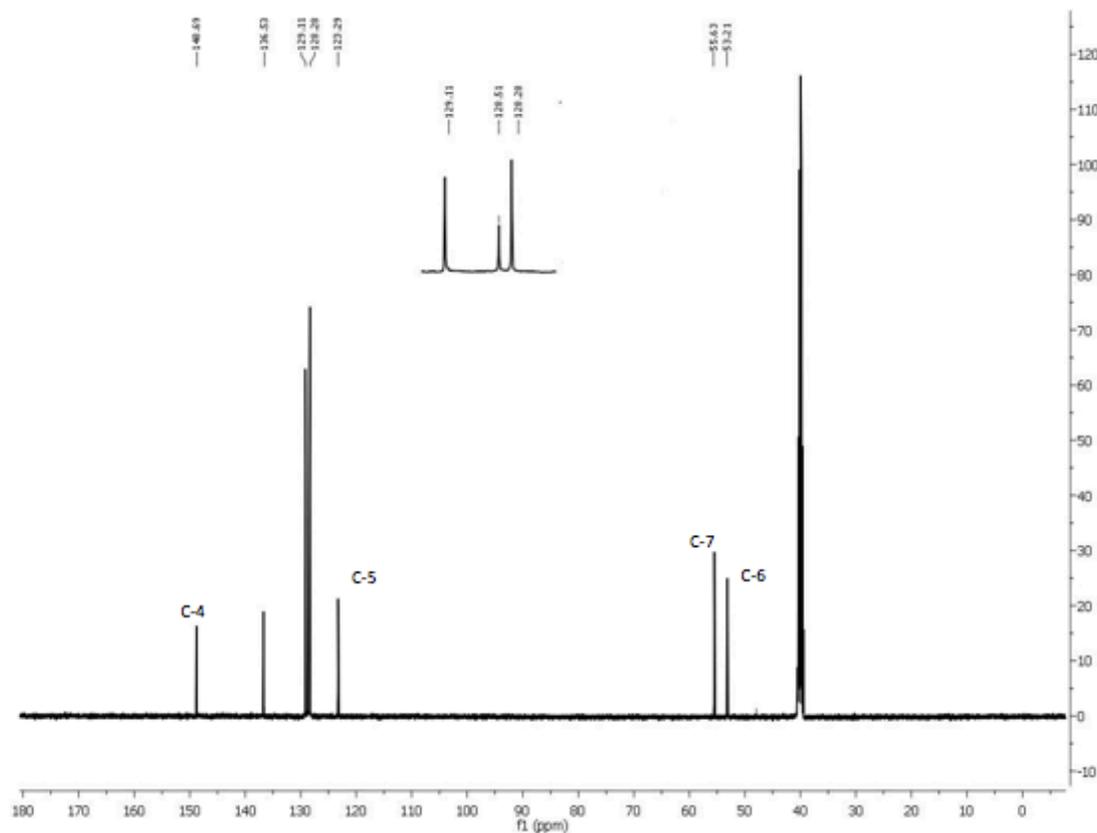
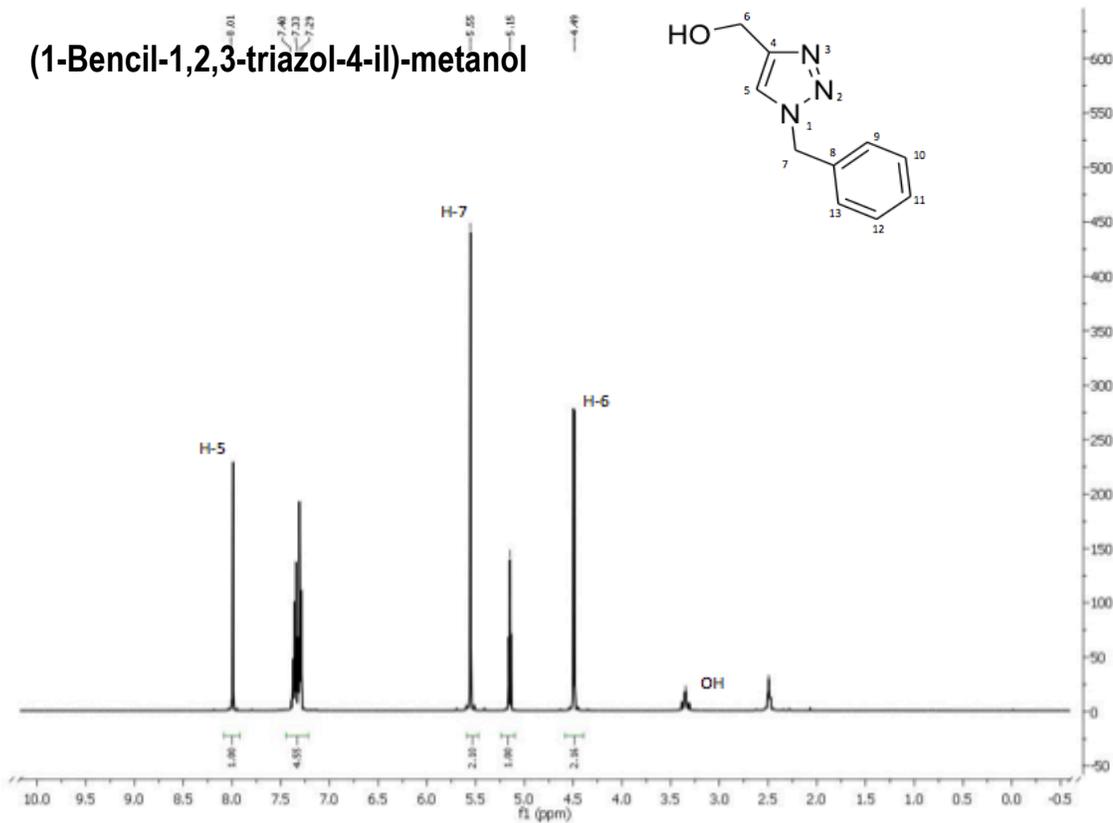
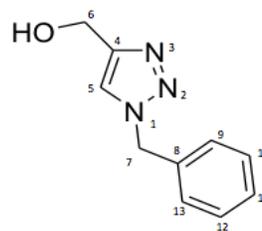
- 31.-Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998.
- 32.-Krasinski, A.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1237.
- 33.- Meng, X.; Xu, X.; Gao, T.; Chen, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5409.
- 34.- (a) McNulty, J.; Keskar, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5462. (b) McNulty, J.; Keskar, K.; Vemula, R. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14727.
- 35.- González López, Edgar Fidel. Obtención de 1,2,3-triazoles 1-sustituidos a partir de la cicloadición entre azidas y acetileno. Tesis de Químico Farmacéutico Biólogo. Facultad de Química, Universidad Autónoma del Estado de México, 2012.
- 36.-Gonzalez, J.; Pérez, V. M.; Jiménez, D. O.; Lopez-Valdez, G.; Corona, D.; Cuevas-Yañez, E. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3514.
- 37.- (a) Garrison, J. C.; Youngs, W. J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3978. (b) Diez-Gonzalez, S.; Marion, N.; Nolan, S. P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3612. (c) Poyatos, M.; Mata, J. A.; Peris, E. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3677. (d) Samojłowicz, C.; Bieniek, M.; Grela, K. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3708.
- 38.- (a) Arnold, P. L.; Pearson, S.; *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 596. (b) Schuster, O.; Yang, L.; Raubenheimer, H. G.; Albrecht, M. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3445.
- 39.- Aldeco-Perez, E.; Rosenthal, A. J.; Donnadiu, B.; Parameswaran, P.; Frenking, G.; Bertrand, G. *Science* **2009**, *326*, 556.
- 40.- (a) Diez-Gonzalez, S.; Nolan, S.P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8881. (b) Diez-Gonzalez, S.; Correa, A.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7558. (c) Diez-Gonzalez, S.; Escudero-Adan, E. C.; Benet-Buchholz, J.; Stevens, E. D.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 7595.
- 41.- (a) Wang, D.; Zhao, M.; Liu, X.; Chen, Y.; Lia, N.; Chen, B. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 229. (b) Lal, S.; Diez-Gonzalez, S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2367.
- 42.- Campbell-Verduyn, L. S.; Mirfeizi, L.; Dierckx, R. A.; Elsinga, P. H.; Feringa, B. L. *Chem. Commun.* **2009**, 2139.
- 43.- Lal, S.; McNally, J.; White, A. J. P.; Diez-Gonzalez, S. *Organometallics* **2011**, *30*, 6225.
- 44.- Yamamoto, Y. *Chem.Rev.* **2008**, *108*, 3199.
- 45.- Nolte, C.; Mayer, P.; Straub, B. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2101.
- 46.- Gallardo, H.; Conte, G.; Bryk, F.; Lourenço, M. C. S.; Costac, M.S.; Ferreira, V. F. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 1285.
- 47.- Moulin, F.R. *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 167.
- 48.- Buckley, B. R.; Dann, S.E.; Harris, D. P.; Heaney, H.; Stubbs, E. C. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2139.
- 49.-Jang, Y.; Chen, X.; Qu, L.; Wang, J.; Yuan, J.; Chen, S.; Li, X. *Z. Naturforsch. B* **2011**, *66b*, 77.
- 50.- García, M. A.; Ríos, Z. G.; González, J.; Pérez, V. M.; Lara, N.; Fuentes, A.; González, C.; Corona, D.; Cuevas-Yañez, E. *Lett. Org. Chem.* **2011**, *8*, 701.
- 51.- Huisgen, R.; Moebius, L.; Szeimies, G. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 1138.
- 52.- Saha, B.; Sharma, S.; Sawant, D.; Kundu, B. *Synlett* **2007**, 1591.

X. ANEXOS

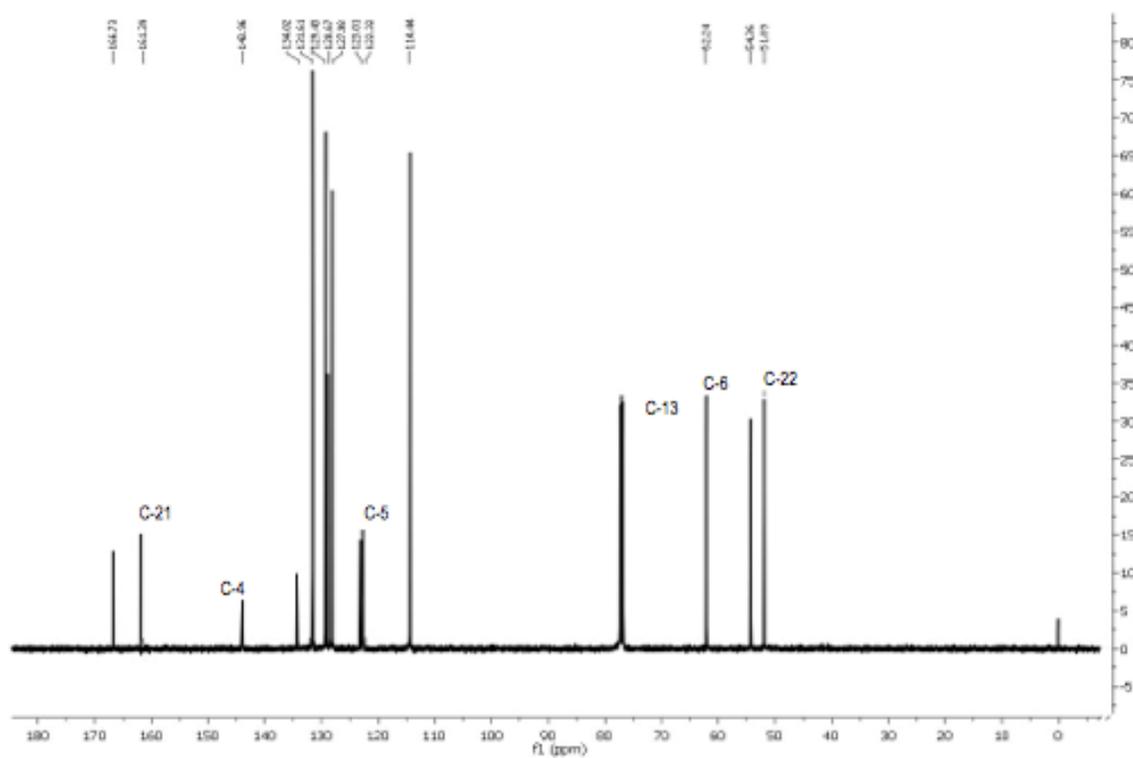
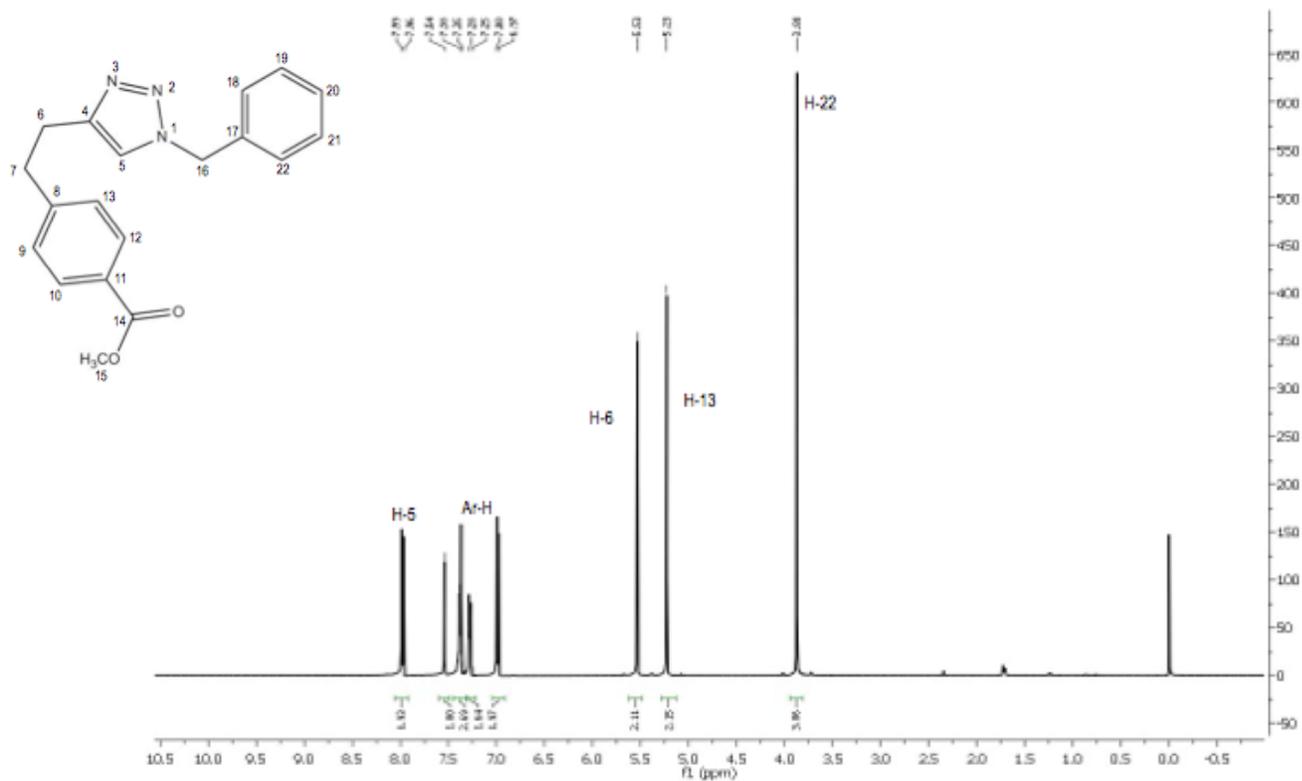
1-Bencil-4-fenil-1,2,3-triazol



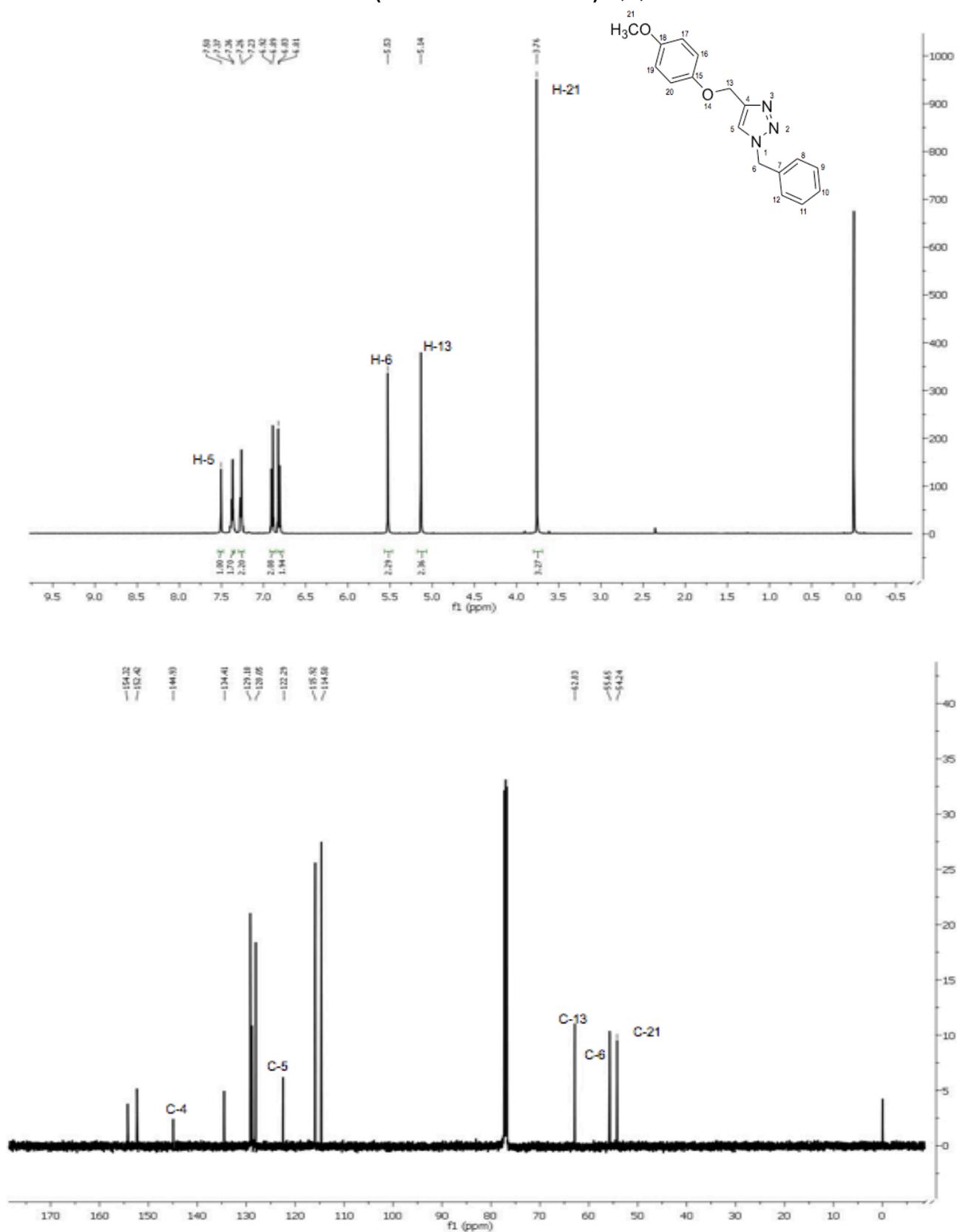
(1-Bencil-1,2,3-triazol-4-il)-metanol



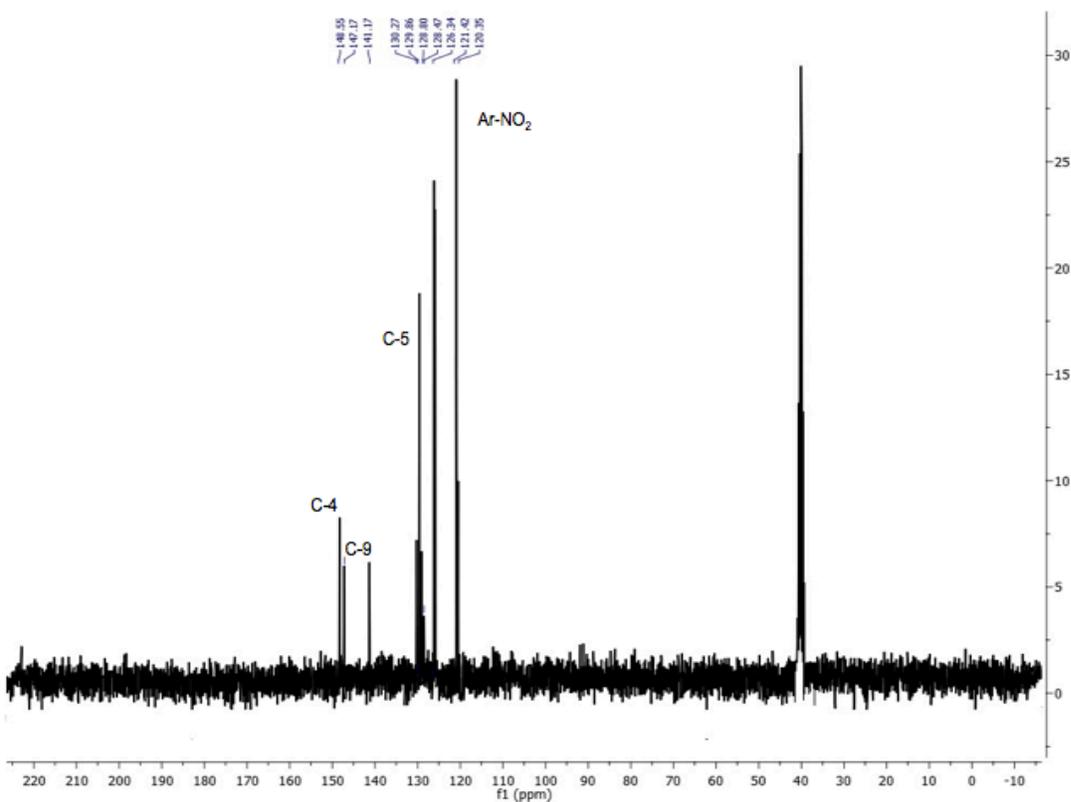
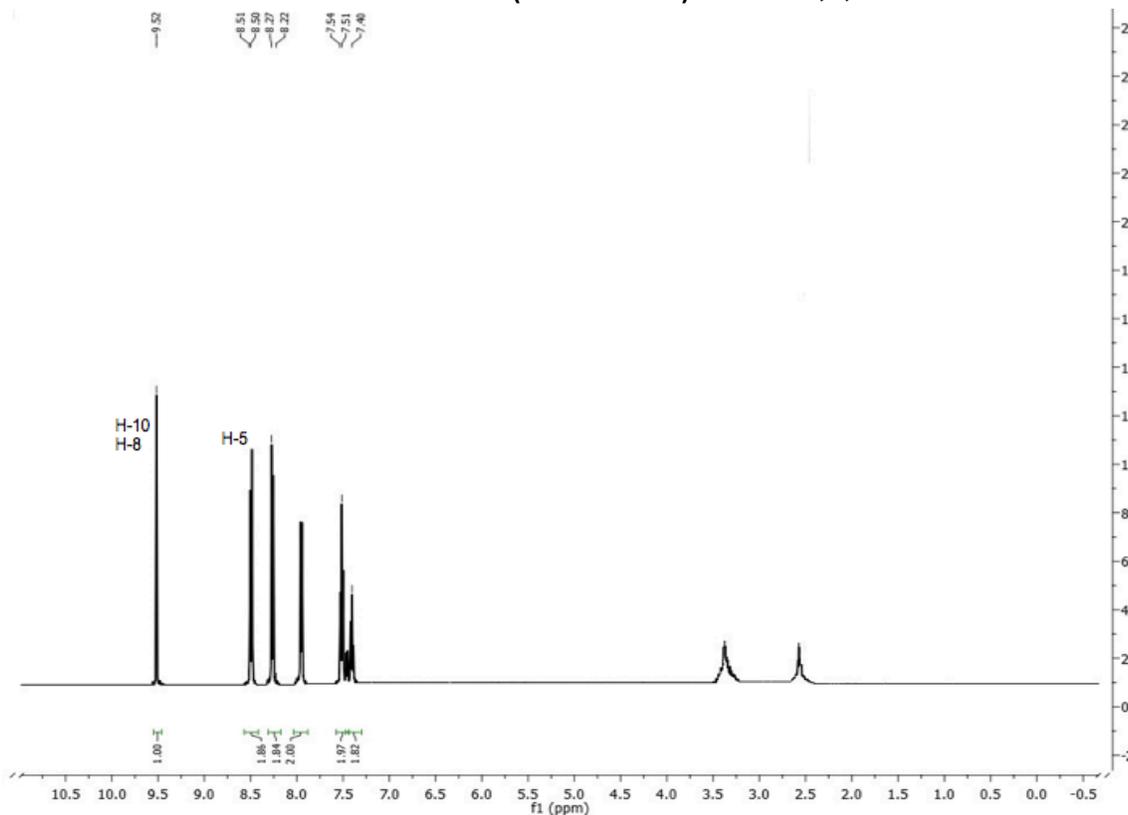
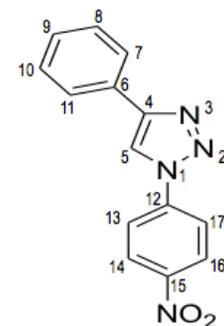
Éster metílico del ácido 4-(1-Bencil-1,2,3-triazol-4-ilmetoxi)-benzoico



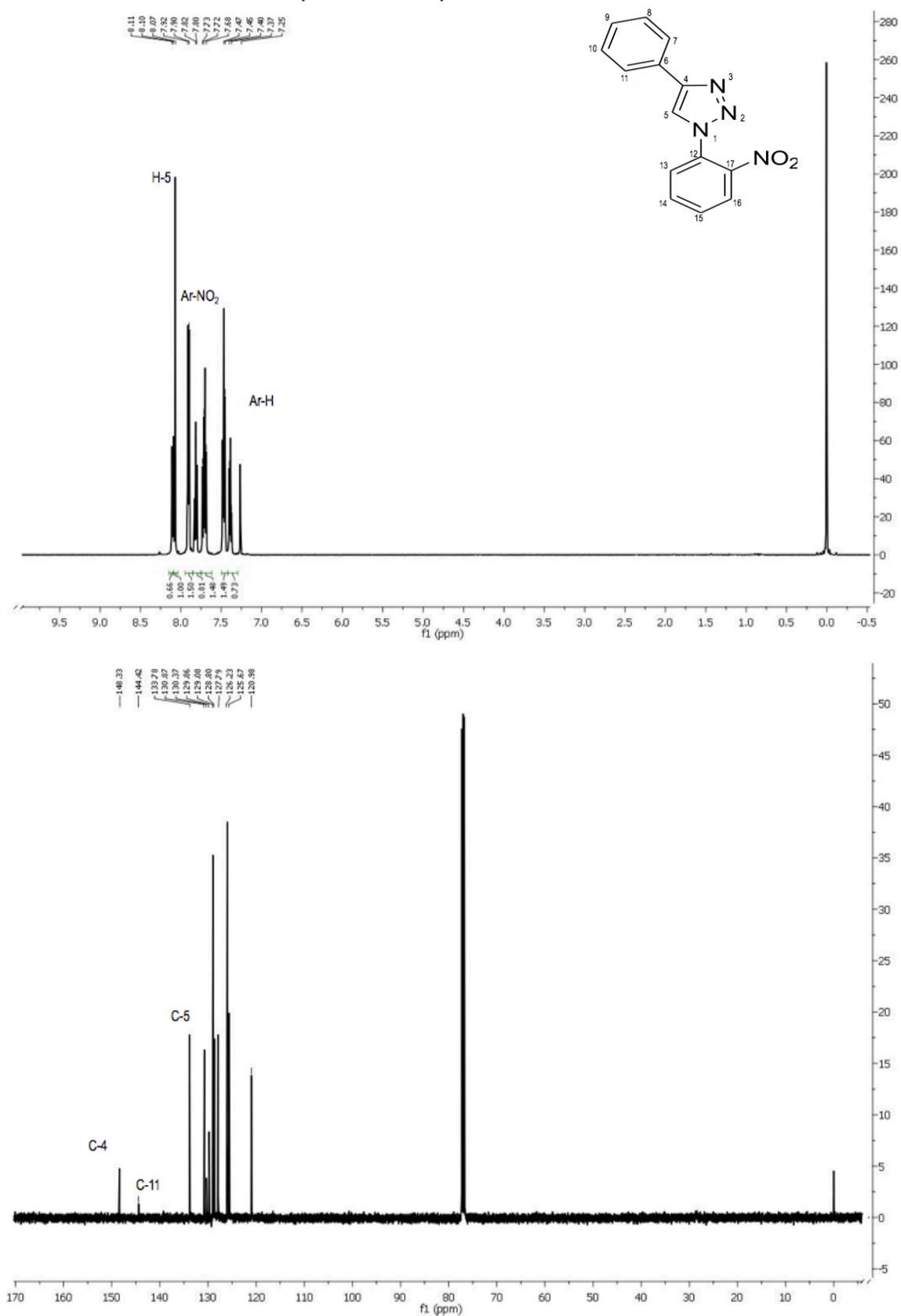
1-Bencil-4-(4-metoxifenoximetil)-1,2,3-triazol



1-(4-Nitrofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol



1-(2-Nitro-fenil)-4-fenil-1,2,3-triazol



4- clorofenoximetil -1-{2-[2-(4- clorofenoximetil -1,2,3-triazol-1-il)-etoxi]-etil}-1,2,3-tria

