



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

Estudio de la síntesis de 2-alcoxi-*N*-sulfonilimininas a partir de la inserción de carbenoides derivados de 1-sulfoniltriazoles catalizadas por nanopartículas cobre-hierro.

Posgrado en Ciencias Químicas

Área de Acentuación:

Química Orgánica

PRESENTA

Janeth Rodríguez Florencio

COMITÉ TUTORAL

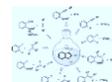
Dr. Erick Cuevas Yáñez

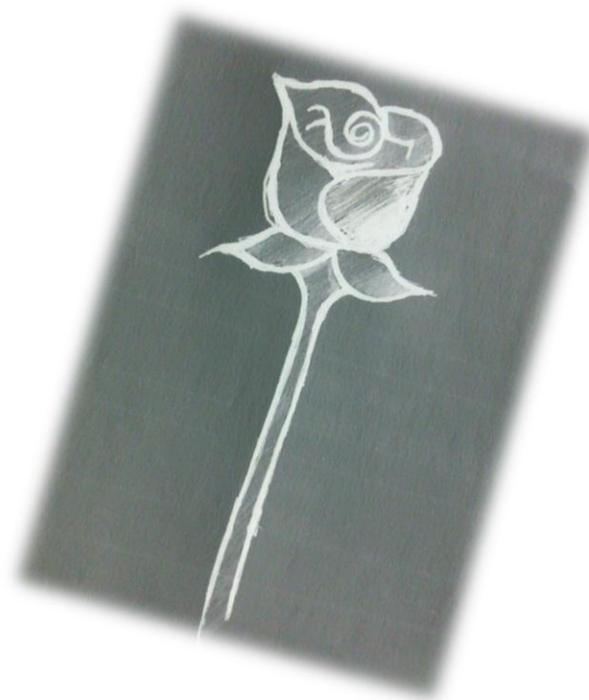
Dra. Aydeé Fuentes Benítes

Dr. David Corona Becerril

Toluca, Estado de México, Enero 2018



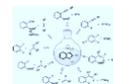




La mayoría de la gente dicen que el intelecto es lo que hace a un gran científico. Están equivocados: es el carácter.-Albert Einstein

¿La ciencia ha prometido la felicidad? No lo creo. Ha prometido la verdad y la cuestión es saber si con la verdad se conseguirá algún día la felicidad.-Emilé Zola

La ciencia moderna aún no ha producido un medicamento tranquilizador tan eficaz como lo son unas pocas palabras bondadosas.-Sigmund Freud.



AGRADECIMIENTOS

Primero que nada quiero agradecer a Dios por la salud, la sabiduría y la fuerza que me ha dado para seguir adelante con lo que quiero y me ha guiado por el buen camino, muchas gracias Dios.

Agradezco de ante mano e infinitamente al Doctor Erick Cuevas Yañez, por darme esta oportunidad de ser parte de su gran equipo de investigación y más que nada darme la confianza y todo el apoyo que me ha brindado durante todo este tiempo para seguir creciendo como persona y profesionalmente, mil gracias.

Agradezco a la M.C. María de las Nieves Zavala Segovia por su ayuda con los resultados en Resonancia Magnética Nuclear.

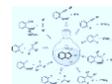
Agradezco también la ayuda y paciencia de la M. en C. Lizbeth Triana Cruz, por su apoyo con los resultados de Espectrometría de Masas y Espectroscopía de Infrarrojo.

Quiero agradecer a mis compañeros que sin darme cuenta se volvieron más que amigos, son como parte de mi familia.

Primero a Maru que fue parte del inicio de esta nueva etapa, siempre me aconsejo y me apoyo, te extrañe mucho a ti y a Kary y que gracias a Dios estoy concluyendo, posteriormente alguien que siempre estuvo a mi lado en las buenas y malas, que nunca me dejo caer y siempre me motiva a seguir adelante y ser diferente, a ti Juanita, muchas gracias por estar aquí, eres una parte importante en mi vida.

A ustedes mis compañeros de maestría que sin querer se volvieron mis hermanitos, gracias por sus consejos, ayuda, motivación y esas súper pato aventuras que vivimos juntos, muchísimas gracias Ivette y Pepe.

Agradezco también por su ayuda a Osvaldo y Gonzalo, son unas personitas muy buenas, divertidas y agradables, recordare su ayuda por siempre y cuando me hacían reír con sus ocurrencias.



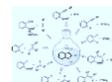
Gracias a mis compañeritos de laboratorio en especial a mi hermanis Yolo, por su compañía y sé que te voy a extrañar. Por sus ocurrencias y apoyo muchas gracias Juanjo, a Lety muchas gracias por el apoyo que siempre me brindabas. A Flor gracias por el apoyo y las pláticas que teníamos al finalizar el día. Asimismo agradezco por sus consejos y apoyo a Edgar, Citlalit, Esme, Javi, Julio, Oscar Osvaldo, Rosa, Kary, Magali, María, Elo, Sr. Ramón, Josué, Vic y Jazz.

Agradezco a mis amigos que siempre están al pendiente y me están motivando por terminar y seguir adelante, Gracias May, Lula, Heidy, Sel, Moni, Esthela, Rene, Ara, muchas gracias por su ánimo y motivación.

Igualmente agradezco al Professor Richard Hartley, por su gran apoyo que me dio durante mi estancia de investigación en la Universidad de Glasgow y por darme la oportunidad de formar parte de equipo de investigación.

Gracias de igual manera a mis compañeros de laboratorio de la Universidad de Glasgow, por su gran ayuda y paciencia en especial a Stuart, Martyn Henry, Abigail, Jonathan, también a Sean, Laura, Claire, Thomas, Lewis, María, Réka y Aarón.

Y finalmente a Bogna, muchas gracias, por todo ese gran apoyo que me diste durante mi estancia en Glasgow fuiste y eres una gran amiga, que llevo en mi corazón y no tengo como agradecerte por toda esa gran ayuda y motivación.



DEDICATORIA

Este gran ciclo que hoy se cierra es un esfuerzo que gracias a Dios he completado con su ayuda y va dedicado a todo mi Familia, en especial a mis padres, Gracias a ustedes por su gran apoyo y sacrificio que siempre me han brindado y sin importar siempre han estado ahí a mi lado apoyándome en las buenas y en las malas y siempre por motivarme a seguir creciendo personalmente y profesionalmente.

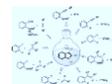
Este gran trabajo es por ustedes porque mi éxito es su éxito, a ti madre que siempre me has apoyado y me has guiado, eres un gran orgullo para mí y te admiro mucho, este trabajo te lo dedico por esos meses que me extrañaste y te extrañe.

A ti papá este trabajo también te lo dedico por ese apoyo que siempre me brindas y tratas de que sea mejor persona cada día y de que siga creciendo. Esto es por mí y para ustedes, espero no decepcionarlos.

Asimismo se los dedico a mis hermanos gracias por su apoyo, Ana, Camila y Toño, a mi cuñado Martín que siempre está ahí apoyándome también. Y espero que mis sobrinos Yose, Angy, Saúl e Ian lleguen muy lejos, esto también es por ustedes mis pequeños monstruos.

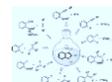
Del mismo modo se los dedico al resto de mi familia por su pequeño y gran apoyo.

Muchas gracias a todos.

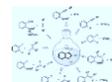


ABREVIATURAS EMPLEADAS

Símbolo	Significado
AcOEt	Acetato de Etilo
CuAAC	Cicloadición Alquino Azida Catalizada por Cobre
mL	Mililitros
h	Horas
mg	Miligramo
mmol	Milimoles
p.f.	Punto de fusión
g	Gramo
IR	Espectroscopía de Infrarrojo
EM	Espectroscopía de masa
RMN - ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
RMN- ¹³ C	Resonancia Magnética de Carbono 13
ppm	Partes por millón
J	Constante de acoplamiento medida en Hertz.
Hz	Hertz
m/z	Relación masa carga
Δ	Desplazamiento químico
s	Señal simple
d	Señal doble
t	Señal triple
q	Señal cuádruple
m	Señal múltiple
TMS	Tetrametilsilano
t.a.	Temperatura Ambiente.

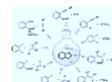


NaN_3	Azida de sodio
min	Minutos
Cu	Cobre
Fe	Hierro
Zn	Zinc
Rh	Rodio
$^{\circ}\text{C}$	Grados centígrados
ccf	Cromatografía de capa fina
cat	Catalizador
cm^{-1}	Centímetros
M	Metal de transición
DCM	Diclorometano
NaBH_4	Boro hidruro de Sodio
FeSO_4	Sulfato de hierro
CuSO_4	Sulfato de cobre
MeOH	Metanol
SEM	Scanning Electron Microscope



INDICE

RESUMEN	10
ANTECEDENTES	11
JUSTIFICACIÓN.....	26
HIPOTESIS	26
OBJETIVOS.....	27
PARTE EXPERIMENTAL.....	28
ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	53
CONCLUSIONES.....	64
REFERENCIAS	65
ANEXOS	71



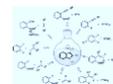
I. RESUMEN

La necesidad de proveer nuevas y más eficaces alternativas para el tratamiento farmacológico de patologías, obliga a las áreas químicas de orgánica, medicinal y farmacéutica principalmente, a explorar el inmenso número de compuestos potencialmente activos, así como la creación de colecciones (bibliotecas) de nuevos compuestos con potencial actividad biológica.

La “Química Click” permite acelerar el desarrollo integral para la obtención novedosa de sustancias farmacológicamente activas desde diversas áreas,¹ permitiendo identificar nuevos candidatos farmacéuticos; que pueden ser preparados en condiciones ambientalmente amigables, a partir de reacciones regioselectivas que incluyen: el uso de agua y alcoholes; condiciones a temperatura ambiente sin el uso de medios inertes; con catalizadores reutilizables² y facilidad operativa de separación de los productos de reacción.

Por otra parte, la generación de intermediarios carbenos y carbenoides a partir de 1-sulfonil-1,2,3-triazoles se ha convertido en un área de interés debido a que se pueden preparar “bloques de construcción” aplicados a la obtención de estructuras polifuncionales con aplicaciones en química orgánica y medicinal, debido a que las reacciones de inserción intermolecular que presentan los intermediarios de tipo carbenoide con diversos nucleófilos son valiosas desde el punto de vista sintético, pues conducen a la preparación de compuestos que de otra manera (reacciones iónicas, por ejemplo) serían difíciles de obtener.

Adicionalmente, la catálisis nanotecnológica aplicada en reacciones de Cicloadición Alquino-Azida Catalizada por Cobre (CuAAC), es económica y ambientalmente amigable que permite la obtención fácil y expedita de nuevas moléculas e intermediarios. Con base en lo anterior se comprovo la eficacia de nanoespongas Cu-Fe, para la formacion de de carbenoides, además se desarrollo una mnetodologia mas eficaz para la obtencion de N-H triazoles, a partir de los 1-sulfonil-1,2,3-triazoles, obtenidos facilmente a partir de la reaccion “click” de sulfonilazida con diversos alquinos terminales.



II. ANTECEDENTES

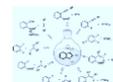
2.1. Aspectos Generales sobre la Química “Click.”

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), que es un conjunto de reacciones poderosas y selectivas que forman eslabones heteroaromáticos; ofrece una alternativa muy interesante a este problema.¹

La química “click”, se define como un conjunto de reacciones selectivas que forman eslabones heteroaromáticos de una forma óptima; que se realizan bajo condiciones de reacción simples, empleando reactivos de bajo costo, gran compatibilidad con la mayoría de los disolventes, incluyendo agua, desarrollándose bajo condiciones simples de presión y temperatura, inafectadas por el oxígeno, con procedimientos sencillos de separación y purificación, poco impacto nocivo al ambiente y de amplia aplicación.³

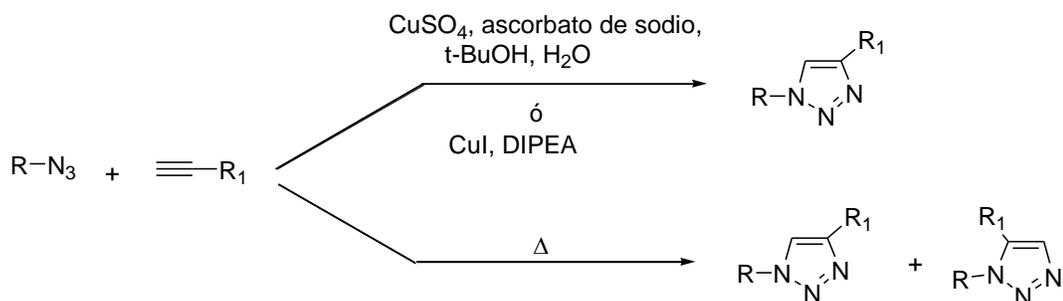
El concepto de química clic fue introducido por Sharpless y colaboradores⁴, quienes han identificado una amplia variedad de reacciones que cubren los criterios para ser consideradas como reacciones “Click”, siendo posiblemente la reacción más poderosa descubierta hasta el momento, una variante de la cicloadición de Huisgen 1,3-dipolar entre azidas y alquinos, catalizada por sales cuprosas para obtener 1, 2,3-triazoles.⁵

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.⁶ 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.



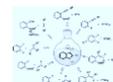
Las azidas y los alquinos son inertes a la mayoría de las condiciones biológicas y orgánicas, incluyendo moléculas biológicas altamente funcionalizadas, el oxígeno molecular, el agua, y la mayoría de condiciones de reacción comunes en síntesis orgánica. Estos pueden ser instalados de manera conveniente y permanecen estables a través de transformaciones subsecuentes. Donde la estabilidad cinética de alquinos y azidas es responsable de que su proceso de cicloadición sea lento, lo cual requiere temperaturas elevadas y tiempos de reacción largos.⁷

Se ha observado que el uso de sales de cobre (I) cataliza esta clase de reacciones, permitiendo que los tiempos de reacción sean más cortos y la velocidad se incremente aún más ante la presencia de ciertos ligantes, no es afectada por efectos estérico y se pueden 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-disustituidos, que bajo condiciones térmicas tradicionales hubieran dado una mezcla de los regioisómeros 1,4 y 1,5 (Esquema 1).⁸



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

Actualmente, las reacciones CuAAC han alcanzado el estatus “click,”⁹⁻¹⁰ y posibilitan el rápido acceso a un enorme número de nuevos derivados y análogos de estructuras tal como los 1-sulfonil-1,2,3-triazoles,¹¹ los cuales pueden ser sintetizados en medio acuoso, a temperatura ambiente y en condiciones suaves catalizadas con compuestos derivados de cobre (I), es evidencia de un potencial “verde” para el diseño de compuestos preparados a través de diversos protocolos.



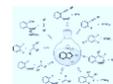
Las aplicaciones de las reacciones “click” han acelerado y diversificado por ejemplo, la obtención de novedosas moléculas candidatas como agentes farmacológicos que actúan a modo de inhibidores de la proteasa VIH-1,¹² pues los compuestos derivados de 1,2,3-triazol, por su capacidad para mimetizar enlaces peptídicos y nucleótidos, son utilizados para desarrollar agentes anti VIH.¹²⁻¹³ Por otra parte, muchos compuestos derivados de isómeros 1,2,3-triazoles, son importantes agentes antifúngicos de amplio espectro, disponibles comercialmente basados en estructuras isoméricas 1,2,4-triazoles *N*-mono alquilados como el fluconazol, itraconazol, voriconazol.¹⁴

Cabe mencionar que la reacción de CuAAC no es la única manera de preparar 1,2,3-triazoles, pero sí una de las más actuales e importantes; la necesidad de obtener 1,2,3-triazoles por sus aplicaciones en diferentes campos, conlleva a la exploración para su disponibilidad sintética; para tal propósito, se han desarrollado metodologías que incluyen ciclaciones intermoleculares de bishidrazonas y mezclas de hidrazonas, diversas oxidaciones y la bien conocida cicloadición 1,3-dipolar de azidas a alquinos bajo una gran cantidad de condiciones de reacción, generando una variedad de 1,2,3-triazoles 1,4-sustituídos cuyas aplicaciones en química combinatoria permiten obtener diversas sustancias, que se acoplan perfectamente a las técnicas de síntesis en fase sólida y a la síntesis de péptidos sobre soportes polares asociada a estas técnicas.^{15,16,17}

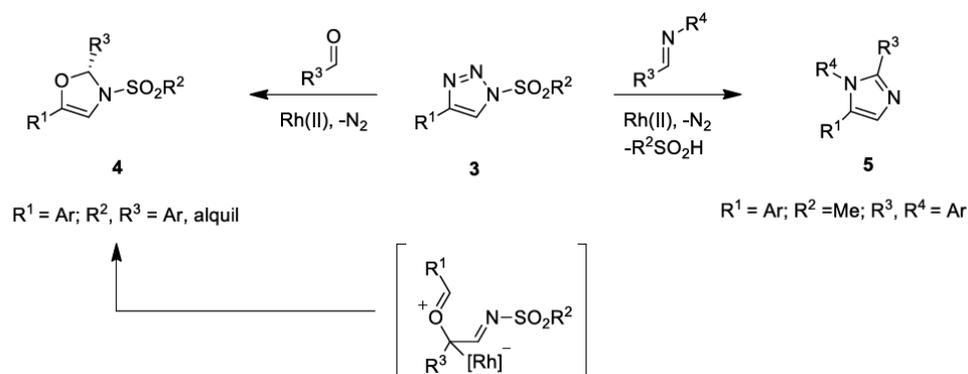
2.2. Síntesis de sulfoniltriazoles.

Se ha comprobado que la introducción del grupo sulfonil da una variedad de compuestos heterocíclicos, la cual da lugar a cambios significativos en su bioactividad.¹⁸

Los sulfoniltriazoles son precursores estables de azavinilcarbenos de rodio(II). Estos intermediarios reactivos pueden ser empleados para la introducción de un heteroátomo, en heterociclos que son importantes tanto en química sintética como en química medicinal.¹⁹ Entre las aplicaciones de los azavinilcarbenos destacan: reordenamientos y ciclaciones intramoleculares para dar enamionas²⁰ y α -aminocetonas,²¹ inserciones para la obtención



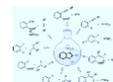
de pirroles,²² ciclopropanos²³ y el posterior tratamiento para la expansión del anillo, dando ciclobutanos altamente sustituidos.²⁴ Así también, se ha demostrado la versatilidad del carbeno de rodio(II) en inserciones estereoselectivas de N-H y O-H,²⁵ y en C-H secundarios o terciarios, de manera enantioselectiva.²⁶

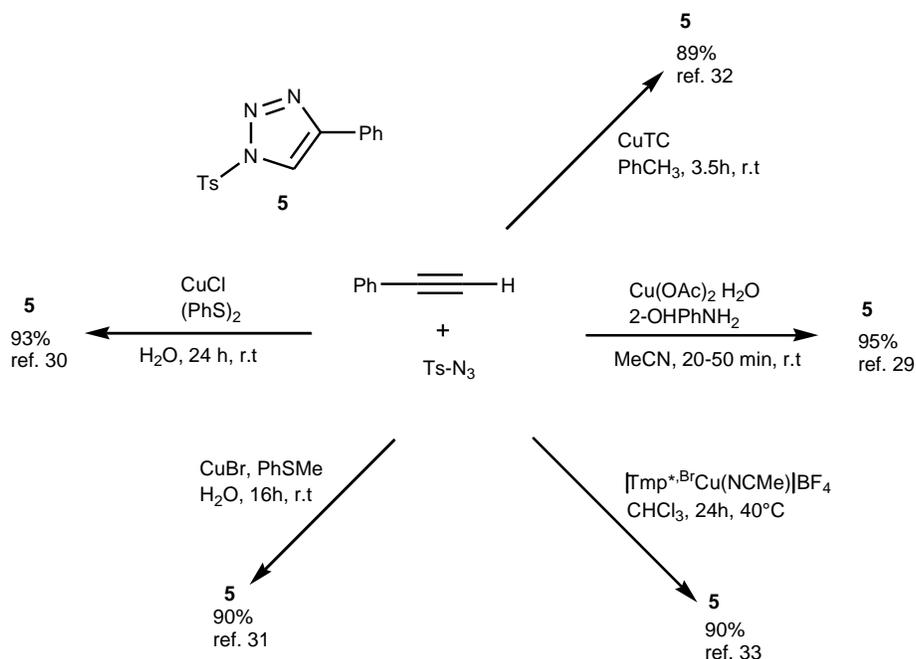


Esquema 2. Sulfonyltriazoles como fuente de azavinil carbenos de Rh(II)

M. Zibinsky y V. V Fokin,²⁷ reportaron que los azavinil carbenos de rodio(II) reaccionan con aldehídos para dar 3-sulfonyl-4-oxazolinas quirales 4 (Esquema 2), en excelentes rendimientos y con alta enantioselectividad. Semejante a esto, los triazoles 3 reaccionan con aldiminas, a través de un mecanismo de ciclización – eliminación, conduciendo directamente a imidazoles 1,2,5-trisustituidos 5 (Esquema 2).

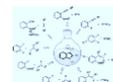
Hoy en día, existen diversos métodos para la obtención de 1-sulfonyl-1,2,3-triazoles, sin embargo muchos de ellos requieren complicadas condiciones de reacción e incluso métodos de purificación químicamente costosos, que resultan en bajos rendimientos.²⁸ Algunos métodos efectivos están resumidos en el (Esquema 3).

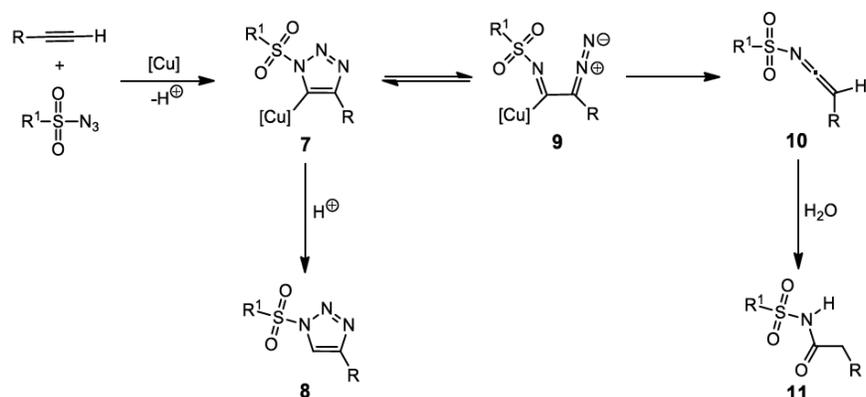




Esquema 3. Síntesis de 1-sulfonil-1,2,3-triazoles, ejemplos seleccionados de la literatura.

Un mecanismo probable para la reacción entre sulfonilazidas y alquinos, fue propuesto originalmente basándose en cálculos teóricos.³⁴ En el caso de la reacción de cicloadición de sulfonilazidas (y también de otras azidas activadas tales como carbonil- y foforil- azidas) con acetiluros de cobre (I), las N-sulfonilamidas se obtienen como productos principales en altos rendimientos bajo condiciones acuosas. Esto parece demostrar que la formación de la N-sulfonilamida 11 es derivada de la descomposición del complejo de cobre (I) 9 a través de la pérdida irreversible de N₂ y la formación de la sulfonilcetimina 10 (Esquema 4).

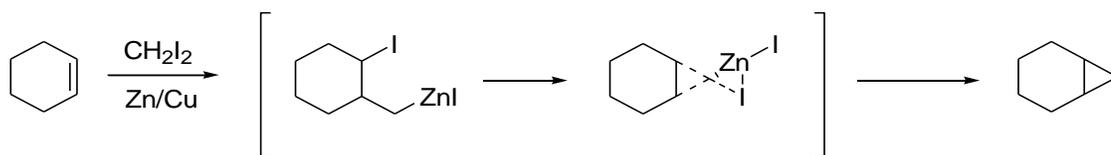




Esquema 4. Intermediarios en la reacción de alquinos y sulfonilazida, catalizada por cobre (I)

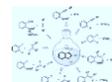
2.3. El uso de intermediarios carbenoides en Química Orgánica.

Un carbenoide es un intermediario reactivo que reacciona de manera similar a un carbeno pero que en realidad no implica la formación de un carbeno. Un ejemplo clásico sobre la generación y aplicación de especies carbenoides lo constituye la reacción de Simmons-Smith, en donde un metileno se adiciona a un alqueno para formar un ciclopropano por acción del diyodometano y una mezcla Zn / Cu.³⁵ Un ejemplo específico sencillo es la conversión de ciclohexeno para formar biciclo [4.1.0] heptano (Esquema 5).³⁶



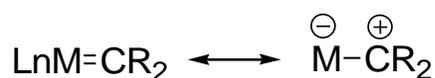
Esquema 5. Generación de carbenoides en la Reacción de Simmons-Smith en la obtención de biciclo [4.1.0] heptano.

En la actualidad, una de las maneras más utilizadas para generar intermediarios carbenoides implica el uso de compuestos diazo catalizadas por sales de rodio (II). El interés en síntesis orgánica de los compuestos diazo como fuentes de carbenoides ha crecido de manera espectacular en los últimos años como resultado del desarrollo de catalizadores a partir de metales de transición, así como del diseño de nuevas estrategias de síntesis en donde se



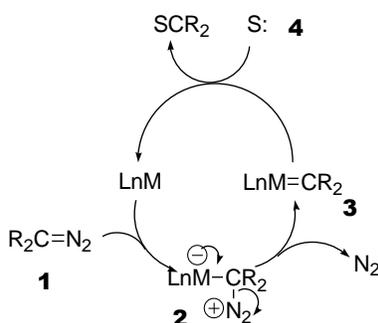
prefiere como paso clave dentro de los esquemas de síntesis el uso de intermediarios de tipo carbenoide,³⁷⁻³⁹ el uso de métodos catalíticos ha desplazado casi por completo los anteriores procesos térmicos y fotoquímicos, debido a que los procesos catalíticos se llevan en condiciones muy suaves de presión y temperatura, además de ser limpios y eficientes, en adición a que en años recientes ha existido un avance significativo en la comprensión mecanística de tales transformaciones, con lo cual el grado de certeza al predecir el curso de esta clase de reacciones ha aumentado de una manera considerable.

Los metales de transición que son efectivos como catalizadores en la descomposición de compuestos diazo son ácidos de Lewis, y su actividad catalítica depende de la insaturación coordinativa del centro metálico, lo que hace que reaccionen como electrófilos frente a compuestos diazo. En 1952 Yates⁴⁰ propuso que los catalizadores de metales de transición reaccionan con compuestos diazo para generar carbenoides que se ilustran en el (Esquema 6).

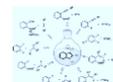


Esquema 6. Estructura de un carbenoide/ carbeno metálico

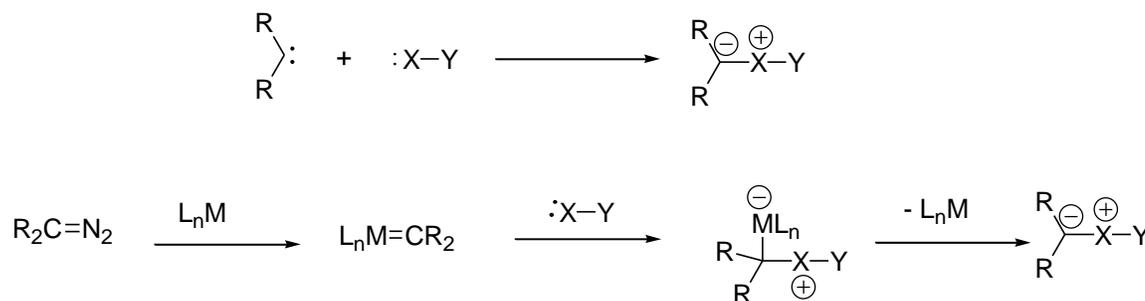
El mecanismo que es generalmente aceptado se ilustra en el (Esquema 7), que comienza con la acomplejación del compuesto **1** con el catalizador metálico, en donde la adición electrofílica provoca la pérdida de nitrógeno molecular y la producción de un carbeno metálico (**3**), la transferencia de la parte carbénica electrofílica a un sustrato rico en electrones (S: **4**) regenera el compuesto catalíticamente activo LnM y completa el ciclo catalítico.



Esquema 7. Ciclo catalítico de formación-inserción de especies carbenoides.



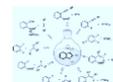
Las especies carbenoides (o llamadas también carbenos metálicos, o metalocarbenos), al igual que los carbenos libres, pueden reaccionar con compuestos orgánicos que contengan heteroátomos con pares de electrones, dando lugar a la formación de iluros (Esquema 8), los cuales generalmente son intermediarios reactivos que se conocen por llevar a cabo transformaciones orgánicas muy útiles, tales como transposiciones o cicloadiciones.



Esquema 8. Formación de iluros a partir de la inserción de especies carbenoides.

La utilidad sintética de los carbenos libres para formar iluros está limitada en parte por sus métodos de generación (térmicos, fotoquímicos, o bajo condiciones básicas), así como por su alta reactividad y falta de selectividad. En cambio, los carbenoides se pueden obtener fácilmente a partir de los compuestos diazocarbonílicos, y se ha observado que en general la formación de iluros ocurre con gran selectividad y altos rendimientos.⁴¹

A pesar del gran valor que tienen los carbenoides y del potencial que tienen estos intermediarios en síntesis orgánica, existen dos serias limitaciones en su generación debido a la naturaleza de los materiales de partida, tales limitaciones impiden que estas metodologías sean más versátiles y tengan un mayor número de aplicaciones. La primera limitación es que hasta la fecha, la mayor parte de los trabajos publicados al respecto han informado estudios de inserciones de carbenoides a nucleófilos que utilizan compuestos diazocarbonílicos como fuentes de carbenoides, y a su vez, no existen muchas metodologías eficientes para preparar compuestos diazocarbonílicos, siendo las más importantes la transferencia del grupo diazo de sulfonilazidas a compuestos 1,2- dicarbonílicos,³⁷ y las reacciones de acilación del diazometano,^{42,43} el cual es un reactivo peligroso que no es recomendable manejar en cantidades mayores a 2 gramos y en disolución etérea,⁴³ por lo que

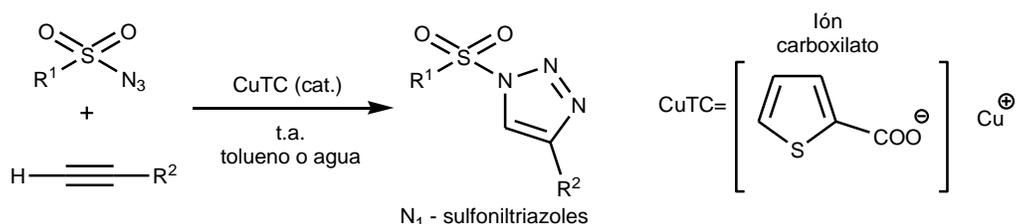


es improbable el escalamiento de estas metodologías y por tanto su aplicación a nivel industrial.

Por otra parte, la otra limitación que presenta la actual generación de carbenoides tiene que ver con los catalizadores empleados en estas reacciones, siendo los más empleados aquellos que utilizan sales de rodio (II).^{37,39,44} El alto precio de sales de rodio hace que en muchas ocasiones realizar esta clase de transformaciones sea prohibitivo para muchos laboratorios, además de que a nivel industrial sea poco atractivo. Complementariamente, se han realizado reacciones de carbenoides catalizadas por sales de cobre, especialmente sales de cobre (I), sin embargo los procesos suelen transcurrir con bajos rendimientos debido en gran parte a la poca solubilidad de estas sales en disolventes orgánicos; adicionalmente, algunas sales cuprosas como los triflatos son especialmente caras y sensibles a la humedad y al aire.

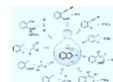
2.4. Los *N*-Sulfonil-1,2,3-Triazoles y sus aplicaciones como fuentes de carbenoides.

Recientemente se han logrado sintetizar *N*-Sulfonil-1,2,3-Triazoles a partir de reacciones CuAAC, con la notoriedad de que los *N*-Sulfonil-1,2,3-Triazoles han resultado difíciles de obtener a través de este tipo de reacciones. En la síntesis de 1-sulfonil-1,2,3-triazoles vía CuAAC, la catálisis con tiofeno-2-carboxilato de cobre (CuTC), (Esquema 9), produjo buenos resultados; siendo eficaz en la presencia de agua y/o tolueno. Otros también factores que deben ser considerados en las reacciones CuAAC para obtener 1-sulfonil-1,2,3-triazoles son el medio de reacción, la temperatura, los sustituyentes, así como el tipo de ligante.



Esquema 9. Formación de 1-sulfonil-1,2,3-triazoles a partir de la reacción de CuAAC.

Dependiendo de las condiciones de reacción, es posible aislar tanto *N*-acilsulfonamidas como 1-sulfoniltriazoles. El uso de ligantes donantes de sulfuro en condiciones acuosas

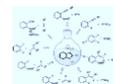


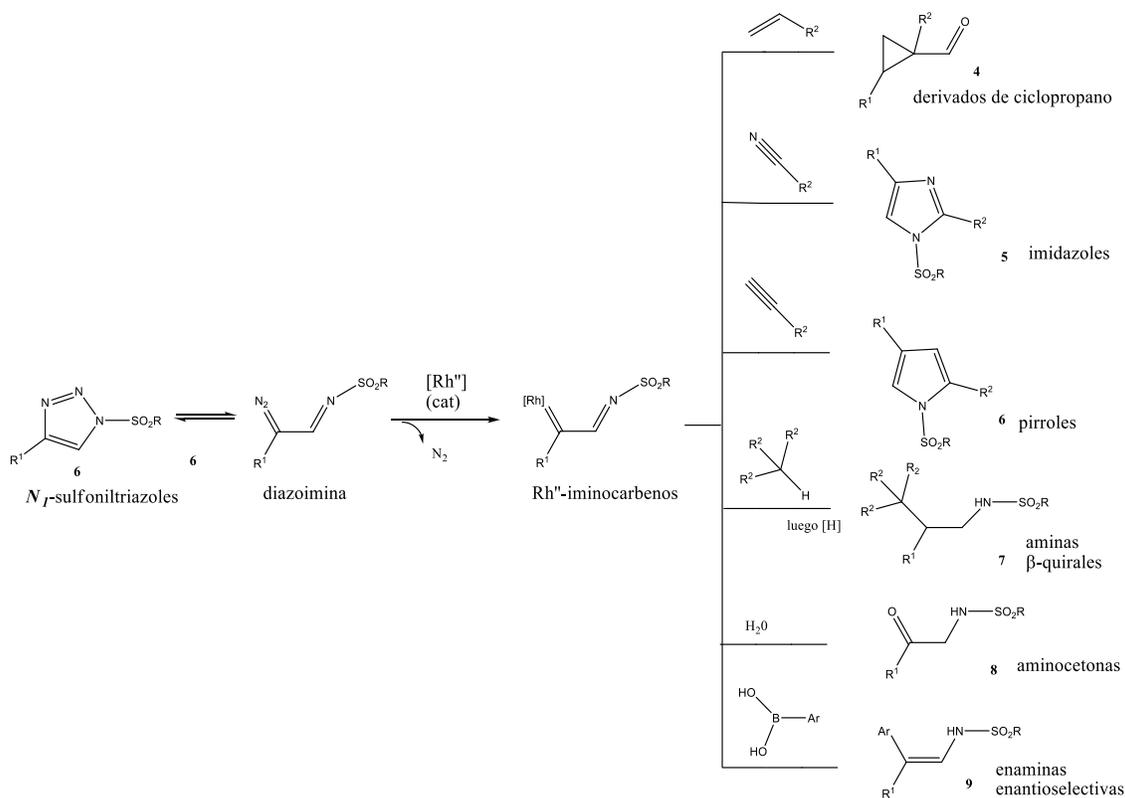
heterogéneas, conlleva a la formación selectiva de 1-sulfonil-triazoles sobre *N*-acilsulfonamidas, estructuras posiblemente formadas por la alta reactividad de los intermediarios de tipo cetenimina. Estos procedimientos pueden aplicarse a una variedad de alquil y arilsulfonilazidas. El uso de furan-carboxilato de cobre (I), CuFC, catalizador análogo de CuTC, produjo también resultados óptimos.⁴⁵

Otro tipo de ligante utilizado en complejos de cobre para la síntesis de *N*-sulfonil-triazoles a partir de *N*-sulfonilazidas son los ligantes tridentados del tipo trispirazolilborato (Tpx) y trispirazolilmetano (Tpmx), que produjeron los correspondientes triazoles altos rendimientos. El papel del ligante puede ser explicado para proteger al centro de Cu (I) de la oxidación, lo cual estabiliza a los intermediarios a través del uso de complejos que son estables en condiciones atmosféricas y no requieren precauciones especiales para su manipulación.⁴⁶

Por otra parte, los sulfoniltriazoles experimentan diversas reacciones, siendo las más importantes el proceso de tautomerismo anillo-cadena (Reordenamiento Dimroth), y la pérdida de nitrógeno molecular que genera un intermediario carbenoide catalizada por sales de rodio (II).

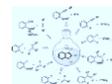
Las especies carbenoides de tipo Iminocarbenos son obtenidas a partir de 1-sulfoniltriazoles catalizados por complejos de Rh (II) las cuales intervienen en la síntesis de moléculas formando diversos bloques de construcción tanto carbocíclicos como heterocíclicos; de este modo pueden obtenerse derivados de ciclopropano en reacciones con alquenos,⁴⁷ imidazoles por reacciones de desplazamiento transanular con nitrilos,⁴⁸ pirroles en reacciones con alquinos,⁴⁹ aminas quirales por inserción a enlaces C-H de alcanos secundarios o terciarios,⁵⁰ aminocetonas por hidratación, y enaminas al reaccionar con ácidos aril-borónicos⁵¹ (Esquema 10).

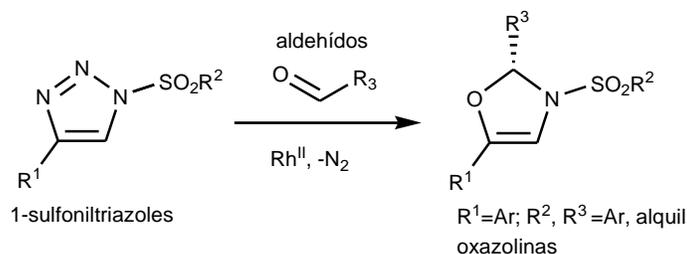




Esquema 10. Principales derivados de *N*-sulfoniltriazaoles catalizados por Rh(II).

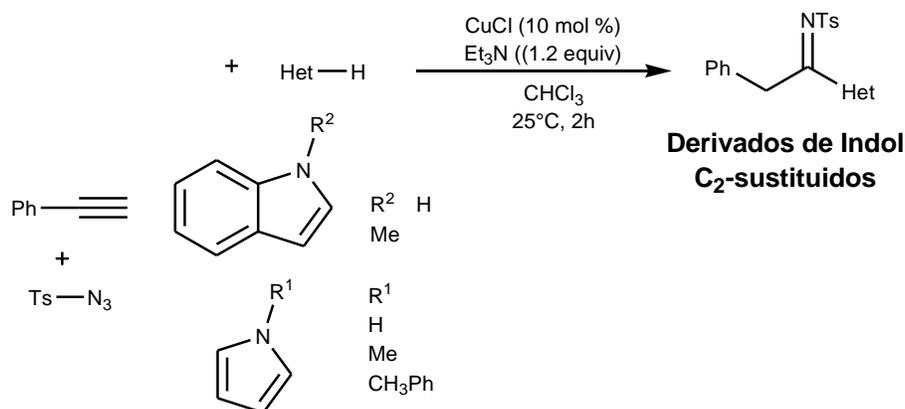
Los 1-sulfoniltriazaoles son también precursores estructurales de azavinilcarbenos que reaccionan con aldiminas y aldehídos, produciendo bloques de construcción para la síntesis de otros sistemas heterocíclicos, entre ellos oxazolinas e imidazoles 1,2,5-trisustituídos, respectivamente. El grupo de las oxazolinas se caracteriza por su importancia en síntesis orgánica, actuando como grupo protector y como auxiliar quiral en catálisis, mientras que en química medicinal este anillo forma parte del desarrollo de fármacos (Esquema 11).⁵²



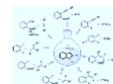


Esquema 11. 1-sulfonyltriazoles en reacción con aldehídos para la síntesis de derivados de oxazolininas.

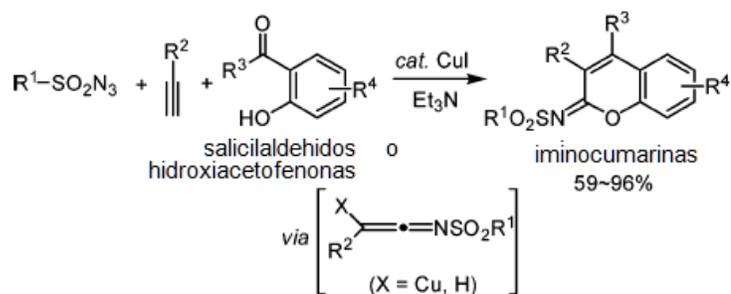
Por otra parte, se han generado imino carbenoides al hacer reaccionar directamente alquinos, sulfonilazidas y diversos nucleófilos a través de la aproximación sintética de reacciones multicomponentes, MCR (siglas en inglés) catalizadas por cobre, que incluyen el uso de compuestos heterocíclicos derivados de pirrol e indol, mostrando altos rendimientos experimentalmente (Esquema 12). Esta estrategia sintética, ha demostrado ser una bastante útil para la funcionalización en sistemas heterociclos fusionados y monoanulares de 2-pirrol y algunos de sus derivados, en campos de química medicinal y síntesis orgánica para la formación de enlaces C-C.⁵³



Esquema 12. Síntesis multicomponente catalizada por cobre en reacciones de azidas, alquinos terminales y heterociclos mononitrogenados.

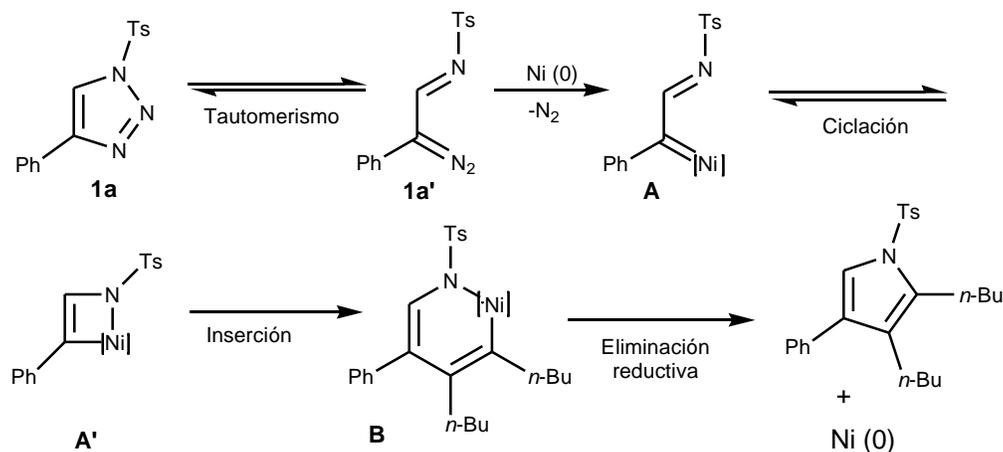


Las reacciones multicomponentes catalizadas por cobre entre *N*-sulfonilazidas y alquinos terminales con salicilaldehído se han utilizado para obtener iminocumarinas, estructuras de gran importancia en química medicinal; la influencia de varios disolventes sobre los porcentajes de conversión y la influencia del uso de diferentes azidas, mostraron, que cuando se realiza la reacción en CH_2Cl_2 se potencian los rendimientos de iminocumarinas, que permite utilizar fenil- y metilsulfonilazidas (Esquema 13).⁵⁴

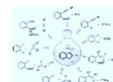


Esquema 13. Síntesis multicomponente de iminocumarinas catalizada por cobre.

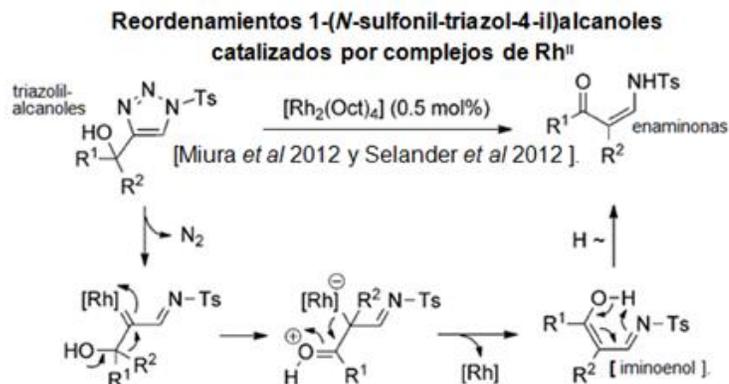
Por otra parte, el uso de cantidades catalíticas de complejos de níquel (0) - fosfina en reacciones de alquinos con 1-sulfoniltriazoles 4-sustituidos producen pirroles sustituidos (Esquema 14).⁵⁵



Esquema 14. Síntesis de pirroles catalizada por complejos de níquel (0).

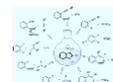


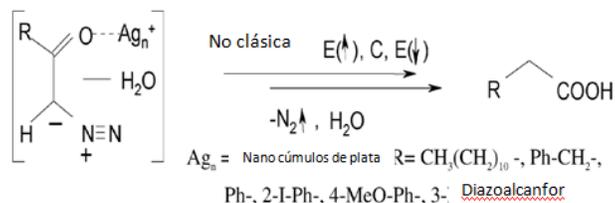
Otras especies carbenoides generadas en presencia de complejos de Rh (II) a partir de 1-sulfoniltriazoles, forman α -enaminonas a través de reacciones de transposición de los correspondientes 1-(*N*-sulfonil-4-triazolil)alcoholes (Esquema 15).^{56,57}



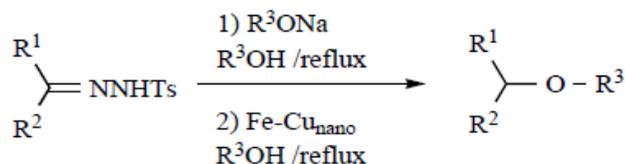
Esquema 15. Mecanismo propuesto para el reordenamiento de triazolil alcoholes

En virtud de lo expuesto anteriormente, se vislumbra como necesaria la búsqueda de nuevos catalizadores que sean económicos y resistentes a las condiciones de trabajo. Una posible solución al problema sería la introducción de nanopartículas a partir de metales de transición. En general, el desarrollo de las nanotecnologías ha sido vertiginoso en los últimos años, y de manera especial, muchas nanopartículas preparadas a partir de metales de transición se han aplicado con éxito en algunos procesos catalíticos.^{58,59} Recientemente, Sudrik y colaboradores han logrado la transposición de Wolff en condiciones electroquímicas,⁶⁰ utilizando algunas diazocetonas en presencia de nanocúmulos de plata (Esquema 16); adicionalmente, el grupo de Cuevas-Yañez ha demostrado la viabilidad del uso de nanopartículas de plata y de hierro-cobre para catalizar la inserción intermolecular de carbenoides derivados de *p*-toluensulfonilhidrazonas a alcoholes (Esquema 17).⁶¹ Estos últimos trabajos han hecho considerar la posibilidad de poder extender el uso de las nanopartículas hacia otras reacciones que implican la generación de especies carbenoides.



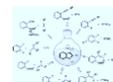


Esquema 16. Transposición de Wolff



Esquema 17. Síntesis de carbenoides derivados p-toluensulfonilhidrazonas a alcoholes

Con base en lo anterior, se considera altamente probable que se pueda conjuntar una nueva metodología para la generación de intermediarios carbenoides que combine al mismo tiempo la utilización directa de un sulfoniltriazol, y la introducción de un catalizador a base de nanopartículas de hierro-cobre, lo que permitiría obtener en un solo proceso (“one pot”), un compuesto funcionalizado a partir de un sulfoniltriazol con un nucleófilo. El presente trabajo pretende demostrar la viabilidad de este proceso en la preparación de algunas 2-alcoxi-N-sulfoniliminas que forman la estructura de algunas sustancias de interés farmacéutico a partir de 1-sulfoniltriazoles y diversos alcoholes, utilizando materias primas económicas y de fácil adquisición.



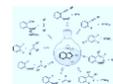
III. JUSTIFICACIÓN

El destacado papel que cumplen las reacciones CuAAC, permite obtener eficientemente una gran variedad de compuestos polifuncionales de difícil preparación por otras vías de síntesis utilizando condiciones ambientalmente amigables.

El desarrollo de reacciones “click” para la síntesis de 1-sulfonil-1,2,3-triazoles, y su posterior utilización como intermediarios para la obtención de carbenoides usando nanopartículas como catalizadores representa una estrategia de síntesis en el conocimiento de frontera, pues permitiría obtener productos de alto valor agregado a partir de sustratos de fácil adquisición. Por tanto, el estudio de la síntesis para obtener 2-alcoxi-N-sulfonilaminas dejaría precedentes importantes en el desarrollo de fármacos por ejemplo, anticancerígenos, con la posibilidad de obtener múltiples derivados de grupos alcoxi en estas estructuras, lo que permitirá sintetizar estructuras análogas y derivadas de 2-alcoxi-N-sulfonilaminas. Adicionalmente, el desarrollo de la síntesis de 2-alcoxi-N-sulfonilaminas constituye una línea de investigación con muchas posibilidades de desarrollo, ya que existen las condiciones experimentales en el laboratorio de Química Orgánica del CCIQS UAEM-UNAM, donde se realizará la investigación, y con un gran interés de estudio, debido a su estrecha relación con otras áreas de conocimiento, como la Química Medicinal y la Química Organometálica.

IV. HIPÓTESIS

Es posible obtener 2-alcoxi-N-sulfonilaminas a partir de la reacción de 1-sulfoniltriazoles en presencia de cantidades catalíticas de nanopartículas cobre-hierro.



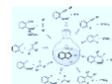
V. OBJETIVOS.

5.1. Objetivo general

Realizar un estudio general de la síntesis para 2-alcoxi-N-sulfoniliminas a partir de la inserción de carbenoides derivados de 1-sulfoniltriazoles catalizada por nanopartículas cobre-hierro.

5.2. Objetivos específicos

1. Desarrollar la síntesis de N-sulfonil-1,2,3-triazoles a partir de la reacción de diversos alquinos con la sulfonilazida.
2. Probar y determinar cuál catalizador funciona mejor para el estudio de 2-alcoxi-N-sulfoniliminas.
3. Desarrollar una metodología de síntesis para 2-alcoxi-N-sulfoniliminas a partir de la inserción de carbenoides derivados de 1-sulfoniltriazoles catalizadas por nanopartículas cobre-hierro.



VI. PARTE EXPERIMENTAL

Reactivos y equipo

Para las materias primas de este proyecto se utilizaron alquinos terminales que están disponibles en el laboratorio de Química Orgánica que fueron previamente preparados y purificados. Y algunos fueron adquiridos de Aldrich Chemical Co. Los disolventes como el diclorometano, hexano, acetato de etilo, metanol, acetona fueron utilizados sin previa destilación.

El salicilato de cobre se preparó a partir del ácido salicílico (1.0185g, 0.00737mol) y óxido de cobre (I) (0.2645g, 0.00184 mol) en 80 mL de tolueno a reflujo. Obteniendo un polvo fino color marrón.

Las reacciones fueron monitoreadas por la técnica de cromatografía en capa fina (TLC) utilizando cromatofolios de gel de sílice tipo GF-254 tipo 60 de Merck de 0.20 mm de grosor para monitorear y seguir el curso de las reacciones utilizando como revelador luz ultravioleta proveniente de una lámpara de radiación UV minarlight.

Los puntos de fusión de cada compuesto se obtuvieron en un aparato Fisher-Johns Scientific, serán enunciados en grados centígrados y no serán corregidos.

Identificación de compuestos.

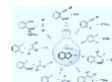
Para la identificación de los compuestos orgánicos obtenidos se utilizaron diferentes técnicas analíticas que son complementarias y se basan en la caracterización de los grupos funcionales, los fragmentos que componen la estructura molecular y los tipos de hidrógeno y carbono presentes en la molécula.

Espectrofotometría de infrarrojo

Los espectros de IR se obtuvieron en el equipo FT-IR Bruker modelo Tensor 27 con accesorio Platinum por la técnica de ATR. La variable a analizar serán las absorciones de radiación que se relacionan directamente con los grupos funcionales de la molécula.

Espectrometría de masas

Las EM fueron determinados en un espectrómetro de masas marca Shimadzu, modelo GCMS-QP2010 Plus para análisis por la técnica de impacto electrónico a 70eV. En este caso



la variable es la relación masa carga (M/Z) resultante de las fragmentaciones de la molécula en cuestión, los cuales se relaciona con la estructura.

Resonancia Magnética Nuclear

Los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN fueron obtenidos usando los espectrómetros Bruker Avance III 300 MHz, Varian Gemini a 500 MHz, en CDCl_3 y/o DMSO-d_6 (para disolución total), los desplazamientos químicos (δ) están dados en ppm relativo al TMS como estándar interno (0.00 ppm). La variable a analizar serán los desplazamientos químicos de los hidrógenos y/o carbonos presentes en cada molécula. Lo anterior definirá los ambientes químicos de cada hidrógeno y cada carbono presentes en la molécula. Para definir los desplazamientos químicos y describir la multiplicidad se hace uso de las abreviaturas siguientes:

s= señal simple

d= señal doble

t= señal triple

q= señal cuádruple

m= señal múltiple

dd= señal doble de doble

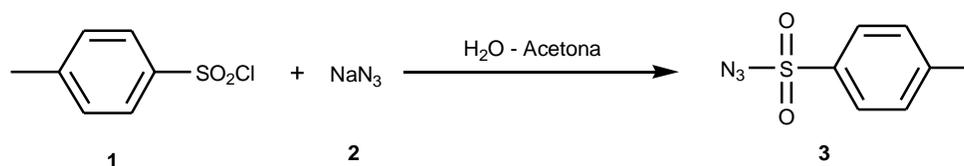
Difracción de rayos X

Los monocristales formados se analizaron en un difractor Bruker con la resolución estructura de los paquetes SHELXTL y SAINT.

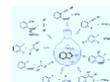
OBTENCIÓN DE MATERIAS PRIMAS

Síntesis de p-Toluensulfonilazida (3)

Una de las materias primas importantes para este proyecto es la síntesis de la p-Toluensulfonilazida, la cual es la base para la obtención de los sulfoniltriazaoles.



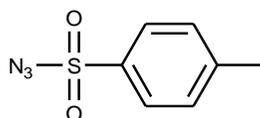
Esquema 18. Reacción de p-Toluensulfonilazida (3).



En un vaso de precipitado de 100 mL, se colocó cloruro de p-toluensulfonilo (1) (1 mmol, 0.1909 g) y se disolvió con acetona (5 mL). Por otro lado, en otro vaso de precipitado de 100 mL, se colocó azida de sodio (2) (1 mmol, 0.0653 g) y se disolvió con H₂O (5 mL).

Después, se mezclaron las dos soluciones obtenidas en un matraz de fondo redondo de 50 mL y se dejaron en agitación por 3.5 hrs. a temperatura ambiente. Posteriormente al tiempo transcurrido se le evaporó la acetona a presión reducida y se le añadió agua (50 mL) y se le realizó una extracción de la fase acuosa, obteniendo un aceite incoloro.

p – Toluensulfonilazida (3):



Rendimiento: 85%, aceite incoloro.

C₇H₇N₃O₂S

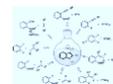
P.M.: 197.21

FT-IR (ART, cm⁻¹): 2928.8, 2126.2, 1595.1

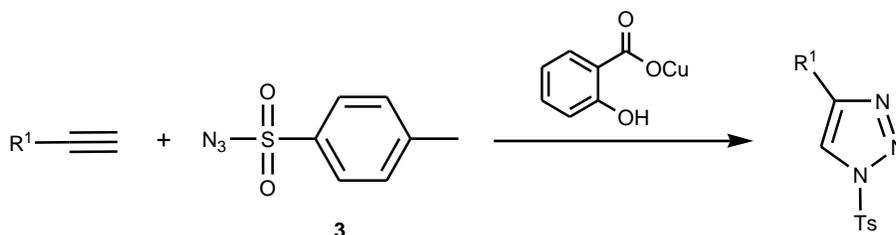
EM (IE, 70eV): m/z (%) [M⁺] 197, 155, 92, 77, 65.

RMN ¹H 300 MHz, (CDCl₃), δ (ppm): 7.82 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 2.48 (s, 3H).

RMN ¹³C 300 MHz, (CDCl₃), δ (ppm): 146.3 (C), 135.4 (C), 130.3 (2xCH), 127.7 (2xCH), 21.7 (CH₃).



Síntesis de 1,2,3-Sulfoniltriazoles en presencia de salicilato de cobre

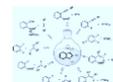


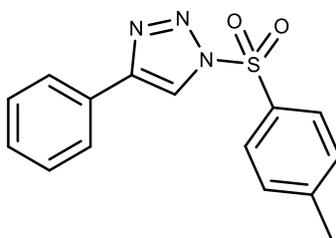
Esquema 19. Reacción general de 1-sulfonil-1,2,3-triazoles

Procedimiento General:

En un matraz de fondo redondo de 25 mL se colocó el correspondiente alquino (1 mmol) y se le agregó de manera sucesiva CH_2Cl_2 (7 mL) y salicilato de cobre (I) (0.01 g) se disolvió y la mezcla resultante se enfrió a 0°C . Posteriormente se agregó gota a gota una disolución de p-Toluensulfonilazida (0.95 mmol, 0.187 g) en CH_2Cl_2 (2 mL), conservando la agitación constante. La mezcla de reacción se dejó en agitación. El seguimiento de la reacción fue por ccf en sistema Hexano:AcOEt (6:4 y 7:3).

Después se trató la reacción adicionándole una porción de cardón activado a la mezcla de reacción y se continuó con la agitación por 10 min. La mezcla se filtró sobre celita y el filtrado se evaporó a presión reducida, obteniendo un sólido, en algunos casos para la purificación del producto se recrystalizó y en otros realizó cromatografía de columna para poder obtener el producto deseado.



4-Fenil-1-tosil-1H-1, 2, 3-triazol (15):

Rendimiento: 75%, sólido blanco (0.2133 g).

C₁₅H₁₃N₃O₂S

P.M.: 299.35

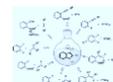
p.f.: 92°C

FT-IR (ART, cm⁻¹): 3141, 1594, 1387, 1197, 1168, 987.

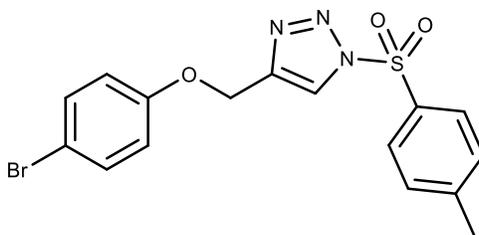
EM (IE, 70eV): m/z (%) [M⁺] 299 (20), 271 (28), 155 (72), 139 (65), 118 (100), 91 (65), 77 (26).

RMN ¹H 300 MHz, (CDCl₃), δ (ppm): 8.31 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.82 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 7.42 – 7.35 (m, 3H), 2.44 (s, 3H).

RMN ¹³C 500 MHz, (CDCl₃), δ (ppm): 147.35 (C), 135.73 (C), 133.09 (C), 130.45 (2xCH), 129.08 (C), 128.98 (2xCH), 128.86 (CH), 128.69 (2xCH), 126.06 (2xCH), 118.92 (CH), 21.83 (CH₃).



4 ((4-bromofenoxi) metil) 1-tosil-1H-1, 2, 3-triazol (16):



Rendimiento: 70%, sólido blanco (0.2662 g).

C₁₆H₁₄BrN₃O₃S

P.M.: 408.27

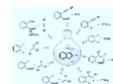
p.f.: 130°C

FT-IR (ART, cm⁻¹): 3136, 3107, 1592, 1387, 1241, 1195, 1172.

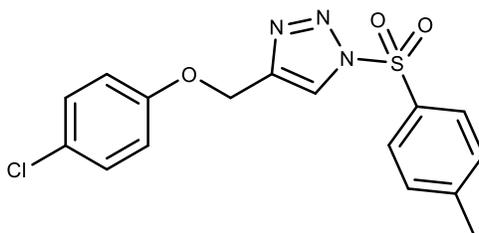
EM (IE, 70eV): m/z (%) [M⁺] 409 (5), 328 (4), 208 (54), 172 (30), 155 (100), 92 (20), 65 (53), 39 (17).

RMN ¹H 300 MHz, (CDCl₃), δ (ppm): 8.18 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 2.46 (s, 3H).

RMN ¹³C 500 MHz, (CDCl₃), δ (ppm): 156.95 (C), 147.53 (C), 143.61 (C), 132.82 (C), 132.45 (2xCH), 130.49 (2xCH), 128.79 (2xCH), 116.53 (2xCH), 113.90 (C), 122.53 (CH), 61.75 (CH₂), 21.86 (CH₃).



4 ((4-clorofenoxi) metil) 1-tosil-1H-1, 2, 3-triazol (17):



Rendimiento: 80%, sólido blanco (0.2763 g).

C₁₆H₁₄ClN₃O₃S

P.M.: 363.82

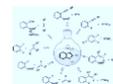
p.f.: 119°C

FT-IR (ART, cm⁻¹): 3136, 3108, 1593, 1386, 1241, 1195, 1170.

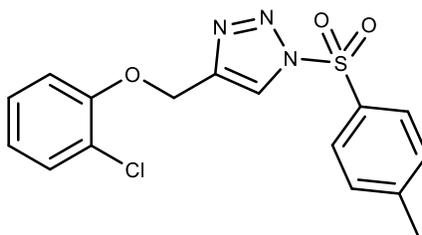
EM (IE, 70eV): m/z (%) [M⁺] 363 (6), 208 (49), 155 (100), 128 (66), 65 (51), 39 (20).

RMN ¹H 300 MHz, (CDCl₃), δ (ppm): 8.18 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 7.24 (dd, J = 9.2, 2.5 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 2.45 (s, 3H)

RMN ¹³C 500 MHz, (CDCl₃), δ (ppm): 156.45 (C), 147.55 (C), 143.66 (C), 132.81 (C), 130.50 (2xCH), 129.50 (2xCH), 128.78 (2xCH), 126.58 (C), 122.55 (CH), 116.04 (2xCH), 61.82 (CH₂), 21.85 (CH₃).



4 ((2-clorofenoxi) metil) 1-tosil-1H-1, 2, 3-triazol (18):



Rendimiento: 77%, sólido blanco (0.2659 g).

C₁₆H₁₄ClN₃O₃S

P.M.: 363.82

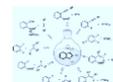
p.f.: 124°C

FT-IR (ART, cm⁻¹): 3161, 3120, 1592, 1389, 1257, 1193, 1173.

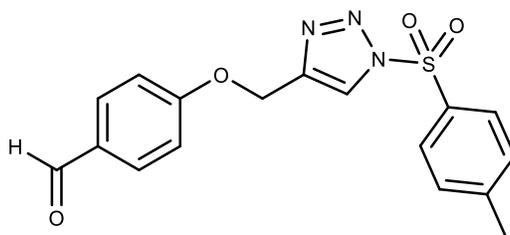
EM (IE, 70eV): m/z (%) [M⁺] 363 (1), 328 (6), 208 (44), 155 (100), 128 (41), 92 (34), 65 (57), 39 (23).

RMN ¹H 300 MHz, (CDCl₃), δ (ppm): 8.24 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.21 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.99 (dd, *J* = 20.1, 8.5 Hz, 2H), 5.27 (s, 2H), 2.45 (s, 3H)

RMN ¹³C 500 MHz, (CDCl₃), δ (ppm): 156.45 (C), 147.55 (C), 143.66 (CH), 132.81 (C), 130.50 (CH), 129.50 (2xCH), 129.42 (CH), 128.78 (2xCH), 126.58 (CH), 122.55 (C), 116.13 (C), 116.04 (CH), 61.82 (CH₂), 21.85 (CH₃).



4 [1(Tolueno -4-sulfonilo)1H [1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]benzaldehido (19):



Rendimiento: 71%, sólido color amarillo claro (0.2407 g).

C₁₇H₁₅N₃O₄S

P.M.: 357.38

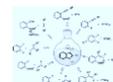
p.f.: 86°C

FT-IR (ART, cm⁻¹): 3141, 3089, 3069, 2801, 2726, 1679.

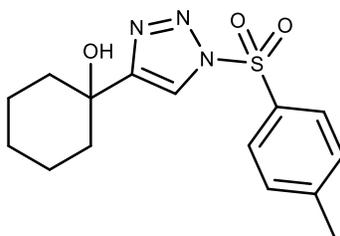
EM (IE, 70eV): m/z (%) [M⁺] 262 (14), 155 (41), 149 (5), 121 (5), 107 (8), 91 (100).

RMN ¹H 300 MHz, (CDCl₃), δ (ppm): 9.90 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 7.9, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.28 (s, 2H), 2.46 (s, 3H).

RMN ¹³C 300 MHz, (CDCl₃), δ (ppm): 190.67 (C), 162.71 (C), 147.65 (C), 143.06 (CH), 132.74 (C), 132.03 (2xCH), 130.67 (C), 130.53 (2xCH), 128.84 (2xCH), 122.70 (C), 114.99 (2xCH), 61.66 (CH₂), 21.87 (CH₃).



1(1-tosil-1H-1, 2, 3-triazol-4-il) ciclohexanol (20):



Rendimiento: 79%, cristales (0.2399 g).

C₁₅H₁₉N₃O₃S

P.M.: 321.40

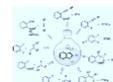
p.f.: 128°C

FT-IR (ART, cm⁻¹): 3407, 3153, 3058, 2936, 1594, 1385, 1214, 1194, 1177.

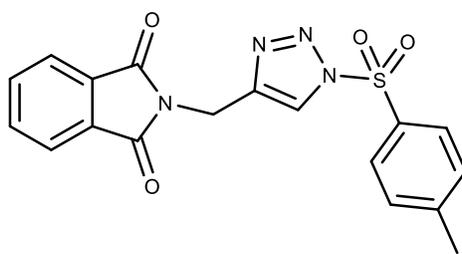
EM (IE, 70eV): m/z (%) [M⁺] 321 (3), 166 (14), 155 (33), 91(100), 65 (35).

RMN ¹H 300 MHz, (CDCl₃), δ (ppm): 8.01 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.39 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.95 (m, J = 11.0, 10.4, 5.5 Hz, 2H), 1.88 – 1.80 (m, 2H), 1.76 – 1.53 (m, 6H), 1.40 – 1.27 (m, 0H)

RMN ¹³C 500 MHz, (CDCl₃), δ (ppm): 155.18 (C), 147.24 (C), 133.10 (C), 130.41 (2xCH), 128.71 (2xCH), 119.50 (CH), 69.65 (C), 37.74 (2xCH₂), 25.14(CH₂), 21.83 (2xCH₂), 21.69 (CH₃).



2[1(4-Toluensulfonil)1H[1, 2, 3]-triazol-4-ilmetil]isoindol-1,3-diona (21):



Rendimiento: 81%, sólido blanco (0.2978 g).

C₁₈H₁₄N₄O₄S

P.M.: 382.39

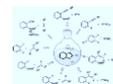
p.f.: 128°C

FT-IR (ART, cm⁻¹): 3291.9, 2923.7, 1770.4, 1709.4, 1592.8, 1467.4, 1394.8

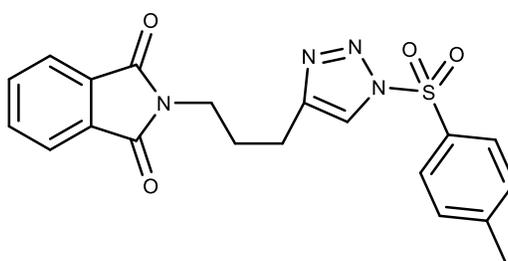
EM (IE, 70eV): m/z (%) [M⁺] 382 (4), 227 (35), 199 (67), 185 (64), 155 (91), 139 (68), 104 (100), 92(62), 77 (70).

RMN ¹H 300 MHz, (CDCl₃), δ (ppm): 8.15 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.86 (dd, *J* = 5.4, 3.1 Hz, 2H), 7.75 – 7.73 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.99 (s, 2H), 2.44 (s, 3H).

RMN ¹³C 300 MHz, (CDCl₃), δ (ppm): 156.45 (C), 147.55 (C), 143.66 (C), 132.81 (C), 130.50 (2xCH), 129.50 (2xCH), 128.78 (2xCH), 126.58 (C), 122.55 (CH), 116.04 (2xCH), 61.82 (CH₂), 21.85 (CH₃).



2{3[1(4-Toluensulfonil)1H[1, 2, 3]triazol-4-il]propil}isoindol-1,3-diona (22):



Rendimiento: 87%, cristales (0.3557 g).

C₂₀H₁₈N₄O₄S

P.M.: 410.45

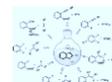
p.f.: 208°C

FT-IR (ART, cm⁻¹): 3268.5, 1764.9, 1707.5, 1612.52, 1465.05

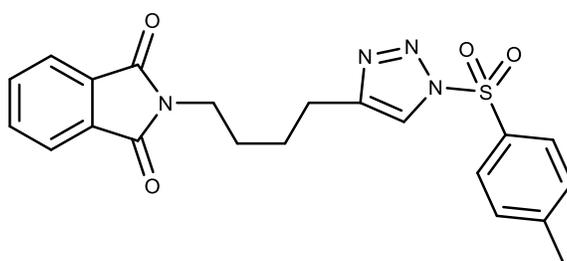
EM (IE, 70eV): m/z (%) [M⁺] 411 (8), 255 (10), 200 (50), 188 (83), 173 (99), 159 (78), 147 (78), 132 (54), 63 (100).

RMN ¹H 300 MHz, (CDCl₃), δ (ppm): 8.00 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.85 (dd, *J* = 5.4, 3.1 Hz, 2H), 7.73 (dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.73 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.77 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.10 – 2.04 (m, 2H).

RMN ¹³C 300 MHz, (CDCl₃), δ (ppm): 168.36 (2xC), 147.07 (C), 146.71 (C), 134.03 (2xCH), 133.26 (C), 131.98 (2xC), 130.37 (2xCH), 128.59 (2xCH), 123.27 (2xCH), 120.88 (CH), 37.07 (CH₂), 27.74 (CH₂), 22.76 (CH₂), 21.81 (CH₃).



2{4[1(4-Toluensulfonil)1H[1, 2, 3]triazol-4-il]butil}isoindol-1, 3-diona (23):



Rendimiento: 80%, sólido blanco (0.3234 g).

C₂₁H₂₀N₄O₄S

P.M.: 424.48

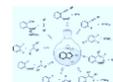
p.f.: 108°C

FT-IR (ART, cm⁻¹): 3150.8, 2931.6, 1704.23, 1592.32, 1468.1, 1385.09

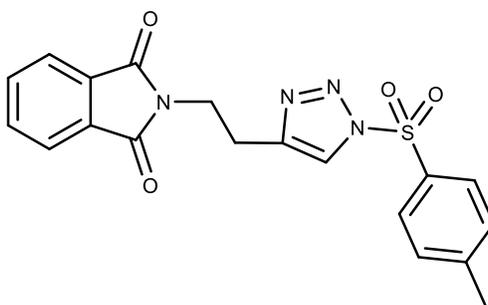
EM (IE, 70eV): m/z (%) [M⁺] 424 (1), 269 (17), 241 (10), 186 (4), 172 (4), 160 (60), 104 (18), 91 (100), 77 (30).

RMN ¹H 300 MHz, (CDCl₃), δ (ppm): 7.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.71 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.76 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.76 – 1.70 (m, 4H).

RMN ¹³C 300 MHz, (CDCl₃), δ (ppm): 167.45 (2xC), 146.50 (C), 146.13 (C), 133.01 (2xCH), 132.34 (C), 131.14 (2xC), 129.44 (2xCH), 127.67 (2xCH), 122.29 (2xCH), 119.51 (CH), 36.47 (CH₂), 27.09 (CH₂), 25.23 (CH₂), 23.93 (CH₂), 20.88 (CH₃).



2{2[1(4-Toluensulfonil)1H[1, 2, 3]triazol-4-il]etil}isoindol-1,3-diona (24):



Rendimiento: 89%, sólido blanco (0.3462 g).

C₁₉H₁₆N₄O₄S

P.M.: 396.42

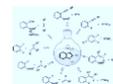
p.f.: 114°C

FT-IR (ART, cm⁻¹): 3251, 2962.5, 1769.4, 1709.5, 1589.1, 1434.3

EM (IE, 70eV): m/z (%) [M⁺] 396 (1), 241 (2), 213 (35), 160 (73), 130 (20), 91 (100).

RMN ¹H 300 MHz, (CDCl₃), δ (ppm): 8.00 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.81 (dd, *J* = 5.4, 3.1 Hz, 2H), 7.72 (dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.00 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.15 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H).

RMN ¹³C 300 MHz, (CDCl₃), δ (ppm): 168.02 (2xC), 147.14 (C), 144.21 (C), 134.04 (2xCH), 133.16 (C), 131.90 (2xC), 130.37 (2xCH), 128.60 (2xCH), 123.33 (2xCH), 121.30 (CH), 36.82 (CH₂), 24.57 (CH₂), 21.83 (CH₃).



Síntesis de nanopartículas de Cu – Fe

Solución de FeSO_4 / CuSO_4

Se preparó una solución de FeSO_4 / CuSO_4 0.1M en un matraz aforado de 5mL, pesando 0.0759g de FeSO_4 y 0.0624 de CuSO_4 .

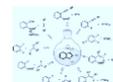
Solución reductora de NaBH_4

Se preparó 25mL de una solución de 0.1 M de NaBH_4 , pesando solamente 0.0946g de NaBH_4 .

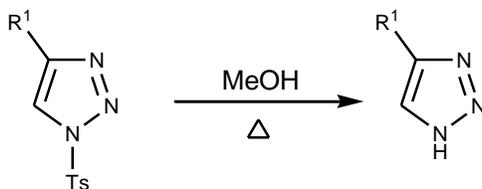
Las soluciones serán preparadas con agua desionizada.

Las nanoesponjas de Cu/Fe fueron sintetizadas agregando los 5mL de la solución de 0.1 M de FeSO_4 / CuSO_4 gota a gota a la solución de NaBH_4 en un matraz de bola de 100mL con una posterior agitación.

Por lo que la adición de la solución de Cu/Fe al NaBH_4 dio como resultado una efervescencia y una formación de un sólido de color negro flotante en el medio de reacción. La agitación continuó por 5min, hasta que toda la solución quedó incolora. Posteriormente el sólido de color negro se filtró en un embudo buchner utilizando vacío.



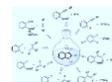
Síntesis para la obtención de N-H triazoles

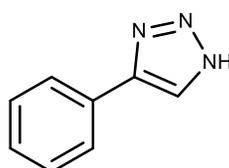


Esquema 20. Reacción general de N-H triazoles

Procedimiento General:

En un matraz de fondo redondo de 25mL se adicionó 1mmol del Sulfoniltriazol, se le agregó metanol (10mL). Y se colocó a reflujo por 8hrs. El seguimiento de la reacción fue por ccf en sistema DCM:MeOH (95:5). Posteriormente se le realizo cromatografía de columna con un sistema de Hexano: AcOEt (7:3).



4-Fenil-1H [1, 2, 3] Triazol (26):

Rendimiento: 82%, sólido blanco (0.1127 g).

C₈H₇N₃

P.M.: 145.16

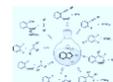
p.f.: 119°C

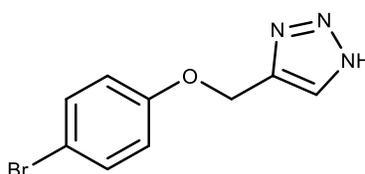
FT-IR (ART, cm⁻¹): 3154, 3116, 1607, 1465, 915, 692.

EM (IE, 70eV): m/z (%) [M⁺] 146 (39), 118 (83), 103 (16), 89 (100), 77 (51).

RMN ¹H 300 MHz, (CDCl₃), δ (ppm): 14.33 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.43 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H).

RMN ¹³C 300 MHz, (CDCl₃), δ (ppm): 131.82 (C), 130.29 (C), 128.25 (2xCH), 128.18 (CH), 127.72 (CH), 125.41 (2xCH).



4(4 bromo-fenoximetil)1-H[1, 2, 3] Triazol (27):

Rendimiento: 63%, cristales (0.1529 g).

C₉H₈BrN₃O

P.M.: 254.09

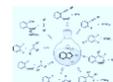
p.f.: 157°C

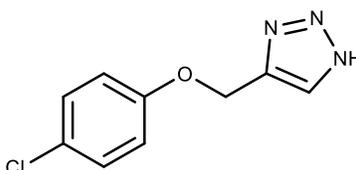
FT-IR (ART, cm⁻¹): 3133, 3076, 1485, 1283, 1033, 823.

EM (IE, 70eV): m/z (%) [M⁺] 253 (31), 252 (4), 172 (78), 117 (16), 82 (100), 54 (96).

RMN ¹H 300 MHz, (CDCl₃), δ (ppm): 12.61 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.21 (s, 2H).

RMN ¹³C 300 MHz, (CDCl₃), δ (ppm): 157.19 (C), 143.45 (C), 132.48 (2xCH), 131.33 (CH), 116.65 (2xCH), 113.75 (C), 61.74 (CH₂).



4(4-cloro-fenoximetil) 1H [1, 2, 3] triazol (28):

Rendimiento: 67%, sólido blanco (0.134 g).

C₉H₈ClN₃O

P.M.: 209.63

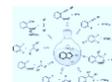
p.f.: 95°C

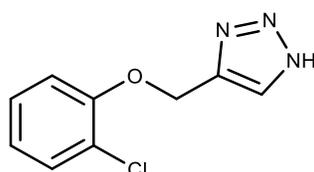
FT-IR (ART, cm⁻¹): 3175, 3092, 1487, 1288, 1116, 825, 640.

EM (IE, 70eV): m/z (%) [M⁺] 209 (53), 174 (2), 128 (96), 99 (43), 82 (100), 54 (94).

RMN ¹H 300 MHz, (CDCl₃), δ (ppm): 12.63 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.21 (s, 2H).

RMN ¹³C 300 MHz, (CDCl₃), δ (ppm): 156.67 (C), 143.25 (C), 130.84 (C), 129.47 (2xCH), 126.15 (CH), 116.15 (2xCH), 61.77 (CH₂).



4(2-cloro-fenoximetil)1H[1, 2, 3] Triazol (29):

Rendimiento: 61%, sólido beige (0.1225 g).

C₉H₈ClN₃O

P.M.: 209.63

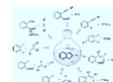
p.f.: 78°C

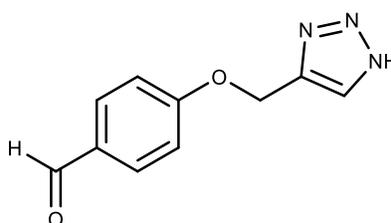
FT-IR (ART, cm⁻¹): 3139, 3074, 1483, 1276, 1059, 747, 682.

EM (IE, 70eV): m/z (%) [M⁺] 209 (23), 174 (25), 146 (9), 82 (100), 55 (52).

RMN ¹H 300 MHz, (CDCl₃), δ (ppm): 14.54 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.35 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H).

RMN ¹³C 300 MHz, (CDCl₃), δ (ppm): 148.95 (C), 138.00 (C), 128.11 (CH), 125.46 (CH), 122.95 (CH), 118.22 (C), 117.19 (CH), 109.50 (CH), 58.08 (CH₂).



4(1H[1,2,3] triazol-4-ilmetoxi)benzaldehído (30):

Rendimiento: 58%, sólido blanco (0.0122 g).

C₁₀H₉N₃O₂

P.M.: 203.20

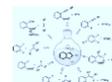
p.f.: 152°C

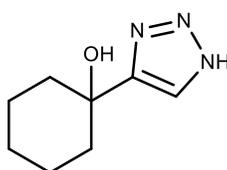
FT-IR (ART, cm⁻¹): 2959, 2918, 2851, 1726, 1599, 1257, 1038, 853, 614.

EM (IE, 70eV): m/z (%) [M⁺] 203 (11), 185 (1), 149 (100), 121 (20), 104 (9).

RMN ¹H 300 MHz, (DMSO-d₆), δ (ppm): 14.83 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.30 (s, 2H).

RMN ¹³C 300 MHz, (DMSO-d₆), δ (ppm): 190.73 (C), 163.28 (C), 131.91 (2xCH), 131.18 (C), 130.18 (CH), 128.80 (C), 115.22 (2xCH), 61.84 (CH₂).



1(1H[1,2,3] triazol-4-il)ciclohexanol (31):

Rendimiento: 63%, sólido blanco (0.1052 g).

C₈H₁₃N₃O

P.M.: 167.21

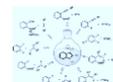
p.f.: 75°C

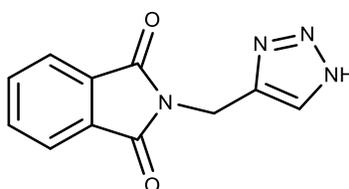
FT-IR (ART, cm⁻¹): 3140, 3117, 2932, 2917, 1450, 1223, 918.

EM (IE, 70eV): m/z (%) [M⁺] 167 (1), 149 (70), 134 (100), 120 (87), 106 (16), 92 (49), 77 (49).

RMN ¹H 300 MHz, (CDCl₃), δ (ppm): 12.97 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 3.07 (s, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.99 – 1.85 (m, 2H), 1.82 – 1.33 (m, 6H).

RMN ¹³C 300 MHz, (CDCl₃), δ (ppm): 147.93 (C), 128.56 (CH), 71.46 (C), 32.43 (2xCH₂), 23.08 (CH₂), 19.40 (2xCH₂).



2(1H[1,2,3] triazol-4-ilmetil)isoindol-1,3-diona (32):

Rendimiento: 57%, sólido beige (0.1299 g).

C₁₁H₈N₄O₂

P.M.: 228.21

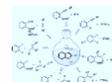
p.f.: 125°C

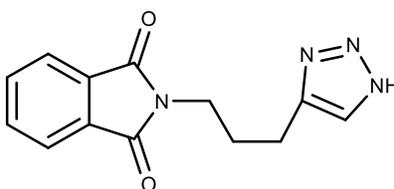
FT-IR (ART, cm⁻¹): 3116, 3095, 2923, 2853, 1707, 1583, 1465, 709.

EM (IE, 70eV): m/z (%) [M⁺] 228 (100), 200 (10), 104 (97), 76 (69), 50 (39).

RMN ¹H 300 MHz, (CDCl₃), δ (ppm): 14.44 (s, 1H), 7.86 (dd, *J* = 5.5, 3.0 Hz, 2H), 7.76 (dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 4.98 (s, 2H).

RMN ¹³C 300 MHz, (CDCl₃), δ (ppm): 166.96 (2xC), 142.04 (C), 133.79 (2xCH), 131.45 (2xC), 128.24 (CH), 122.83 (2xCH), 36.18 (CH₂).



2[3(1H [1,2,3] triazol-4-il) propil] isoindol 1,3-diona (33):

Rendimiento: 52%, sólido blanco (0.1331 g).

C₁₃H₁₂N₄O₂

P.M.: 256.26

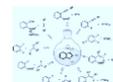
p.f.: 116°C

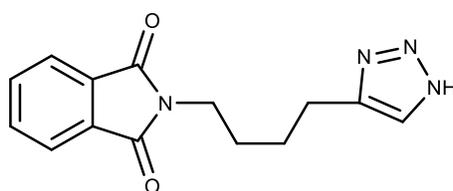
FT-IR (ART, cm⁻¹): 3284, 3134, 2955, 2941, 1704, 1131, 1118, 717.

EM (IE, 70eV): m/z (%) [M⁺] 257 (32), 174 (37), 161 (74), 147 (19), 104 (88), 76 (100).

RMN ¹H 500 MHz, (CDCl₃), δ (ppm): 12.76 (s, 1H), 7.86 – 7.81 (m, 2H), 7.74 – 7.68 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 3.77 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.10 (m, 2H).

RMN ¹³C 300 MHz, (CDCl₃), δ (ppm): 168.58 (2xC), 144.69 (C), 134.05 (2xCH), 131.98 (2xC), 130.89 (CH), 123.30 (2xCH), 37.29 (CH₂), 27.98 (CH₂), 22.27 (CH₂).



2[4(1H[1,2,3] triazol-4-il)butil] isoindol-1,3-diona (34):

Rendimiento: 54%, sólido beige (0.1458 g).

C₁₄H₁₄N₄O₂

P.M.: 270.29

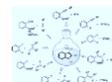
p.f.: 106°C

FT-IR (ART, cm⁻¹): 3126, 3067, 2940, 2871, 1702, 718, 710.

EM (IE, 70eV): m/z (%) [M⁺] 270 (40), 214 (5), 188 (14), 174 (15), 161 (42), 147 (12), 130 (62), 97 (100), 77 (92).

RMN ¹H 300 MHz, (CDCl₃), δ (ppm): 13.14 (s, 1H), 7.84 (dd, *J* = 5.4, 3.0 Hz, 2H), 7.71 (dd, *J* = 5.3, 3.0 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.81 (s, 2H), 1.82 – 1.70 (m, 4H).

RMN ¹³C 300 MHz, (CDCl₃), δ (ppm): 167.35(2xC), 144.58 (C), 132.78 (2xCH), 130.84 (2xC), 129.70 (CH), 122.06 (2xCH), 36.32 (CH₂), 26.82 (CH₂), 25.20 (CH₂), 23.15 (CH₂).



VII. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Se ha demostrado que la reacción de cicloadición alquino – azida catalizada por cobre (reacción click) es una poderosa reacción dentro de la química orgánica, lo cual permite una amplia aplicación. Además de ser una reacción que no necesita grandes condiciones de reacción y es amigable con el medio ambiente³. Por lo que son grandes ventajas para una reacción hoy en día.

Para la síntesis de 2 – alcoxi – N – sulfonilimas primero se sintetizaron los sulfoniltriazoles, los cuales se sintetizaron a través de la reacción Click, en donde se utilizaron los alquinos obtenidos del laboratorio de orgánica y se sintetizó la sulfonilazida, utilizada para la obtención de los correspondientes productos. Con la reacción click se pudieron obtener 10 sulfoniltriazoles en buenos rendimientos y en algunos casos con procedimientos sencillos de purificación como el producto (**15**) el cual se recristalizó con CH_2Cl_2 y se pudo obtener un sólido blanco, en otros casos se pudieron obtener mono cristales por medio de la técnica de evaporación lenta de disolvente (CH_2Cl_2) y se obtuvieron cristales después de unos días, los productos (**18**, **20**, **22**). Para el primer producto (**15**) obtenido y con ayuda de las técnicas de elucidación se pudo identificar correctamente cada sulfoniltriazol. En primer lugar la sulfonilazida (**3**), en el espectro de IR se difiere por una banda de absorción característica en 2126.2 cm^{-1} (espectro 1), la cual esta banda no se hace presente en el (espectro 5) de IR de los sulfoniltriazoles. Lo cual nos dice que reacciono toda la sulfonilazida y se llevó a cabo la reacción click. Además de otro experimento que puede confirmar la realización del sulfoniltriazol es la señal simple en el espectro de $^1\text{H-RMN}$ que integra para 1 hidrógeno de la posición 5 del anillo del triazol con un desplazamiento de 8.31 ppm (espectro 7). Y finalmente, la espectrometría de masas (espectro 6), la cual contiene una señal con una relación masa/carga de 299 que corresponde con el ion molecular del producto (**15**) además la espectrometría de masa coincide con un patrón de fragmentación donde se puede observar un poco en 271 m/z, que es la eliminación de nitrógeno.



De igual manera se analizaron cada sulfoniltriazol sintetizado, en donde se podría observar en los espectros de IR no se encontraban la banda de 2126.2 cm^{-1} que correspondía a la de la sulfonilazida. Y así mismo para el análisis de espectrometría de masas y de RMN.

El sulfoniltriazol (**19**) en el resultado de IR (espectro 21) se puede apreciar que no se encuentra la banda de la sulfonilazida, por lo que para comprobar si se encuentra el sulfoniltriazol se mandó a analizar por espectrometría de masas en donde no se observa el ion molecular del sulfoniltriazol, esto puede ser debido a que el compuesto es muy inestable y se oxida rápidamente, pero los demás picos coinciden con un patrón de fragmentación donde se puede observar el pico base 91 m/z que corresponde al ion tropilio (espectro 22).

Otro experimento para corroborar que se tenía el sulfoniltriazol fue ^1H -RMN en donde se pueden observar desplazamientos de 9.90 ppm que pertenecen a una señal simple que integra para 1 hidrogeno que corresponde al hidrogeno del aldehído y también se observa la señal del sulfoniltriazol de 8.22 ppm que corresponde al hidrogeno de la posición 5 del anillo del triazol (espectro 23). También en por ^{13}C -RMN se pudo identificar la señal de 190.67 ppm que pertenecen a $\text{C}=\text{O}$ y el desplazamiento en 143.06 ppm que corresponde al C de la posición número 5 del anillo del triazol (espectro 24).

Los sulfoniltriazoles (**18**, **20**, **22**) presentaron cristales sólidos, los cuales además de las técnicas espectroscópicas utilizadas anteriormente, también se pudieron analizar estos compuestos para dar un mejor resultado por medio de la técnica de difracción de rayos – X. En donde se representan por medio de la proyección ORTEP (Figura 1, 2, 3).

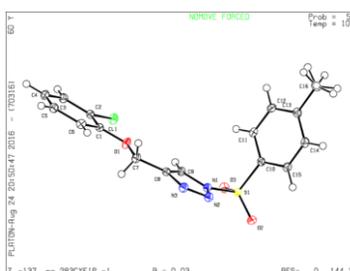
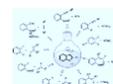


Figura 1. Representación ORTEP del producto (**18**)



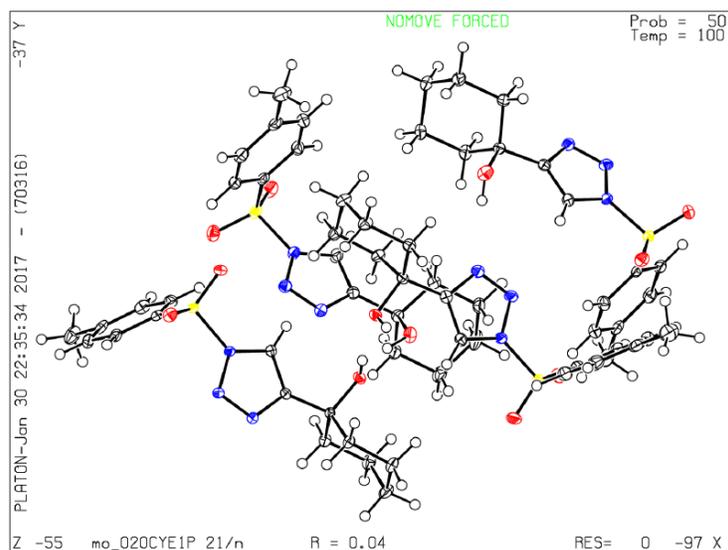


Figura 2. Representación ORTEP del producto (20)

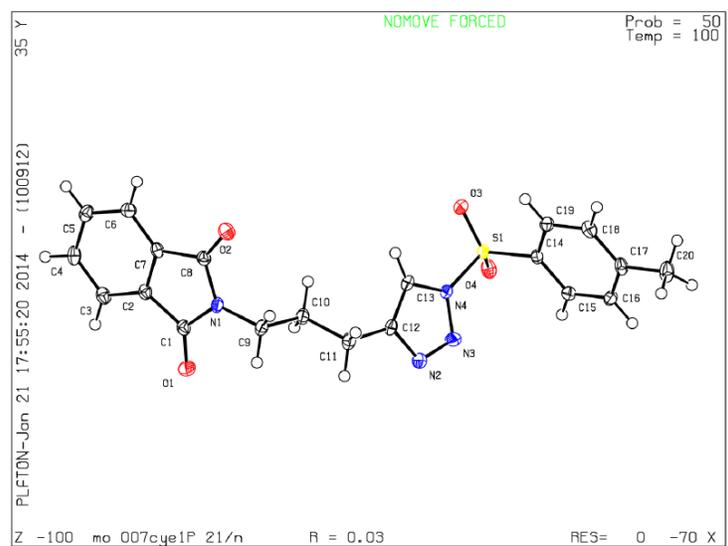
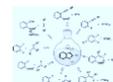
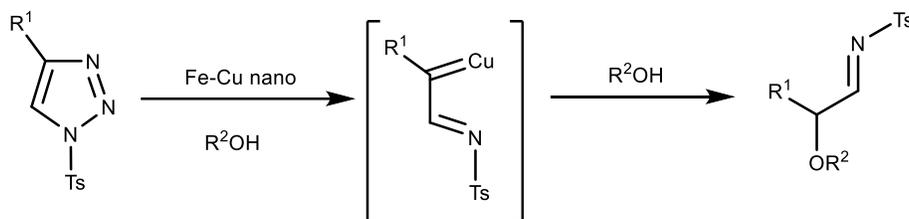


Figura 3. Representación ORTEP del producto (22)



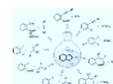
Obteniendo así los compuesto con la ayuda de las técnicas de elucidación. Se prosiguió a la siguiente etapa del proyecto en donde se tenía que llevar a cabo la formación de 2-alcoxi-N-sulfonilimininas, a partir de los diferentes 1-sulfoniltriazoles obtenidos con anterioridad se harían reaccionar con diversos alcoholes en presencia de cantidades catalíticas de nanopartículas de cobre-hierro (Esquema 21).



R²: grupo alquilo

Esquema 21. Síntesis general de 2-alcoxi-N-sulfonilimininas a partir de 1-sulfoniltriazoles.

Para esto se prepararon primero las nano partículas de acuerdo a la metodología de la literatura⁶², las cuales se utilizaron para la formación de carbenoides y de tal modo obtener el producto deseado. Para lo cual se utilizaron equipos diferentes en donde influyera la agitación, esperando que fuera un factor importante para la obtención de las nanoesponjas Cu-Fe, las cuales fueron analizadas por la técnica (SEM), la cual permite ver la superficie de las nanoesponjas por medio las interacciones que tiene electrón-materia, observándose las siguientes (Figuras 4-7) en donde se puede observar la formación de nanoesponjas, que es una superficie porosa, además de que no cuentan con una superficie definida.



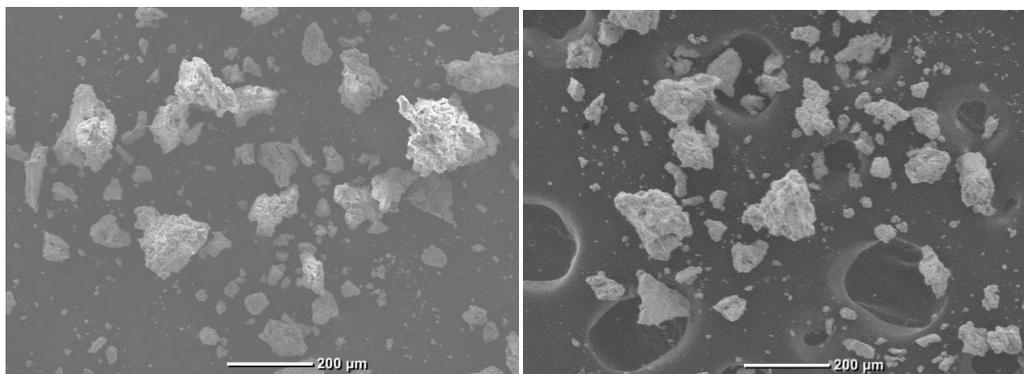


Figura 4-5. SEM imagen de nano esponjas 200μm

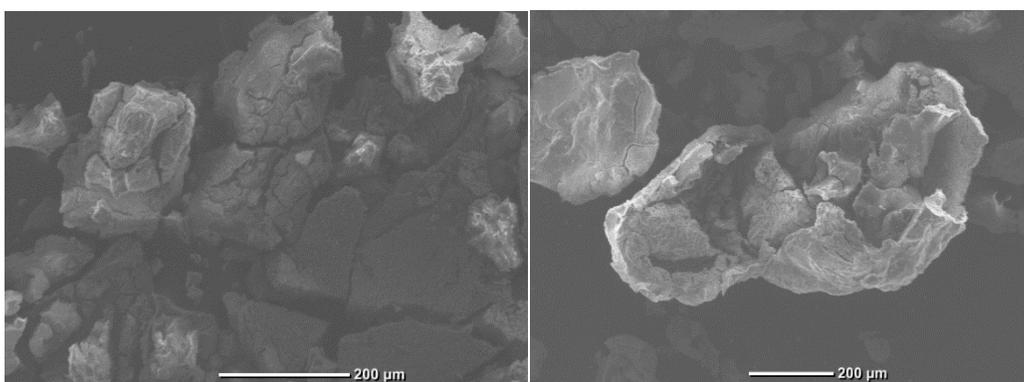


Figura 6-7. SEM imagen de nano esponjas 200μm

De acuerdo con literatura ⁶², las nanoesponjas fueron sintetizadas y para su síntesis se trató de modificar la agitación para poder observar y obtener un producto mejor (Figuras 8 – 9).

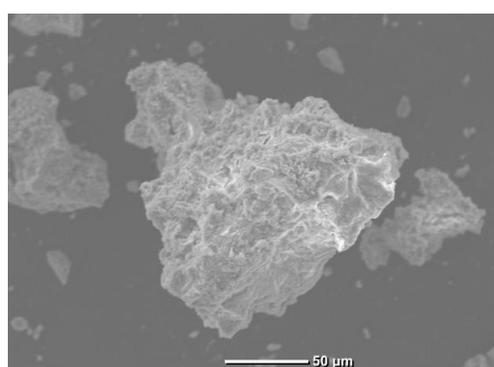
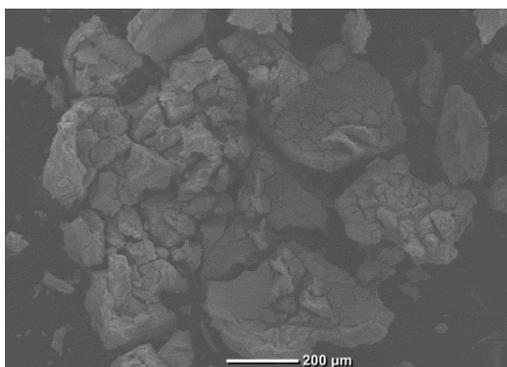
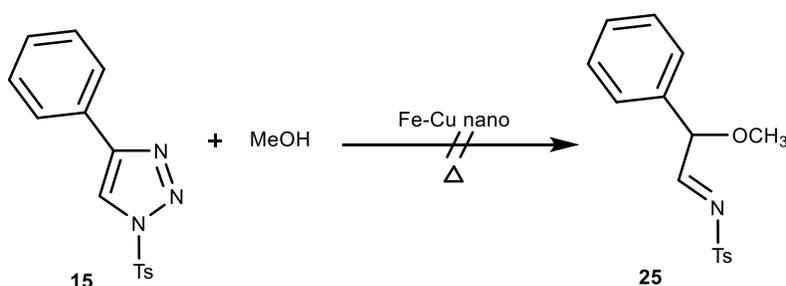


Figura 8. SEM imagen de nanoesponjas 200μm Figura 9. SEM imagen de nanoesponjas 50μm

Reacción de 2-alcoxi-N-sulfonilimas con nanopartículas

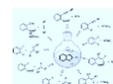
Para esta síntesis se realizaron varios experimentos tomando como modelo el sulfoniltriazol (**15**), en donde se hizo primero reaccionar con las nanoesponjas sintetizadas con anterioridad y metanol (Esquema 22), pero en esta síntesis no se obtuvo el producto deseado, por lo que se tuvo otro compuesto el cual se analizó y caracterizó. Posteriormente se hizo reaccionar con Tolueno anhidro, por 6, 24 y 168 hrs en presencia de las nanoesponjas, sin embargo no se obtuvo un nada de esta reacción, sino solo una serie de muchos subproductos, el cual era difícil de separar e identificar. También se puso a reaccionar con THF anhidro y las nanoesponjas por 24 hrs, pero tampoco se tuvo éxito en esta reacción (Tabla 1). Posteriormente se volvió hacer reaccionar el modelo (**15**), pero ahora solo con puro metanol, para observar si las nanoesponjas hacían por lo menos algo en la reacción, sin embargo el resultado no fue bueno, ya que como se había notado en la primera reacción se formó el mismo producto, el cual se analizó por las técnicas convencionales.



Esquema 22. Reacción de 2-alcoxi-N-sulfonilimas

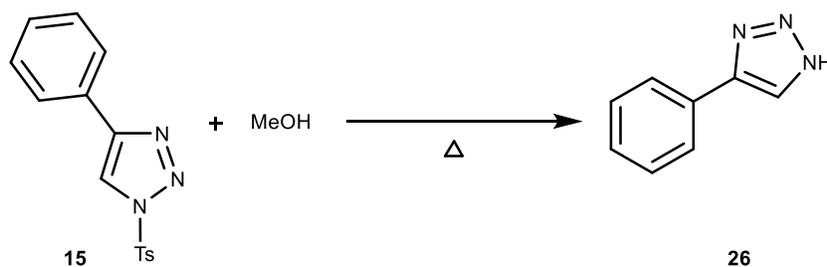
Tabla 1. Ensayos realizados para la obtención de 2-alcoxi-N-sulfonilimas

Experimento	Disolvente	Catalizador	Tiempo
1	Metanol	Nanopartículas de Hierro-cobre	7 hrs.
2	Tolueno (anh)	Nanopartículas de Hierro-cobre	6 hrs.



3	Tolueno (anh)	Nanopartículas de Hierro-cobre	24 hrs.
4	Tolueno (anh)	Nanopartículas de Hierro-cobre	168 hrs.
5	THF/Metanol	Nanopartículas de Hierro-cobre	24 hrs.
6	Metanol	-----	7 hrs.

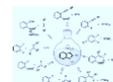
Sin embargo estas condiciones de reacción no fueron muy buenas, por lo que no se pudo obtener el producto deseado. Y se obtuvo otro producto, el cual fue analizado e identificado. Observando que este producto perdía en grupo sulfonilo, por lo se hizo reaccionar todos los 1-sulfoniltriazaoles sintetizados anteriormente y obteniendo una metodología diferente para la obtención de N-H triazoles a partir de sulfoniltriazaoles (Esquema 23) .

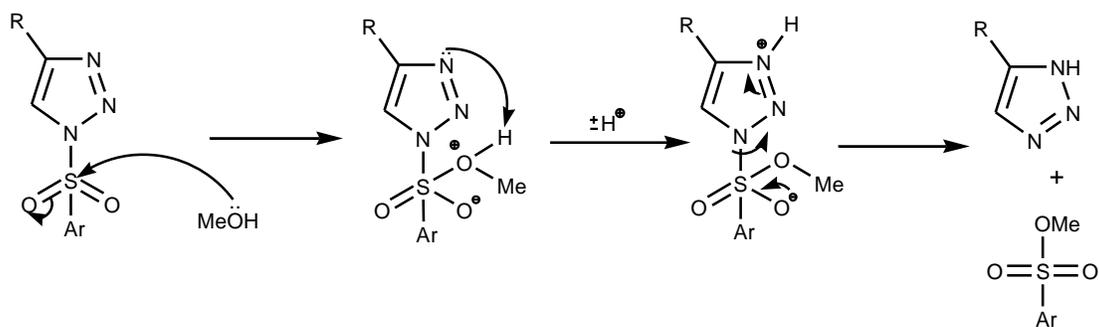


Esquema 23. Reacción general de desulfonación de sulfoniltriazaoles

Dado esto, se comprobó que las nanopartículas no son buenos catalizadores para la formación de carbenoides, observándose que el sulfoniltriazol reacciona directamente con el metanol, para la formación de N-H triazoles.

Obteniendo nueve productos de la desulfonación de estos. Los cuales fueron identificados y caracterizados por las técnicas espectroscópicas convencionales (IR, EM, RMN), y en algunos casos se obtuvieron cristales de estos productos, los cuales se analizaron por rayos – X.





Esquema 24. Mecanismo de reacción para la obtención de N-H triazoles

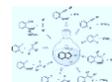
De esta manera se propuso una metodología, en donde se hicieron reaccionar los sulfoniltriazoles obtenidos con anterioridad para la formación de N-H triazoles.

Para lo cual, el producto (**26**) se analizó a través de la técnica de espectrometría de masas (espectro 46), el cual contiene una señal con una relación masa/carga de 146 que corresponde con el ion molecular de compuesto. La espectrometría de masa coincide con un patrón de fragmentación donde se puede observar un pico en 118 m/z, que es la eliminación de nitrógeno, dando un pico base en 89 m/z.

Con la comprobación del (espectro 47) ^1H -RMN se observó una señal amplia en 14.33 ppm la cual corresponde al Hidrógeno del nitrógeno, también una señal simple que integra para 1 hidrógeno de la posición 5 del anillo del triazol con un desplazamiento de 7.92 ppm, además con la corroboración de ^{13}C -RMN (espectro 48) en donde se pudo identificar el desplazamiento en 128.18 ppm que corresponde al C de la posición número 5 del anillo del triazol.

Otro producto obtenido de la desulfuración del sulfoniltriazol (**21**) es el producto (**32**), el cual se analizó por la técnica de IR (espectro 69), en donde se observa una banda en 1707 cm^{-1} la cual corresponde al carbonilo (C=O).

Además con la espectrometría de masas (espectro 70), se observa una señal en 228 m/z la cual corresponde al pico base que es el ion más estable de la molécula, siendo este además el



ion molecular. Debido a que la molécula es muy estable. Posteriormente hay una fragmentación la cual corresponde a la pérdida de con una señal en 200 m/z.

Con ^1H -RMN (espectro 71) se pudo comprobar de que era el producto esperado dando una señal amplia en 14.44 ppm, la cual corresponde al hidrogeno del heteroátomo, también una señal simple que integra para 1 hidrógeno de la posición 5 del anillo del triazol con un desplazamiento de 7.86 ppm.

Asimismo con la corroboración de ^{13}C -RMN (espectro 72) en donde se pudo identificar el desplazamiento en 166.96 ppm que corresponden a los C del carbonilo y también un desplazamiento en 128.24 que corresponde al C de la posición número 5 del anillo del triazol. También de que se pudo obtener cristales sólidos de este producto los que se analizaron por difracción de rayos-X en donde la (Figura 10) muestra la proyección ORTEP del compuesto (**32**), en donde se puede observar la conformación que adopta la molécula en estado sólido.

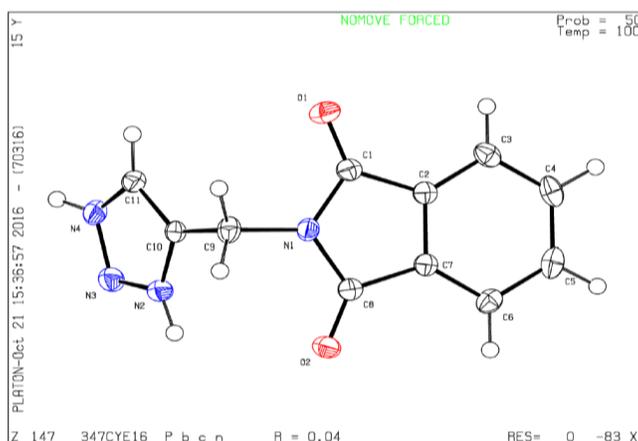
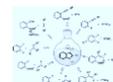


Figura 10. Proyección ORTEP del producto (**32**)

Otro producto obtenido de la desulfonación es (**29**), el cual ha sido analizado por las técnicas espectroscópicas, por medio de la técnica de espectrometría de masas (espectro 58) se observa el ion molecular de 209 m/z, una señal en 174 m/z la cual corresponde a la pérdida de cloro, posteriormente una señal en 146 m/z que es la pérdida de nitrógeno, también se observa un pico base de 82 m/z.



Por otro lado se analizó el producto por medio de ^1H -RMN (espectro 59), en donde se observó un desplazamiento en 14.54 ppm siendo una señal amplia, la cual integra para el hidrogeno del heteroátomo de triazol, un desplazamiento en 7.77 ppm el cual integra para el hidrógeno que corresponde al C-5 del triazol, un desplazamiento en 5.29 ppm que integra para 2 hidrógenos los cuales pertenecen al metileno.

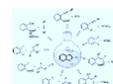
Para corroborar el producto obtenido se analizó por ^{13}C -RMN (espectro 60), en donde se observa una señal en 128.11 ppm el cual corresponde al C-5 del triazol, una señal en 58.08 ppm que corresponde al C del metileno.

Otro compuesto caracterizado es **(27)** Es cual se analizó por EM (espectro 50), obteniendo una señal en 252 m/z, que corresponde al ion molecular del producto, con una respectiva fragmentación en donde se pierde el bromo dando una señal en 172 m/z y obteniendo un pico base de 82 m/z.

Para corroborar el resultado obtenido se analizó por ^1H -RMN (espectro 51), obtenido una señal amplia con un desplazamiento de 12.61 ppm la cual integra para el hidrogeno del heteroátomo del triazol, además con una señal simple en 7.80 ppm, que integra para el hidrogeno del C-5 del triazol, una señal simple con un desplazamiento de 5.21 ppm que integra para 2 hidrógenos que corresponden al metileno del producto.

Del mismo modo se analizó por ^{13}C -RMN (espectro 52) observando una señal en 131.33 ppm que corresponden al C-5 del triazol y otra señal importante de la molécula en 61.74 ppm que corresponde al carbono del metileno.

De este producto también se obtuvieron cristales sólidos, los cuales se analizaron por difracción de rayos $-X$ y se obtuvo la siguiente (Figura 11) que donde se muestra la proyección ORTEP, y observando además que también se encuentra la parte del sulfonilo que se removió de la estructura inicial y así obtenido el N-H triazol.



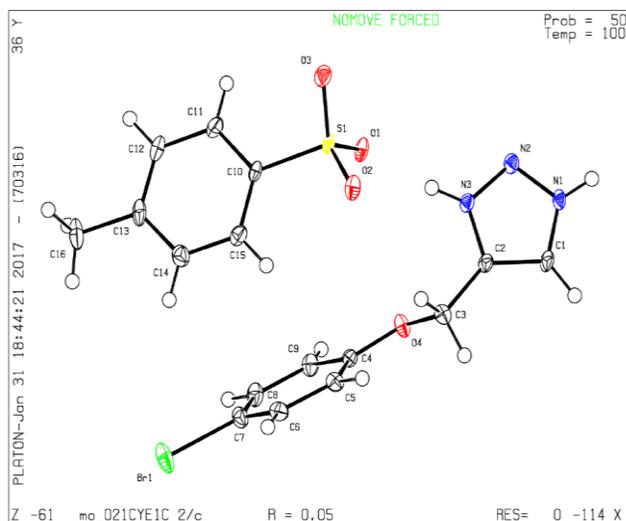


Figura 11. Proyección ORTEP del producto (**27**).

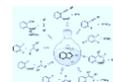
Del mismo modo se hicieron reaccionar los demás sulfoniltriazaolos que se sintetizaron anteriormente y se obtuvieron los compuestos de N-H triazoles en considerables rendimientos.

VIII. CONCLUSIONES

Se obtuvieron en buenos rendimientos una gama de sulfoniltriazoles sintetizados, los cuales fueron de fácil purificación.

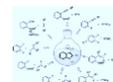
Por otro lado se observó que el uso de las nano partículas, en su caso las nanoesponjas de Cu-Fe, no son buenos catalizadores para la síntesis de 2-alcoxi-N-sulfonilimas, por lo que no permitieron la formación de carbenoide, en donde no se formó el acoplamiento entre el C y el Cu, el cual llevaría a las siguiente reacción para poder obtener el compuesto deseado.

Pero debido a esto se obtuvo una metodología para la obtención de N-H triazoles a partir de los sulfoniltriazoles, y poder obtener otra mejor síntesis de los N-H triazoles, en donde esta metodología es mejor que las reportadas en la literatura. Ya que se las condiciones de reacción son más factibles y se obtiene con buenos rendimientos. Además cabe mencionar que los triazoles son fuentes de grandes precursores para la síntesis de medicamentos de tipo antimicótico, antibacteriano, antiviral, etc.

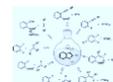


IX. REFERENCIAS

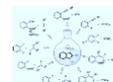
- 1.- Bock, V. D.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. (2006). CuI-Catalyzed Alkyne–Azide “Click” Cycloadditions from a Mechanistic and Synthetic Perspective. *Eur. J. Org. Chem.* 51.
- 2.- García-Muñoz, A.; González, J.; Trujillo-Reyes, J.; Raul A. Morales-Luckie, R. A.; Sánchez-Mendieta, V.; González, C.; Fuentes, A.; Cuevas-Yañez, E. (2012). Alkyne-Azide Cycloaddition Catalyzed by Fe-Cu Nanoparticles. *Lett. Org. Chem.* 9, 160.
3. – Amblard F, Cho, J. H., Schinazi RF. (2009). Cu(I)-Catalyzed Huisgen Azide–Alkyne 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction in Nucleoside. *Chem Rev.* 109(9): 4207–4220.
4. - Meldal M, Tornøe CW. (2008) Cu-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition. *Chemical Reviews.* 108(8): 2952-3015.
5. - Alix A, Chassaing S, Pale P, Sommer J. (2008) ‘Click chemistry’ in CuI-zeolites: a convenient access to glycoconjugates. *Tetrahedron.* 2008; 64(37): 8922-9.
- 6.- Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Drug Discov. Today* 2003, 8,1128.
7. - Cornel VM. (2002). Recent Reviews. 63. *The Journal of Organic Chemistry.* 67(1):319-26.
8. - Demko ZP, Sharpless KB. (2002) A Click Chemistry Approach to Tetrazoles by Huisgen 1,3-Dipolar Cycloaddition: Synthesis of 5-Acyltetrazoles from Azides and Acyl Cyanides. *Angewandte Chemie International Edition.* 41(12): 2113-6.
9. - Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* (2008), 108, 2952.
10. - Lahann, J. *Click Chemistry for Biotechnology and Materials Science*, John Wiley & Sons: Chichester, United Kingdom, (2009).
11. - Kim, S. H.; Park, S. H.; Choi, J. H.; Chang, S.; *Chem. Asian J.* (2011), 6, 2618.



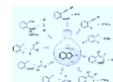
12. - Gothelf, K. V.; Jorgensen, K. A. (1991) *Chem. Rev.* 1998, 98, 863. Mulzer, J. *Org. Synth. Highlights* 77.
- 13.- a) Katritzky, A. R.; Singh, S. K. *J* (2002). *Org. Chem.* 67, 9077. b) Wang, Z. X.; Qin, L. H. (2003) *Chem. Commun.* 2450. c) Harju, K.; Vahermo, M.; Mutikainen, I.; Yli-Kauhaluoma, J. (2003), *J. Comb. Chem.*, 5, 826. d) Molteni, G.; Ponti, A. (2003) *Chem. Eur. J.* 9, 2770. e) Akritopoulou-Zanze, I.; Gracias, V.; Djuric, S. W. (2004) *Tetrahedron Lett.* 45, 8439.
14. - a) Gierlich, J.; Burley, G. A.; Gramlich, P. M. E.; Hammond, D. M.; Carell, T. (2006) *Org. Lett.* 8, 3639. b) Weller, R. L.; Rajsiki, S. R. (2005) *Org. Lett.* 7, 2141. c) Devaraj, N. K.; Miller, G. P., Ebira, W.; kakaradow, B.; Collman, J. P.; Kool, E. T.; Chidsey, E. (2005) *J. Am. Chem. Soc.* 127, 8600. d) Jin, P. Y.; Jin, P.; Ruan, Y. A.; Ju, Y.; Zhao, Y. F. (2007), *Synlett* 3003. e) Jin, X.; Yang, R.; Jin, P.; Xiao, Q.; Ju, Y. *Synthesis* 2007, 2967. f) Broggo, J.; Diez-Gonzalez, S.; Peterson, J. L.; Berteina-Raboin, S.; Nolan, S. P.; Agrofoglio, L. A. (2008) *Synthesis* 141.
15. - Rostovtsev, V. V. Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. (2002) *Angew. Chem. Int. Ed.* 41, 2596.
16. - Trost, B. M. (1995), *Angew. Chem. Int. Ed.* 34, 259.
17. - a) Ryu, E. M.; Zhao, Y. *Org. Lett.* 2005, 7, 1035, Cristiano, R.; Pereira de Oliveira Santos, D. M.; Conte, G.; Gallardo, H. (2006) *Liquid Crystals* 33, 997. b) Conte, G.; Cristiano, R. (2006) *Synth. Commun.* 36, 951.
- 18.- Yoo, E. J.; Ahlquist, M.; Bae, I.; Sharpless, K. B.; Fokin, V.V.; Chang, S. J. *Org. Chem.*, (2008), 73, 5520.
- 19.- El-Saheer, A. H.; Brown, T. *Accounts of Chemical Research.*, (2012), 45, 1258.
- 20.- Miura, T.; Funakoshi, Y.; Morimoto, M.; Biyajima, T.; Murakami, M. *J. Am. Chem. Soc.*, (2012), 134, 17440.
- 21.- Miura, T.; Biyajima, T.; Fujii, T.; Murakami, M. *J. Am. Chem. Soc.*, (2012), 134, 194.



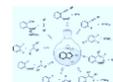
- 22.- a) Alford, J. S.; Spangler, J. E.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, 135, 11712.
b) Chattopadhyay, B.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.*, 2011, 13, 3746. c) Miura, T.; Tanaka, T.; Hiraga, K.; Stewart, S. G.; Murakami, M. *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, 135, 13652. d) Miura, T., Yamauchi, M., Murakami, M. *Chem. Commun.*, 2009, 12, 1470. e) Miura, T.; Hiraga, K.; Biyajima, T.; Nakamuro, T.; Murakami, M. *Org. Lett.*, (2013), 15, 3298.
- 23.- Parr, B. T.; Davies, H. M. L. *Angew. Chem. Int. Ed.*, (2013), 52, 10044.
- 24.- Liu, R.; Zhang, M.; Winston-McPherson, G.; Tang, W. *Chem. Commun.*, (2013), 49, 4376.
- 25.- Chuprakov, S.; Worrell, B. T.; Selander, S.; Sit, R. K.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.*, (2014), 136, 195.
- 26.- Gulevich, A. V.; Gevorgyan, V. *Angew. Chem. Int. Ed.*, (2013), 52, 1371.
- 27.- Zibinsky, M.; Fokin, V. V. *Angew. Chem. Int. Ed.*, (2013), 52, 1507
- 28.- Yoo, E. J.; Ahlquist, M.; Kim, S. H.; Bae, I.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Chang, S. *Angew. Chem. Int. Ed.*, (2007), 46, 1730.
- 29.- Liu, Y.; Wang, X.; Xu, J.; Zhang, Q.; Zhao, Y.; Hu, Y. *Tetrahedron.*, (2011), 67, 6294
- 30.- Valencia R. A.; Corona D.; Cuevas-Yañez, E., *J. Mex. Chem. Soc.*, (2012), 56, 152
- 31.- Wang, F.; Fu, H.; Jiang, Y.; Zhao, Y. *Adv. Synth. Catal.*, (2008), 350, 1830
- 32.- Raushel, J.; Fokin, V. V. *Org. Lett.*, (2010), 12, 4952
- 33.- Cano, I.; Nicasio, M. C.; Perez, J. P. *Org. Biomol. Chem.*, (2010), 8, 536.
- 34.- Himo, T. F.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V.V. *J. Am. Chem. Soc.* (2005), 127, 210.



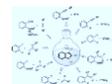
35. - a) Simmons, H.E.; Smith, R.D. (1958) *J. Am. Chem. Soc.* 80, 5323. b) Denis, J.M.; Girard, J.M.; Conia, J.M. (1972) *Synthesis* 549.
- 36.- Sawada, S.; Inouye, Y. (1969) *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 42, 2669.
- 37.- Doyle, M. P., Mc Kervy, M. A.; Ye, T. (1998). *Modern Catalytic Methods for Organic synthesis with diazocompounds: from cyclopropanes to ylides*, John Wiley & Sons: New York.
- 38.- Zaragoza Dörwald, F. (1999). *Metal Carbenes in Organic synthesis*, Wley-VCH, Weinheim, Germany, pp. 171-232.
- 39.- Doyle, M. P. (1986). *Catalytic methods for metal carbene transformations*. *Chem. Rev.* 86, 919.
- 40.- Yates, P. (1952) *J. Am. Chem. Soc.* 74, 5376.
- 41.- Hodgson, D. M.; Pierard, F. Y.T. M.; Stupple, P. A. (2001). *Chem Soc. Rev.* 30, 50.
- 42.- a) Bridson, J. N.; Hooz, J. (1988). *Org. Synth. Coll. Vol. VI* , 386. b) Scott, L. T.; Sumpter, C. A. (1993). *Org. Synth. Coll. Vol. VIII*,196.
- 43.- Cuevas-Yañez. E.; García, M. A.; de la Mora, M. A., Muchowski, J. M.; Cruz-Almanza, R. (2003). *Tetrahedron Lett.* 44, 4815.
- 44.- Doyle, M. P.; Forbes, D. C. (1998). *Chem Rev.* 98, 911.
- 45.- Raushel, J.; Fokin, V. V. .; *Org. Lett.* (2010), 12, 4952.
- 46.- Cano, I.; Nicasio, M. C.; Pérez, P. J. *Org. Biomol. Chem.*, (2010), 8, 536.
- 47.- Chuprakov, S.; Kwuok, S. W.; Zhang, L.; Lercher, L.; Fokin, V. V. (2009) *J. Am. Chem. Soc.* 131, 18034.
- 48.- Horneff, T.; Chuprakov, S.; Chernyak, N.; Gevorgyan, V.; . Fokin, V. V. (2008). *J. Am. Chem. Soc.* 130, 14972.



- 49.- a) Miura, T.; Yamauchi, M.; Murakami, M. (2009) *Chem. Commun.* 1470.
b) Chattopadhyay, B.; Gevorgyan, V. (2011). *Org. Lett.* 13, 3746.
- 50.- Miura, T.; Biyajima, T.; Fujii, T.; Murakami, M. (2012). *J. Am. Chem. Soc.* 134, 194.
- 51.- Selander, N.; Worrell, B. T.; Chuprakov, S.; Velaparthi, S.; Fokin, V. V. (2012) *J. Am. Chem. Soc.* 134, 14670.
- 52.- Mikhail Zibinsky, M.; Fokin, V. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* (2013), 52, 1507.
- 53.- Cho, H. S.; Chang, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* (2008), 47, 2836.
- 54.- Cui, S. L.; Lin, X. F.; Wang, Y. G. *Org. Lett.* (2006), 8, 4517.
- 55.- (a) Miura, T.; Yamauchi, M.; Murakami, M. *Chem. Commun.* (2009), 1470. (b) Chattopadhyay, B.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* (2011), 13, 3746.
- 56.- Miura, T.; Funakoshi, Morimoto, M.; Biyajima, T.; M. Murakami, M. *J. Am. Chem. Soc.* (2012), 134, 17440.
- 57.- Selander, N.; Worrell, B. T.; Fokin, V. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* (2012), 51, 13054.
- 58.- Roucoux, A.; Schulz, J.; Patin, H. (2002). *Chem. Rev.* 102, 3757.
- 59.- Son, S. U.; Park, I. K.; Park, J.; Hyeon, S. U. (2004). *Chem. Commun.* 778.
- 60.- a) Sudrik, S. G.; Chaki, N. K.; Chavan, V. B.; Chavan, S., P.; Chavan, S. P.; Sonawane, H. R.; Vijayamohanan, K. (2006). Wolff Rearrangement of α -Diazoketones Using in Situ Generated Silver Nanoclusters as Electron Mediators. *Chem. Eur. J.* 12, 859. b) Sudrik, S. G.; Maddanimath, T.; Chaki, N. K.; Chavan, S. P.; Chavan, S. P.; Sonawane, H. R.; Vijayamohanan, K. (2003) *Org. Lett.* 5, 2355.
- 61.- García, M. A.; García-Muñoz, A.; Peña, J.A.; Trujillo-Reyes, J.; Morales-Luckie, R.I. A.; Avalos-Borja, M.; Vilchis-Nestor, A. R.; Sanchez-Mendieta, V.; Corona, D.; Cuevas-Yañez, E. (2012). Carbenoid Etherifications Catalyzed by “Green” Silver Nanoparticles and Iron-Copper Nanoparticles *Lett. Org. Chem.* 9, 2.

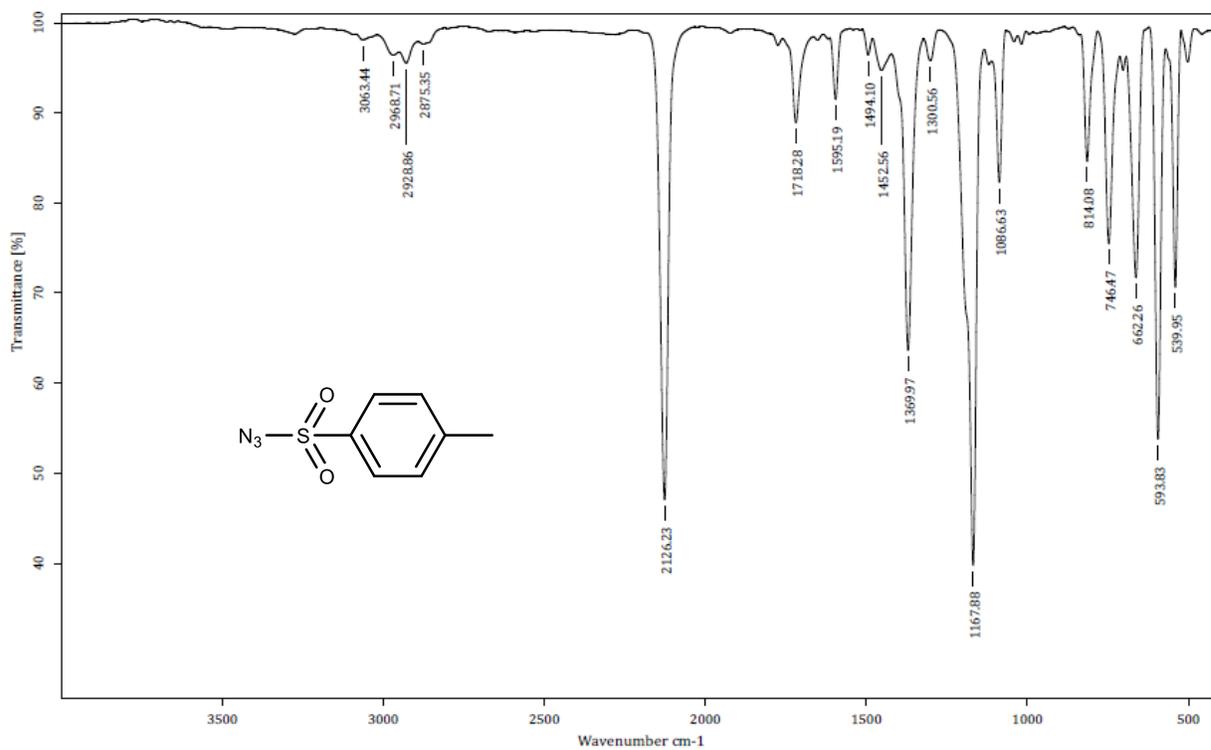


62.- Krishna, S. K.; Suchand, S.; Reji, P.; Muthisamy, E. (2010). Mixing does the Magic: A rapid synthesis of high Surface Area Noble Metal Nanosponges Showing Broadband Nonlinear Optical Response. ACS nano. 4, 5, 2681-2688.

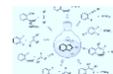
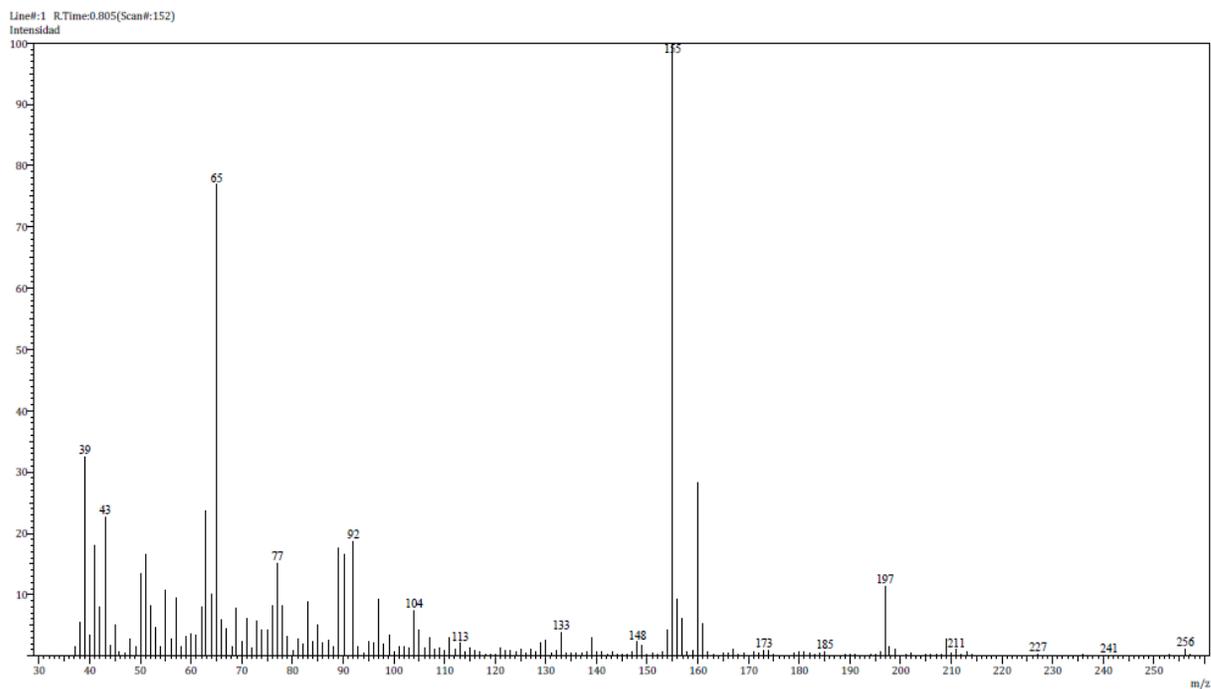


X. ANEXOS

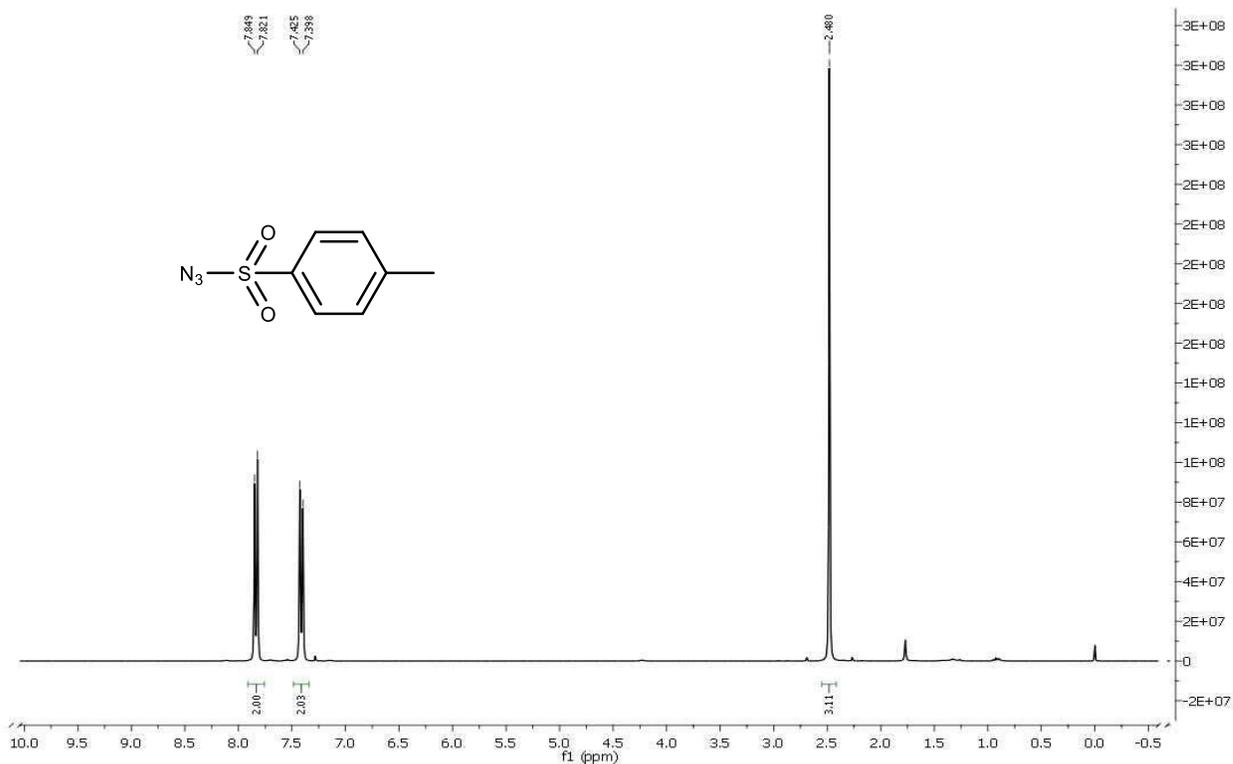
Espectro 1. IR de p – Toluensulfonilazida (3)



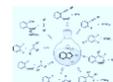
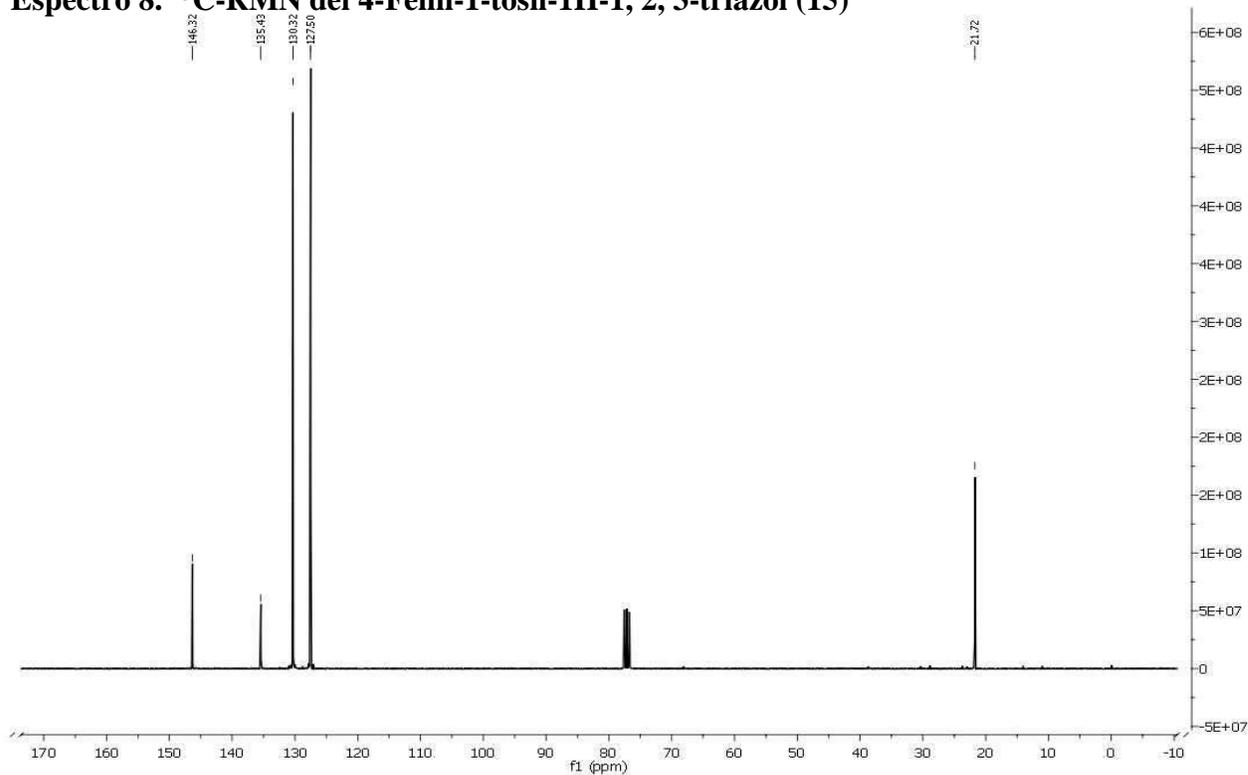
Espectro 2. EM de p – Toluensulfonilazida (3)



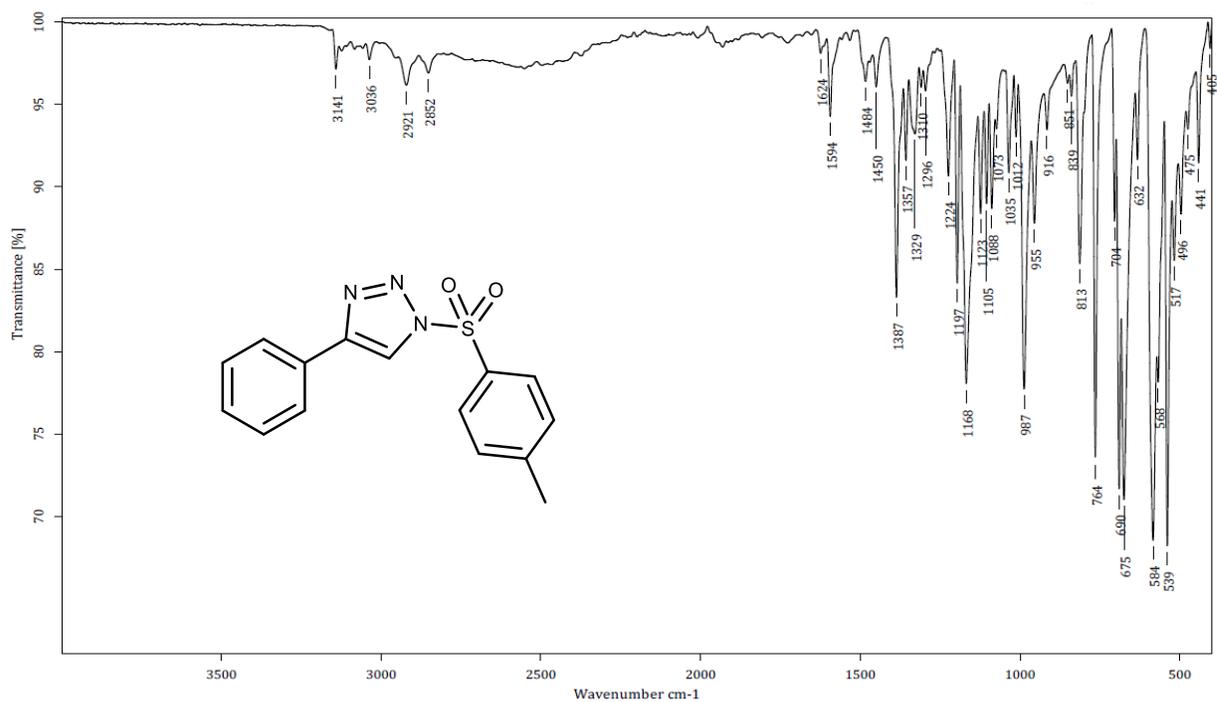
Espectro 3. ^1H -RMN de p – Toluensulfonilazida (3)



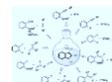
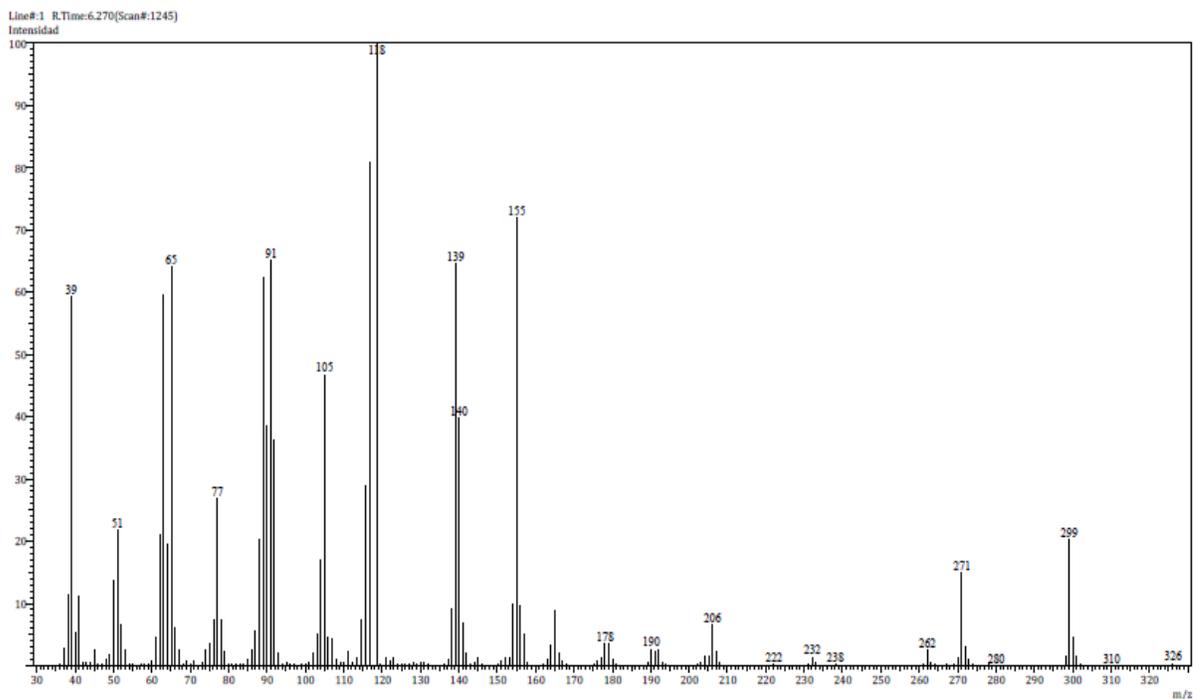
Espectro 8. ^{13}C -RMN del 4-Fenil-1-tosil-1H-1, 2, 3-triazol (15)



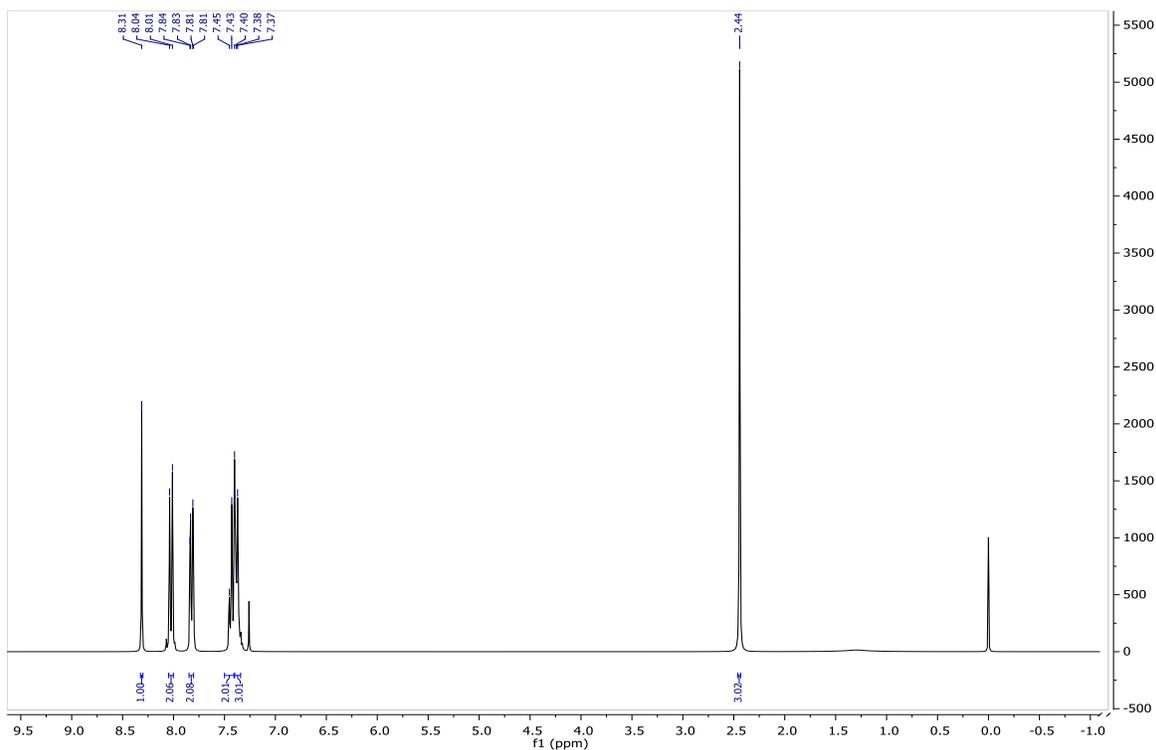
Espectro 5. IR del 4-Fenil-1-tosil-1H-1, 2, 3-triazol (15)



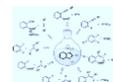
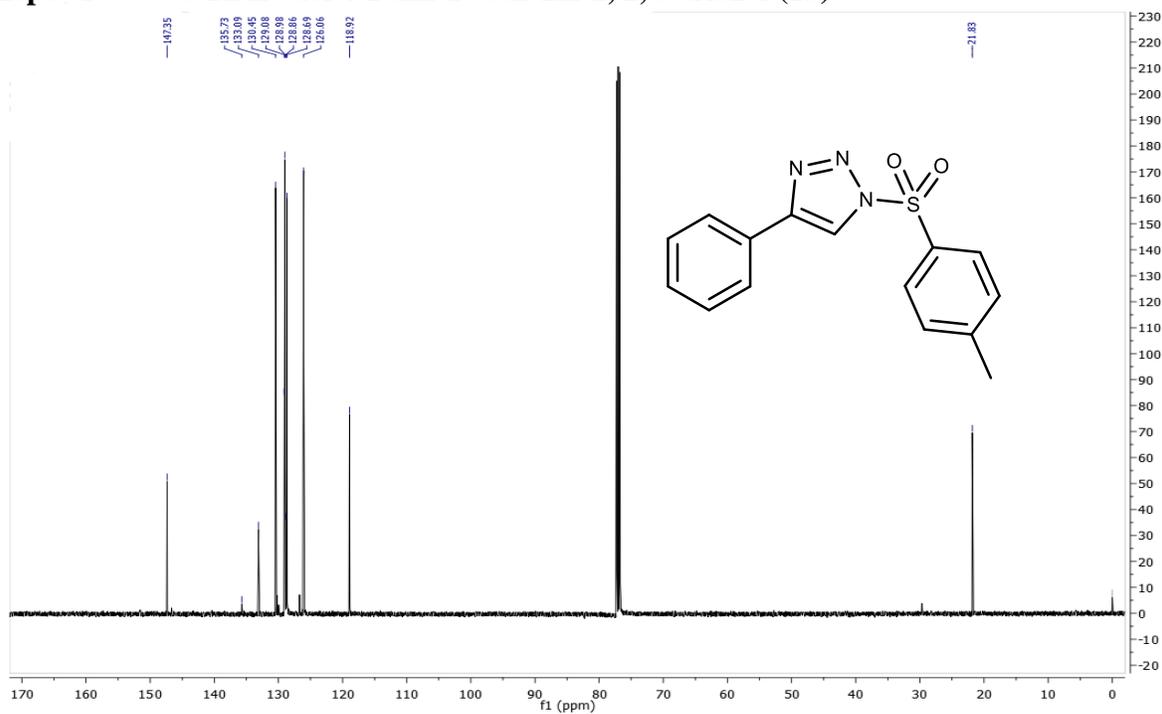
Espectro 6. EM del 4-Fenil-1-tosil-1H-1, 2, 3-triazol (15)



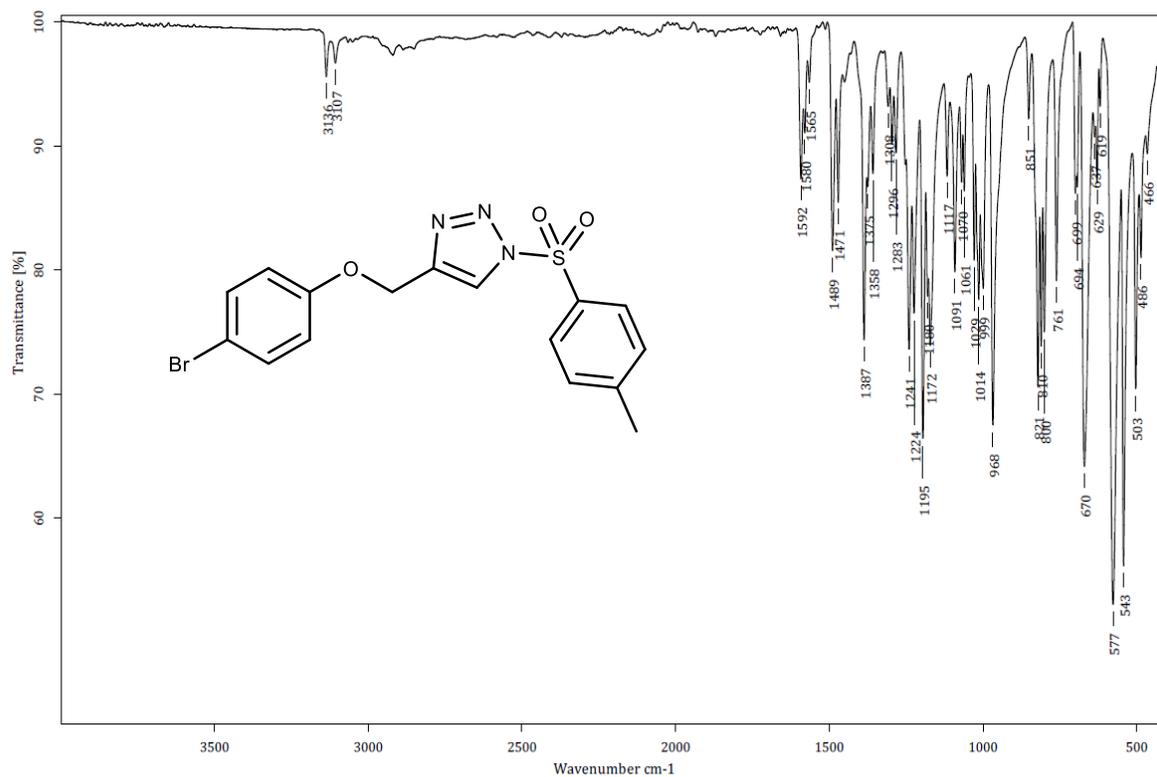
Espectro 7. ^1H -RMN del 4-Fenil-1-tosil-1H-1, 2, 3-triazol (15)



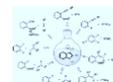
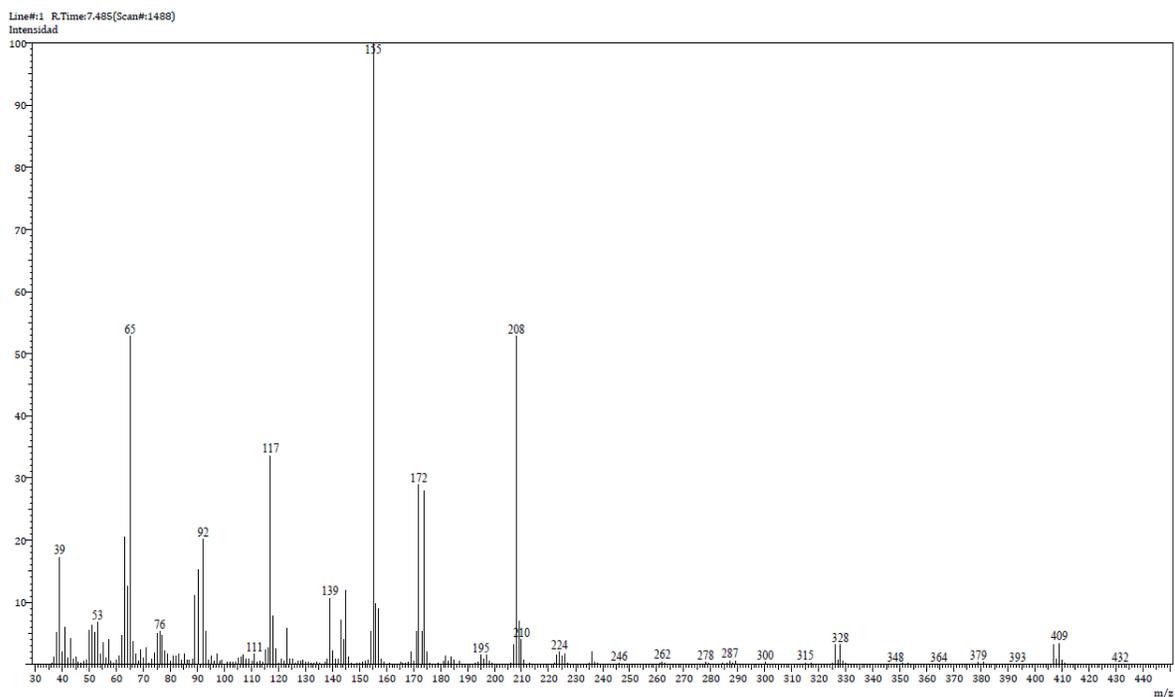
Espectro 8. ^{13}C -RMN del 4-Fenil-1-tosil-1H-1, 2, 3-triazol (15)



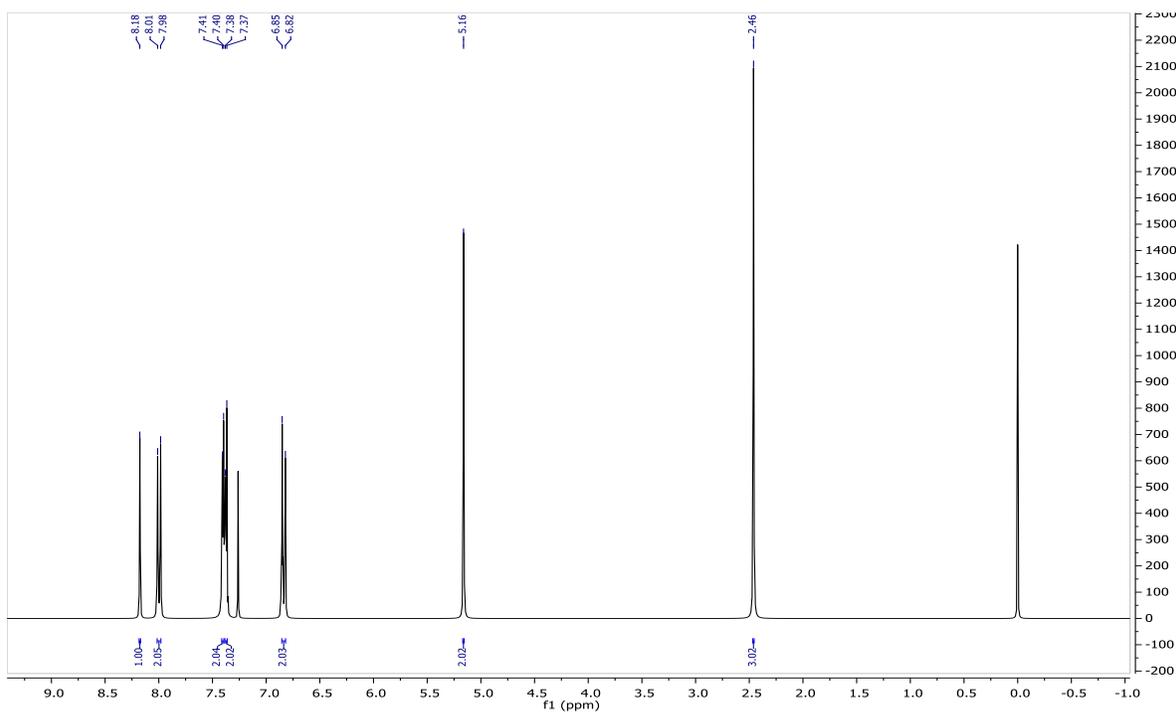
Espectro 9. IR del 4((4-bromofenoxi) metil) 1-tosil-1H-1, 2, 3-triazol (16)



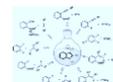
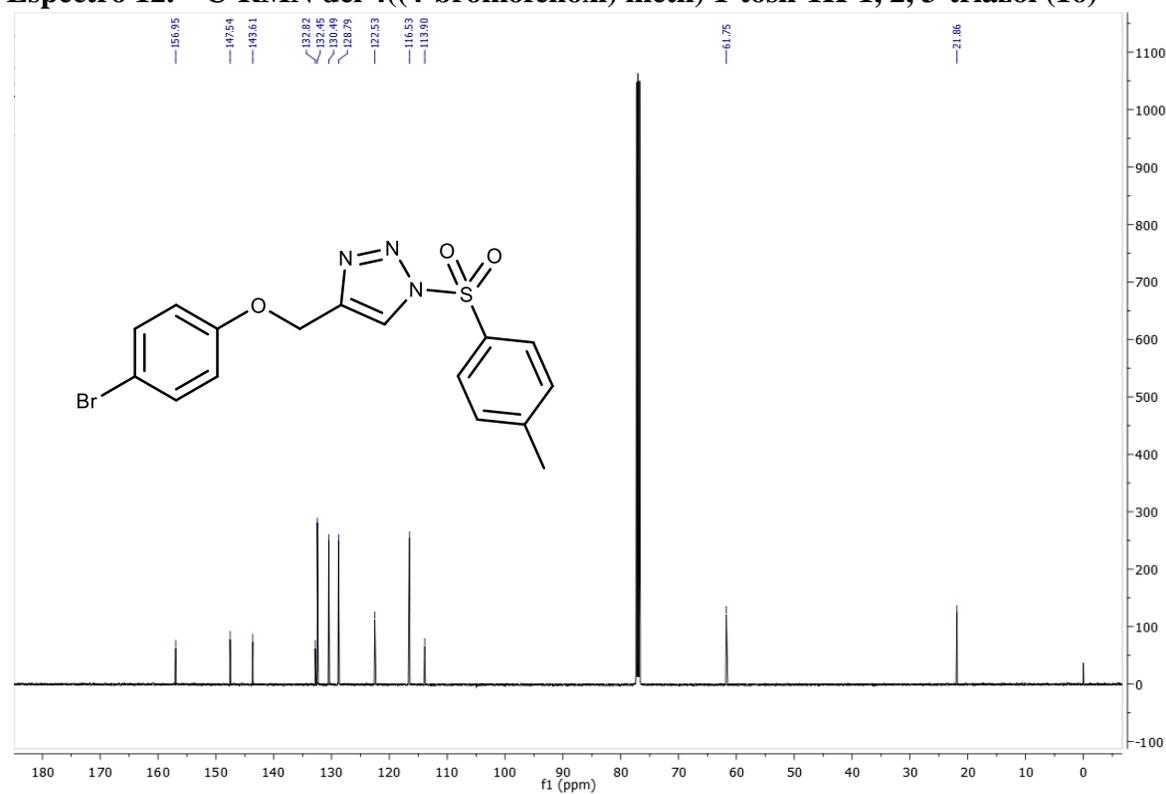
Espectro 10. EM del 4((4-bromofenoxi) metil) 1-tosil-1H-1, 2, 3-triazol (16)



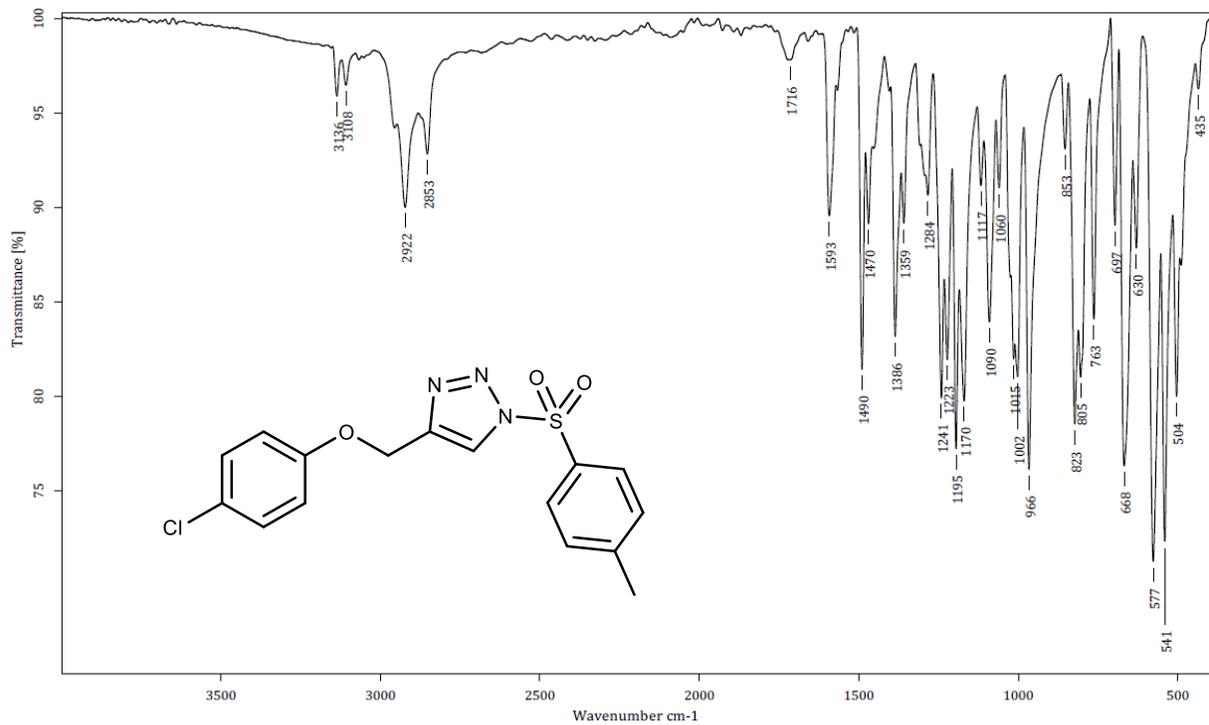
Espectro 11. ^1H -RMN del 4((4-bromofenoxi) metil) 1-tosil-1H-1, 2, 3-triazol (16)



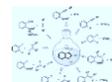
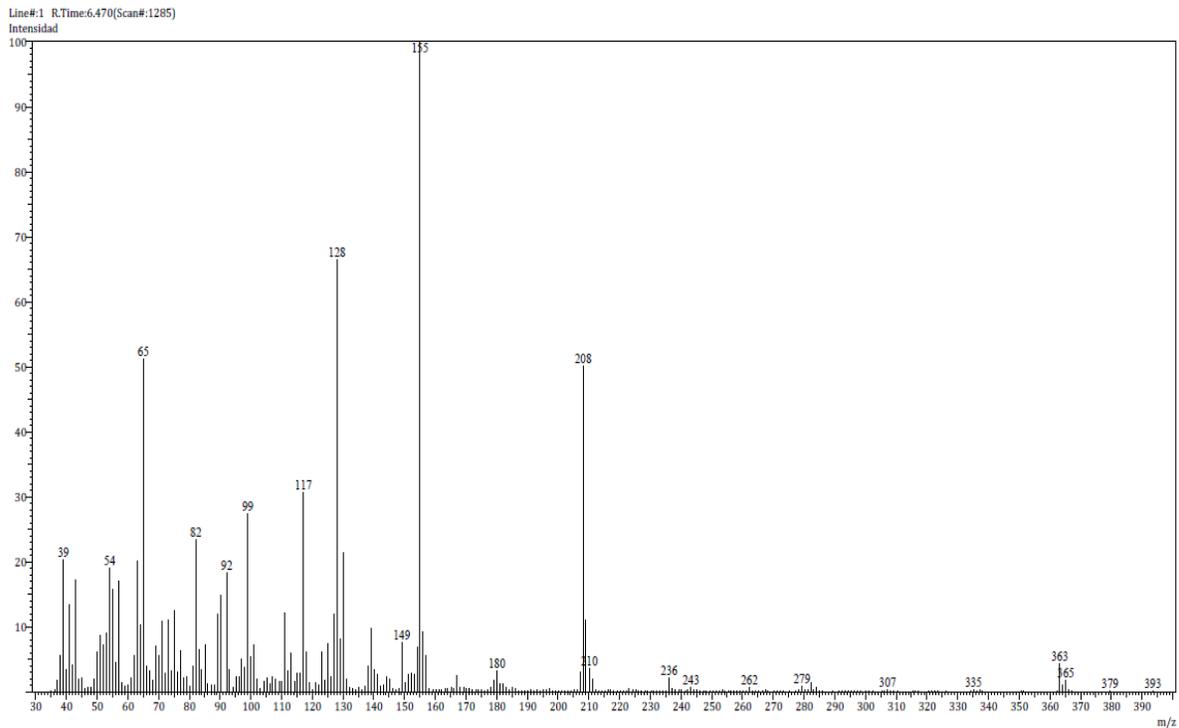
Espectro 12. ^{13}C -RMN del 4((4-bromofenoxi) metil) 1-tosil-1H-1, 2, 3-triazol (16)



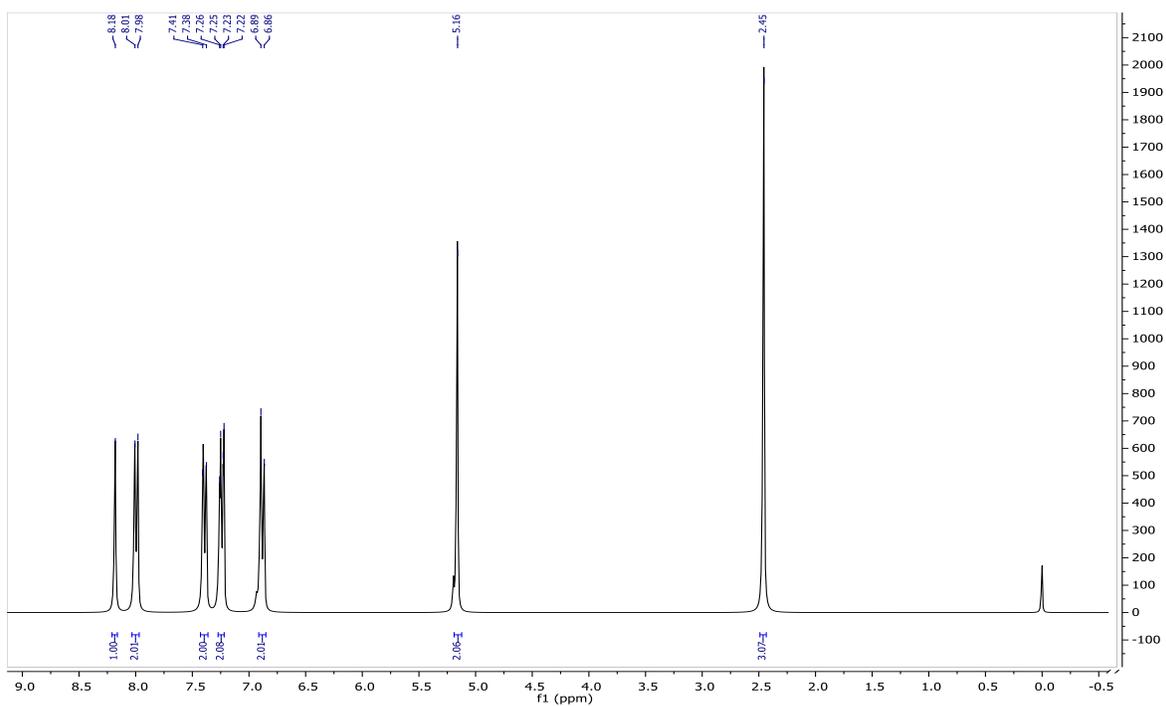
Espectro 13. IR del 4((4-clorofenoxi) metil) 1-tosil-1H-1, 2, 3-triazol (17)



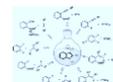
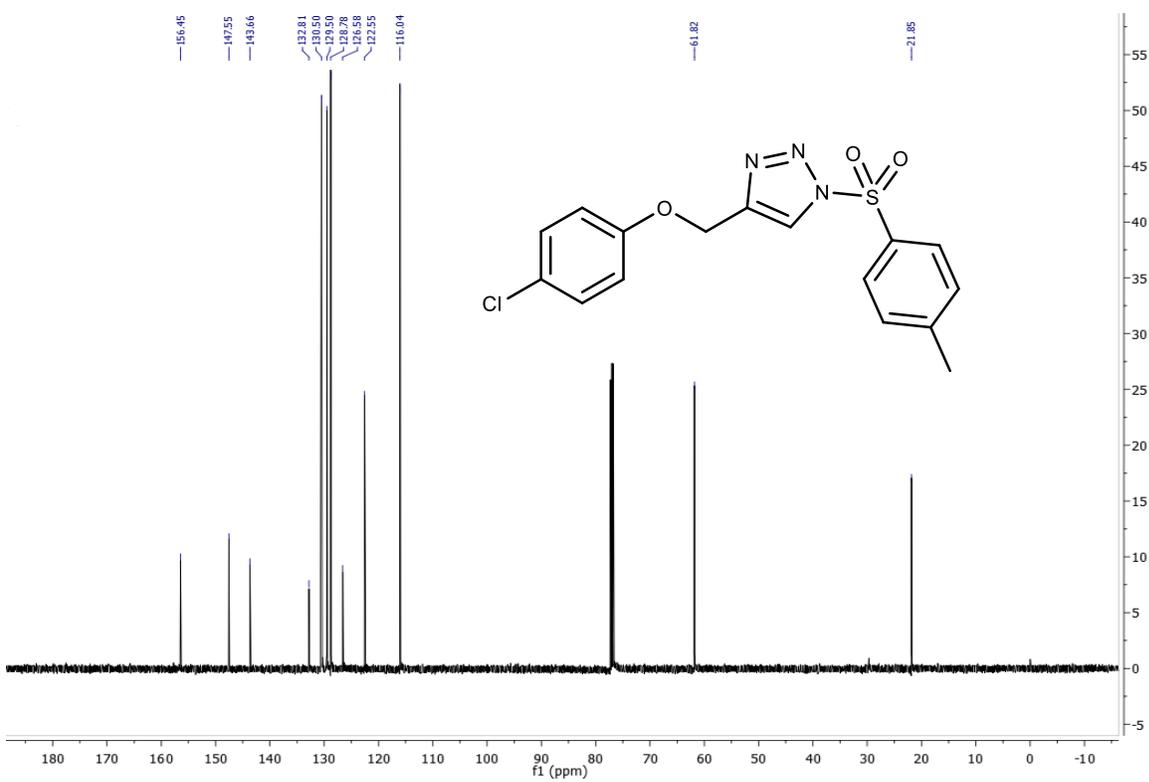
Espectro 14. EM del 4((4-clorofenoxi) metil) 1-tosil-1H-1, 2, 3-triazol (17)



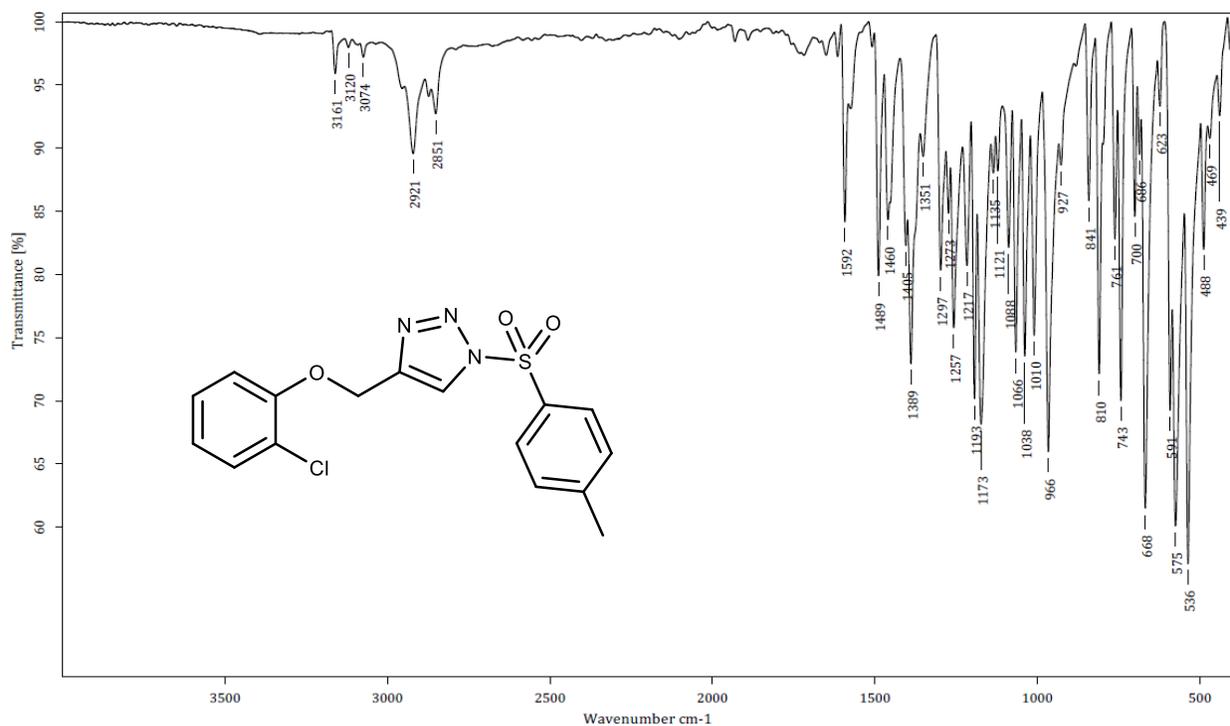
Espectro 15. ^1H -RMN del 4((4-clorofenoxi) metil) 1-tosil-1H-1, 2, 3-triazol (17)



Espectro 16. ^{13}C -RMN del 4((4-clorofenoxi) metil) 1-tosil-1H-1, 2, 3-triazol (17)



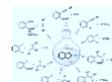
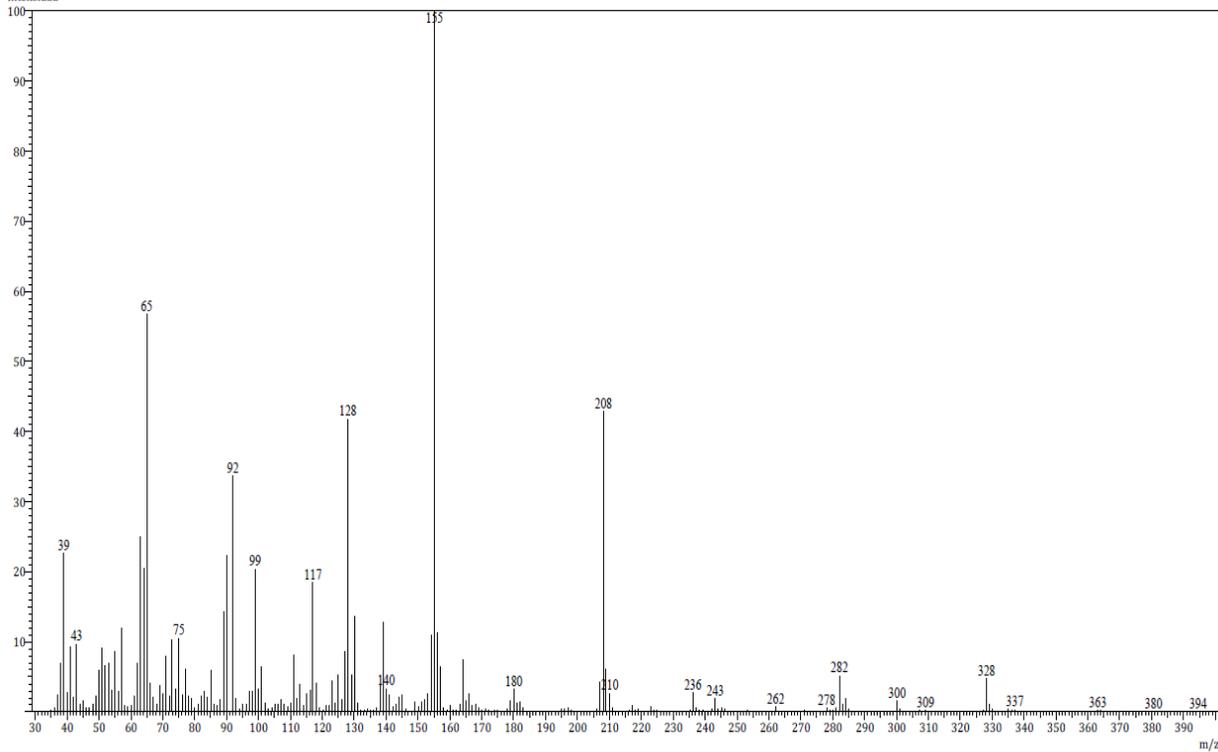
Espectro 17. IR del 4((2-clorofenoxi) metil) 1-tosil-1H-1, 2, 3-triazol (18)



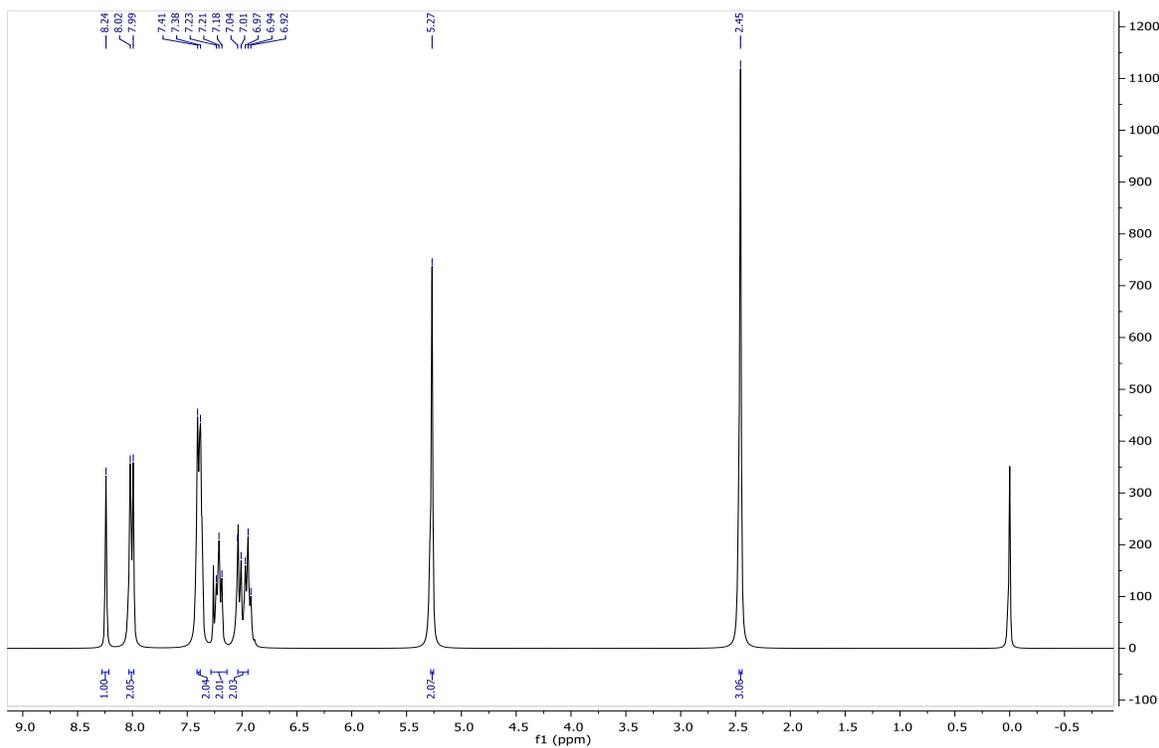
Espectro 18. EM del 4((2-clorofenoxi) metil) 1-tosil-1H-1, 2, 3-triazol (18)

Line#:1 RTime:3.835(Scan#:758)

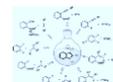
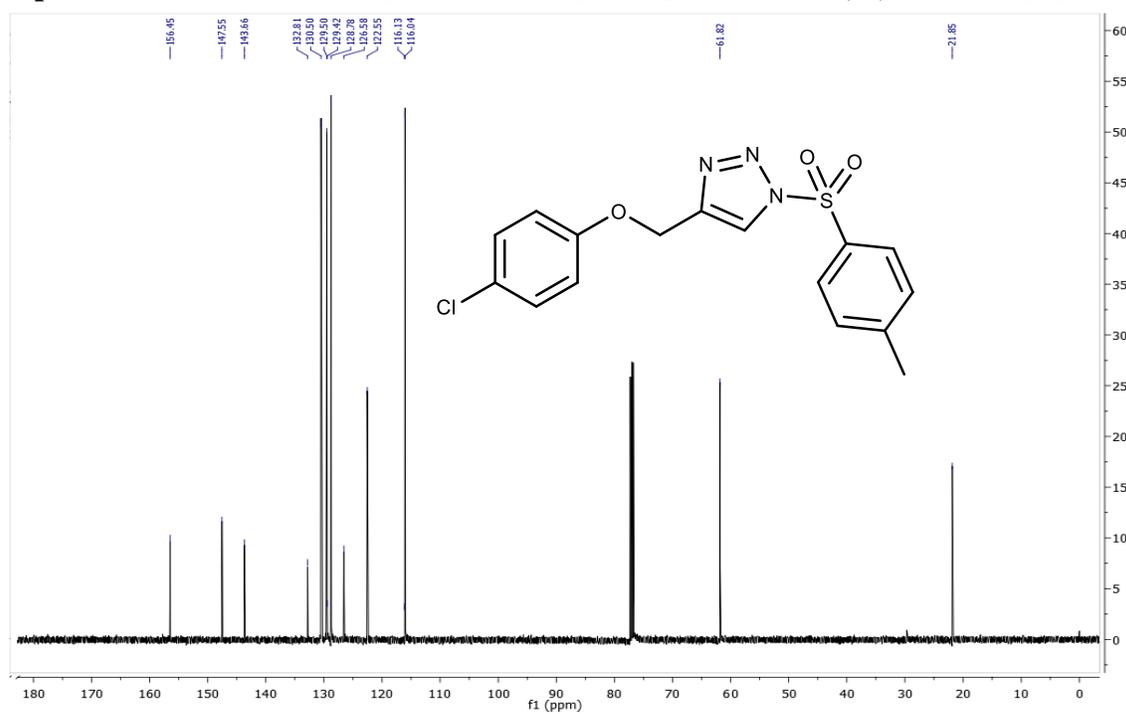
Intensidad



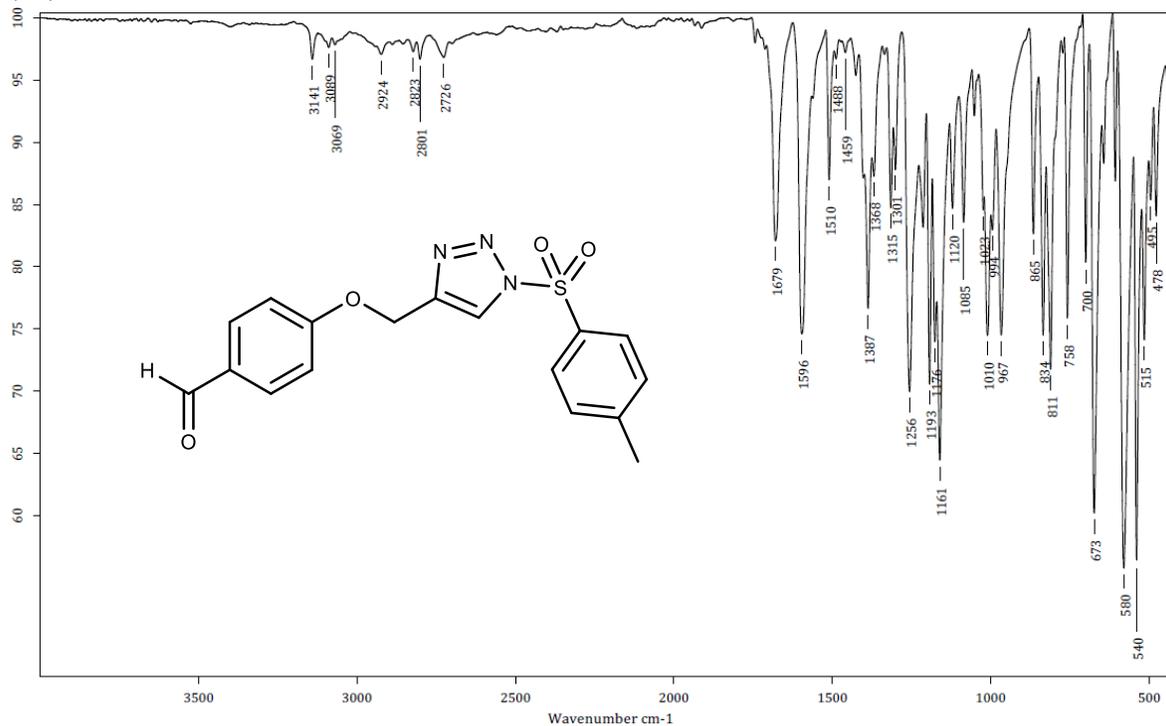
Espectro 19. ^1H -RMN del 4((2-clorofenoxi) metil) 1-tosil-1H-1, 2, 3-triazol (18)



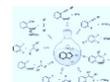
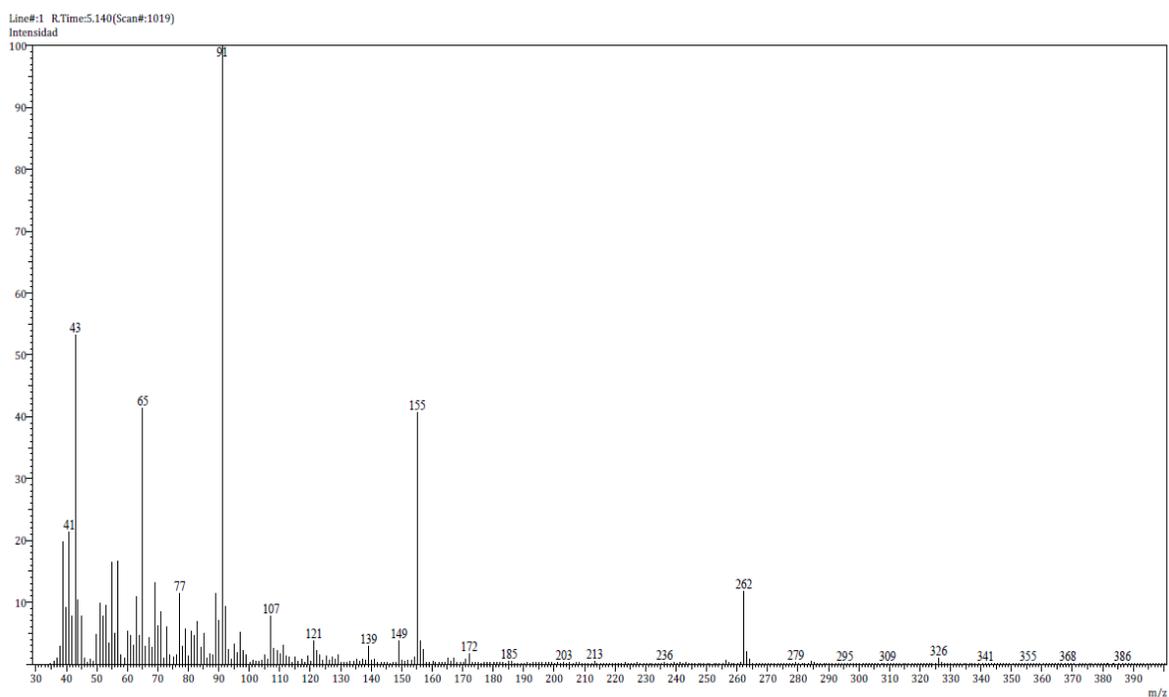
Espectro 20. ^{13}C -RMN del 4((2-clorofenoxi) metil) 1-tosil-1H-1, 2, 3-triazol (18)



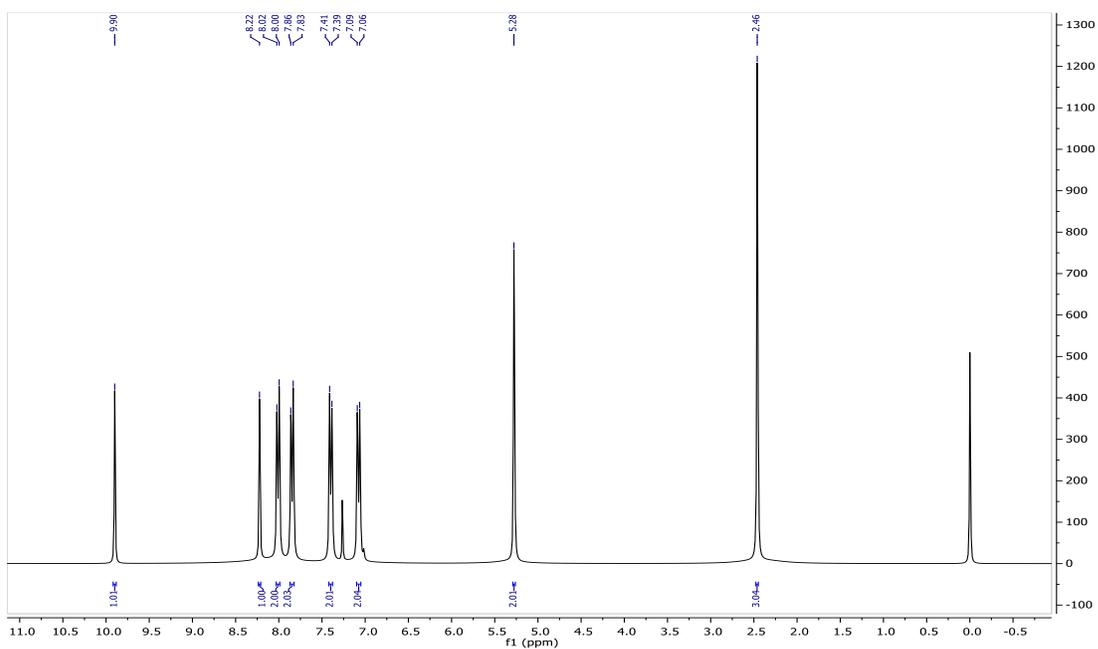
Espectro 21. IR del 4[1(Tolueno -4-sulfonilo)1H [1,2,3]triazol-4-ilmetoxi] benzaldehido (19)



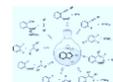
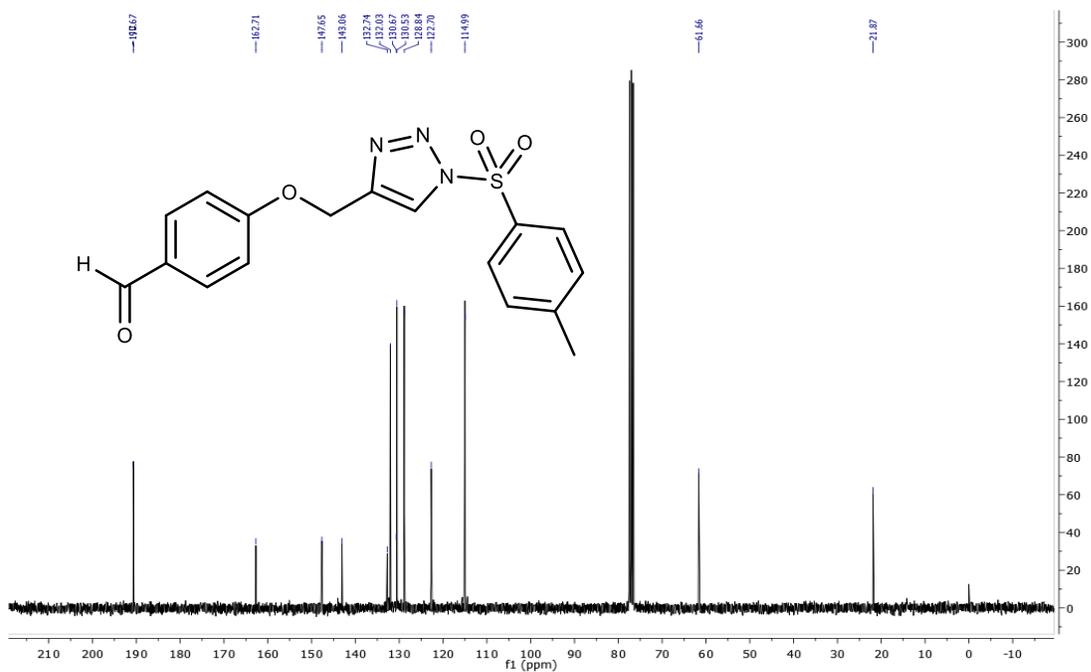
Espectro 22. EM del 4[1(Tolueno-4-sulfonilo)1H [1,2,3]triazol-4-ilmetoxi] benzaldehido (19)



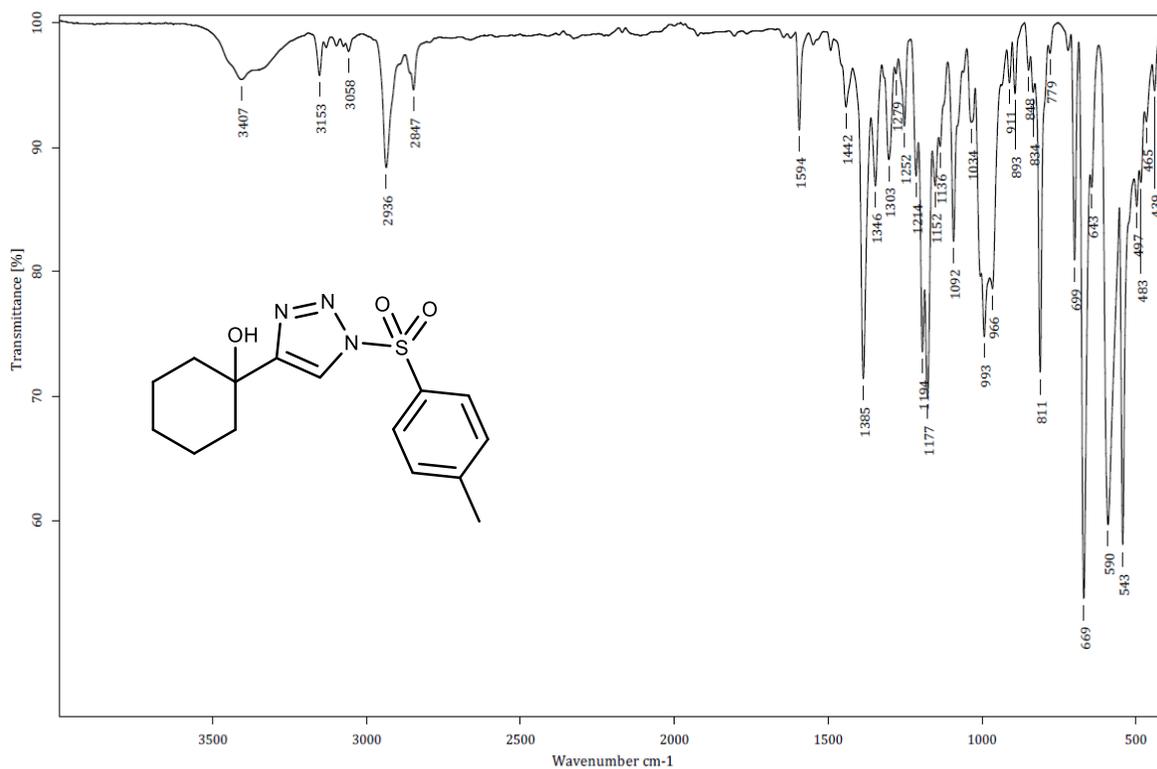
Espectro 23. ^1H -RMN del 4[1(Tolueno -4-sulfonilo)1H [1,2,3]triazol-4-ilmetoxi] benzaldehido (19)



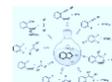
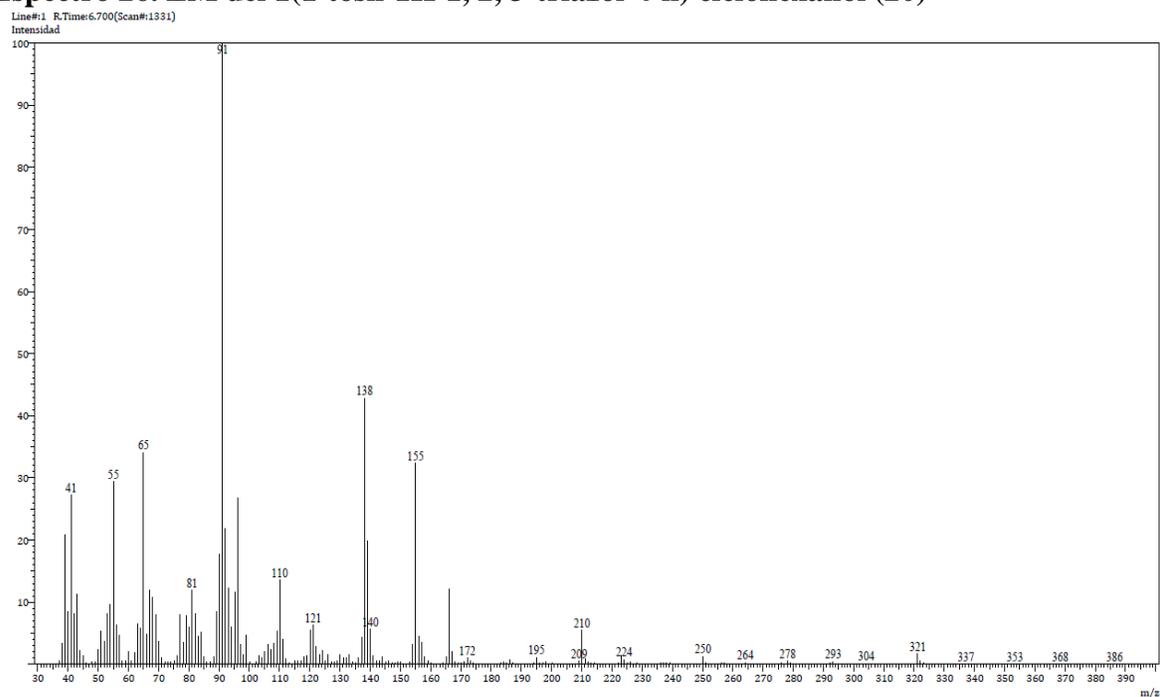
Espectro 24. ^{13}C -RMN del 4[1(Tolueno -4-sulfonilo)1H[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi] benzaldehido (19)



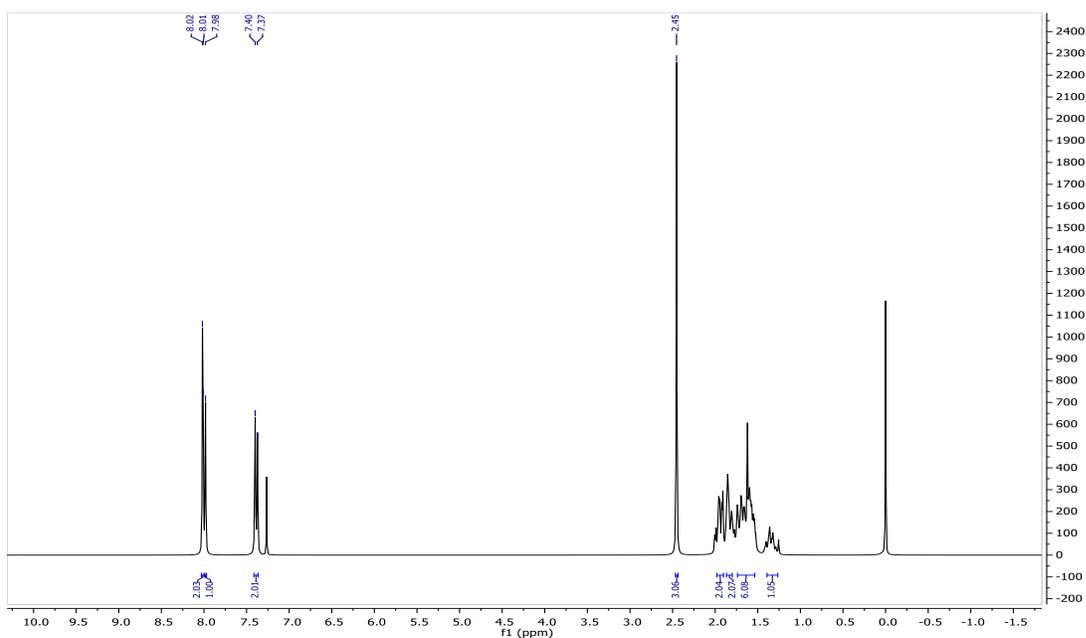
Espectro 25. IR del 1(1-tosil-1H-1, 2, 3-triazol-4-il) ciclohexanol (20)



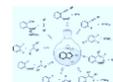
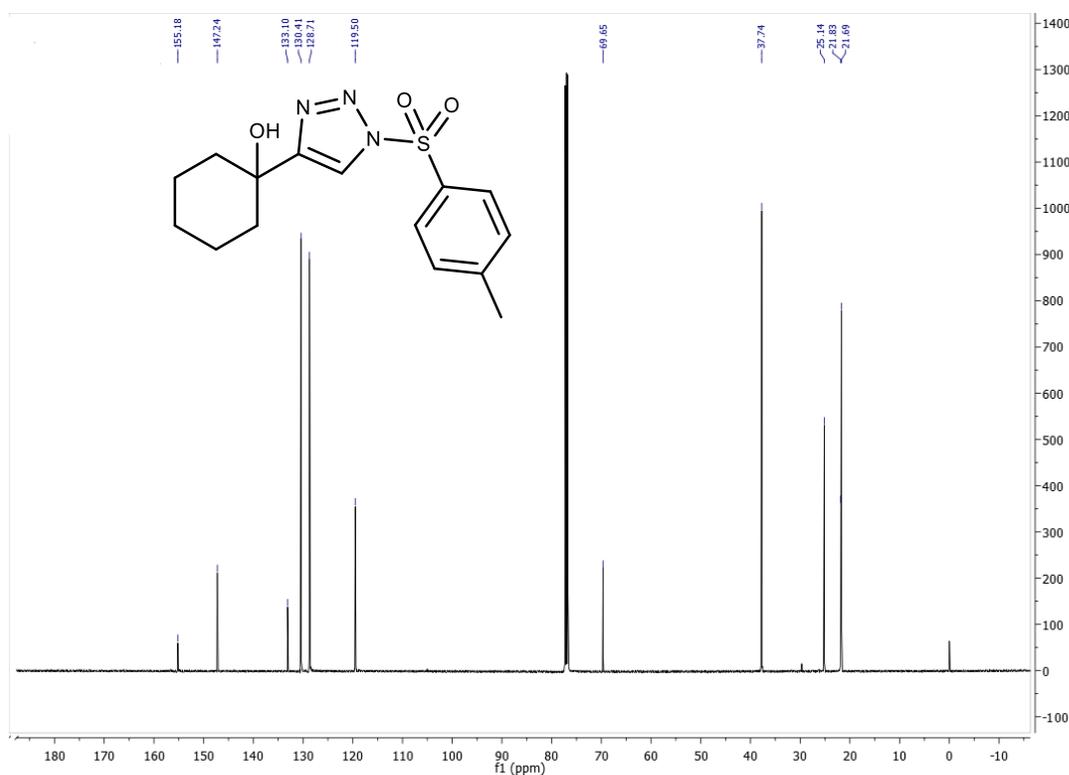
Espectro 26. EM del 1(1-tosil-1H-1, 2, 3-triazol-4-il) ciclohexanol (20)



Espectro 27. ^1H -RMN del 1(1-tosil-1H-1, 2, 3-triazol-4-il) ciclohexanol (20)

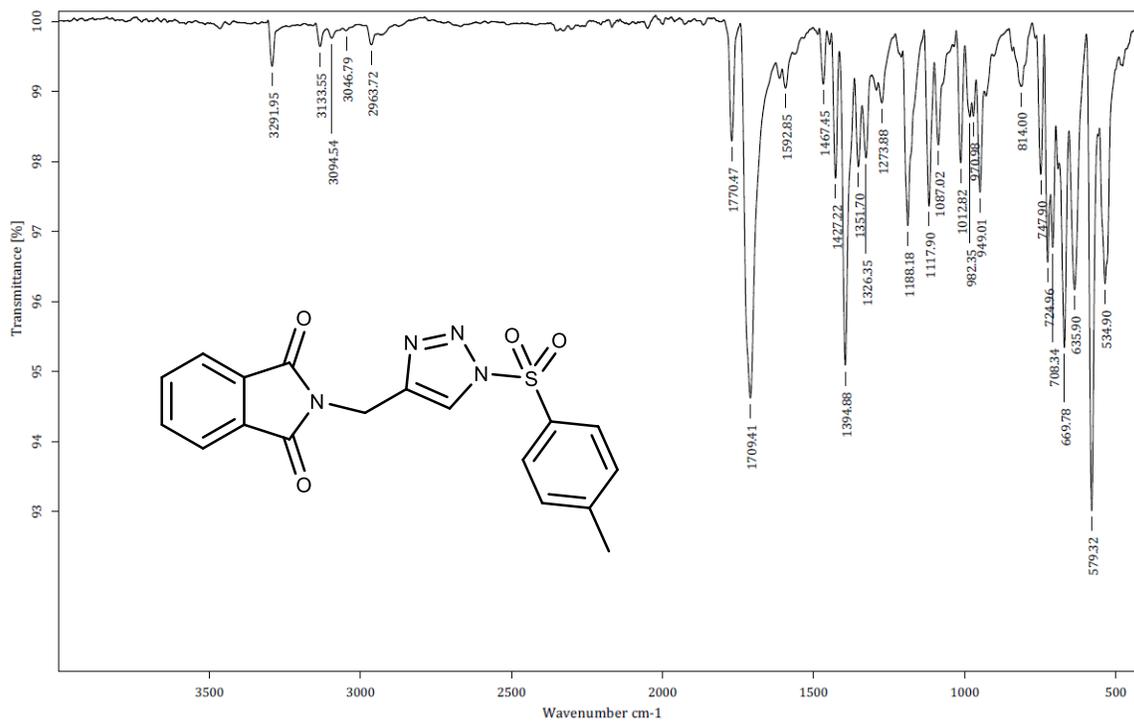


Espectro 28. ^{13}C -RMN del 1(1-tosil-1H-1, 2, 3-triazol-4-il) ciclohexanol (20)



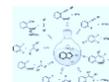
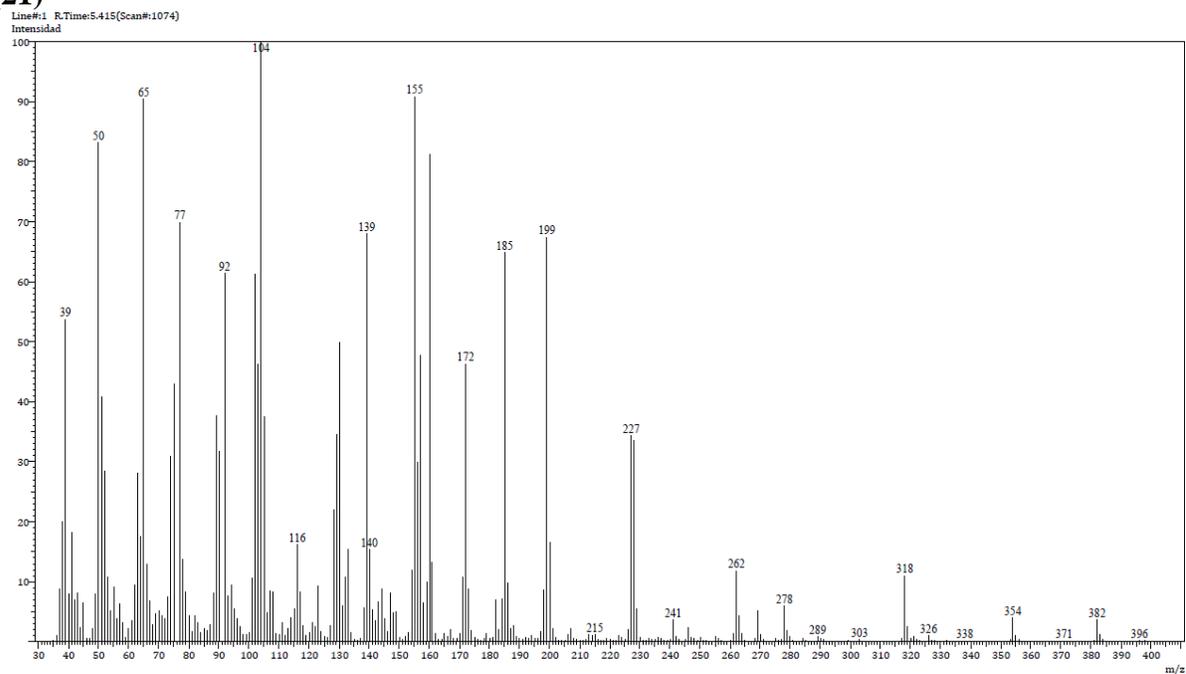
Espectro 29. IR del 2[1(4-Toluensulfonil)1-H[1, 2, 3]triazol-4-ilmetil]isoindol-1,3-diona

(21)

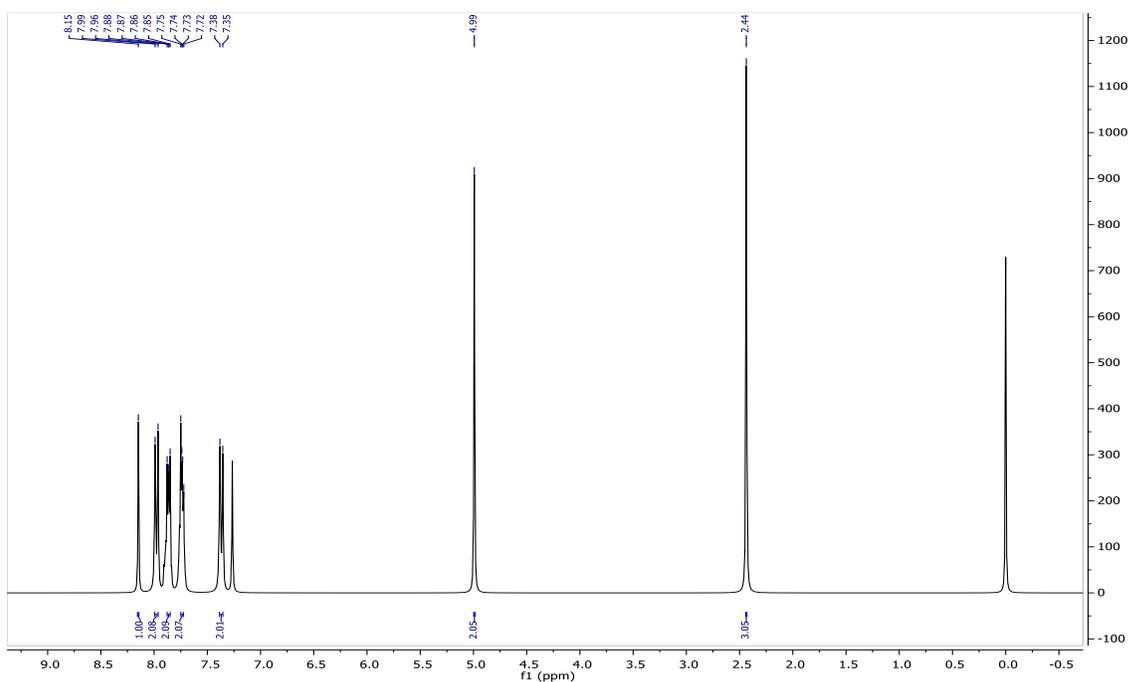


Espectro 30. EM del 2[1(4-Toluensulfonil)1-H[1, 2, 3]triazol-4-ilmetil]isoindol-1,3-diona

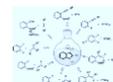
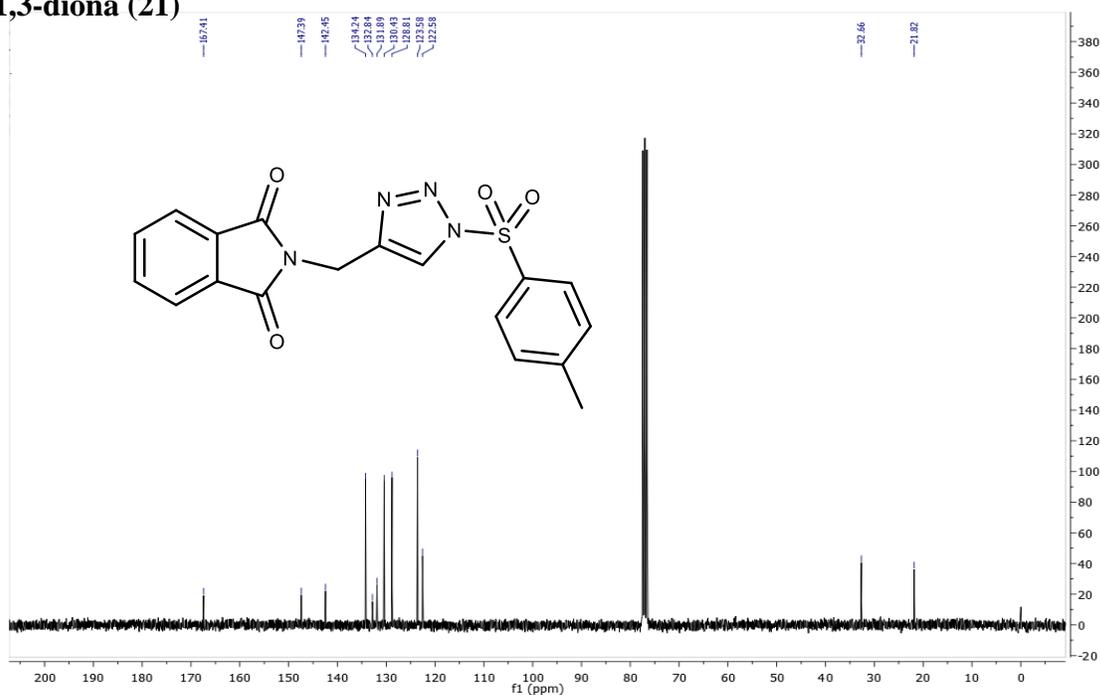
(21)



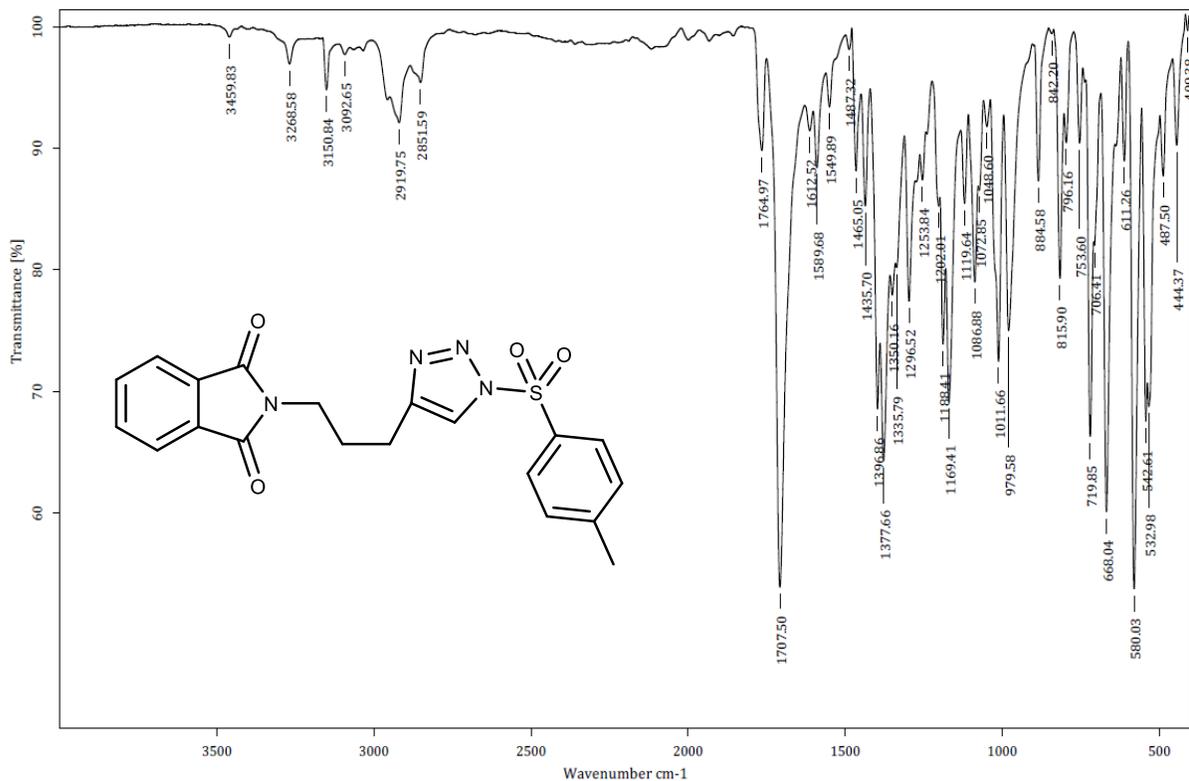
Espectro 31. ^1H -RMN del 2[1(4-Toluensulfonil)1-H[1, 2, 3]triazol-4-ilmetil]isoindol-1,3-diona (21)



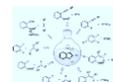
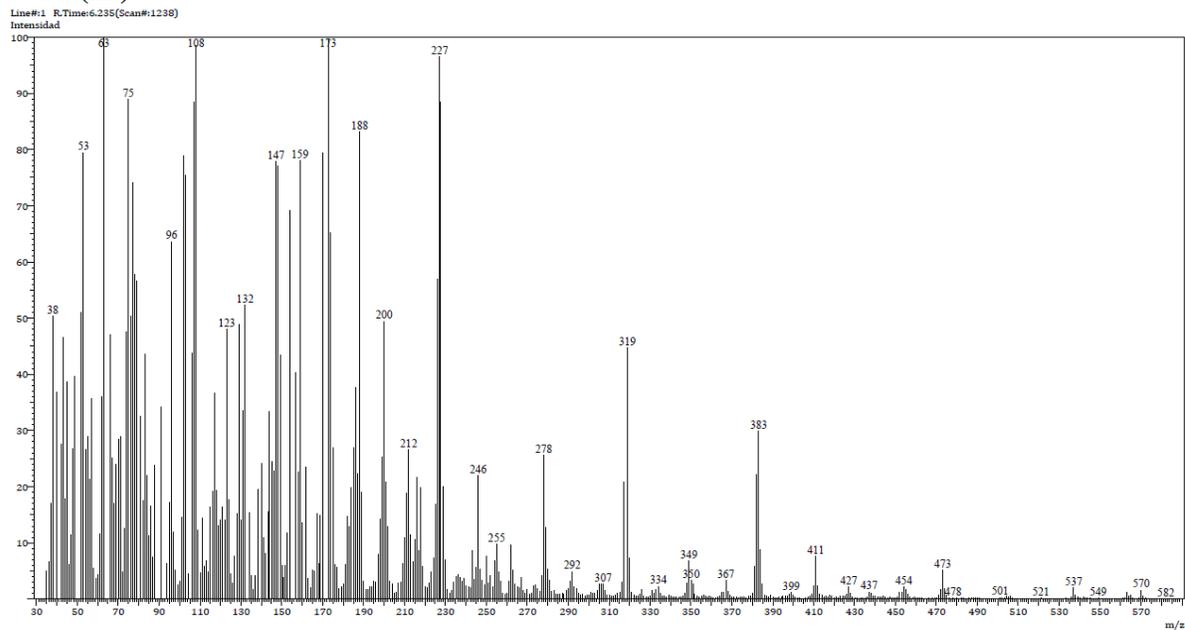
Espectro 32. ^{13}C -RMN del 2[1(4-Toluensulfonil)1-H[1, 2, 3]triazol-4-ilmetil]isoindol-1,3-diona (21)



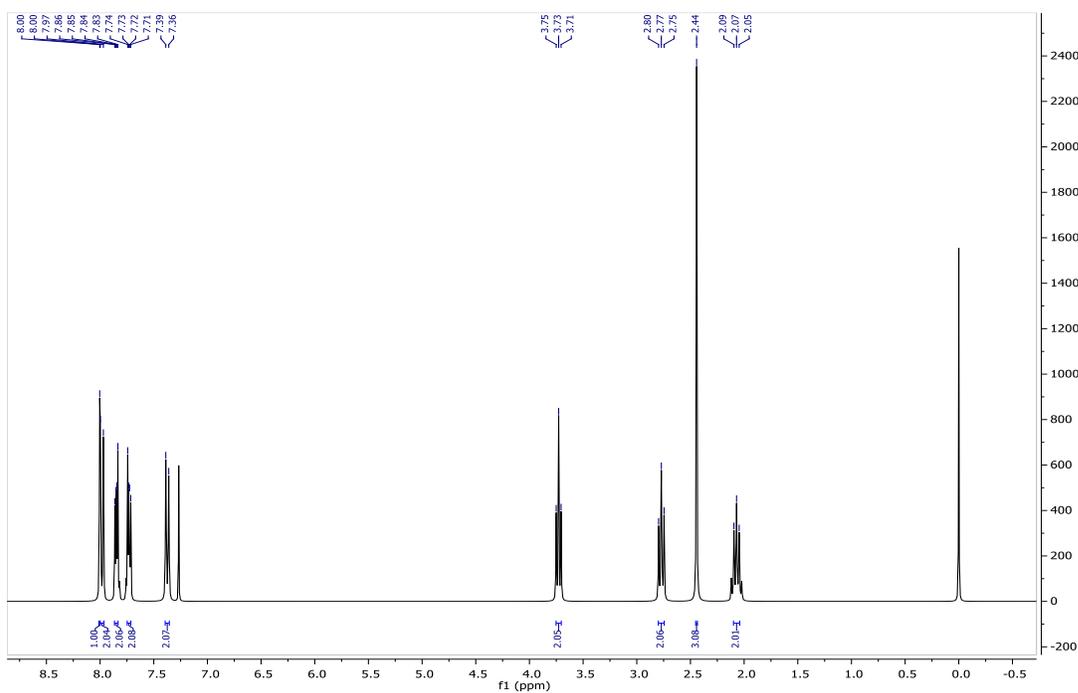
Espectro 33. IR del 2{3[1(4-Toluensulfonil)1-H[1, 2, 3]triazol-4-il]propil}isoindol-1,3-diona (22)



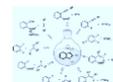
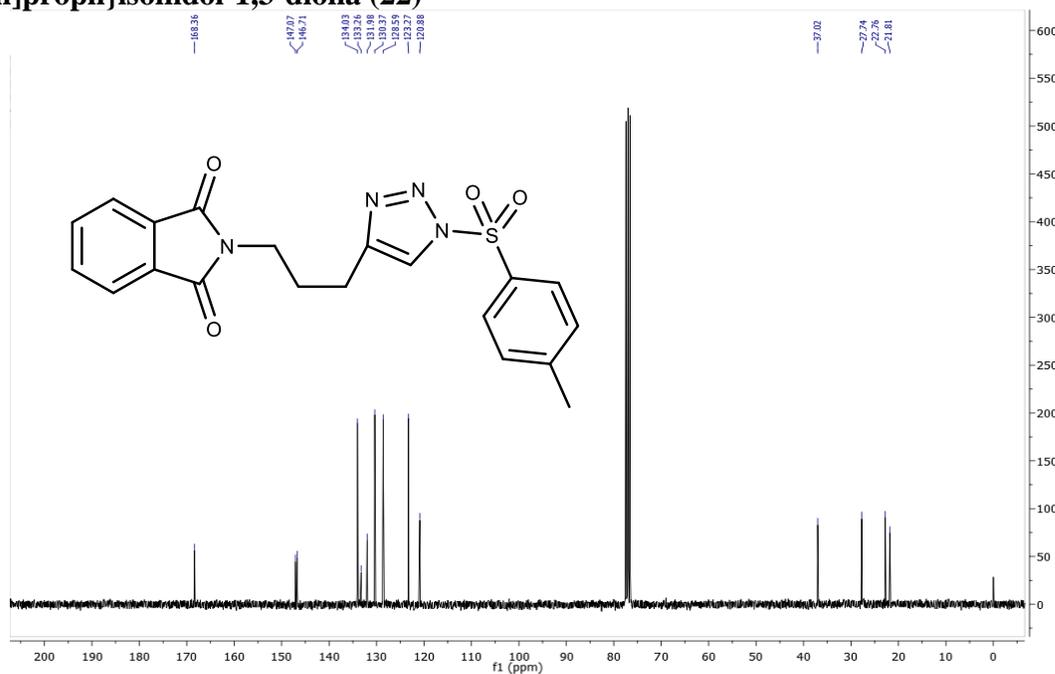
Espectro 34. EM del 2{3[1(4-Toluensulfonil)1-H[1, 2, 3]triazol-4-il]propil}isoindol-1,3-diona (22)



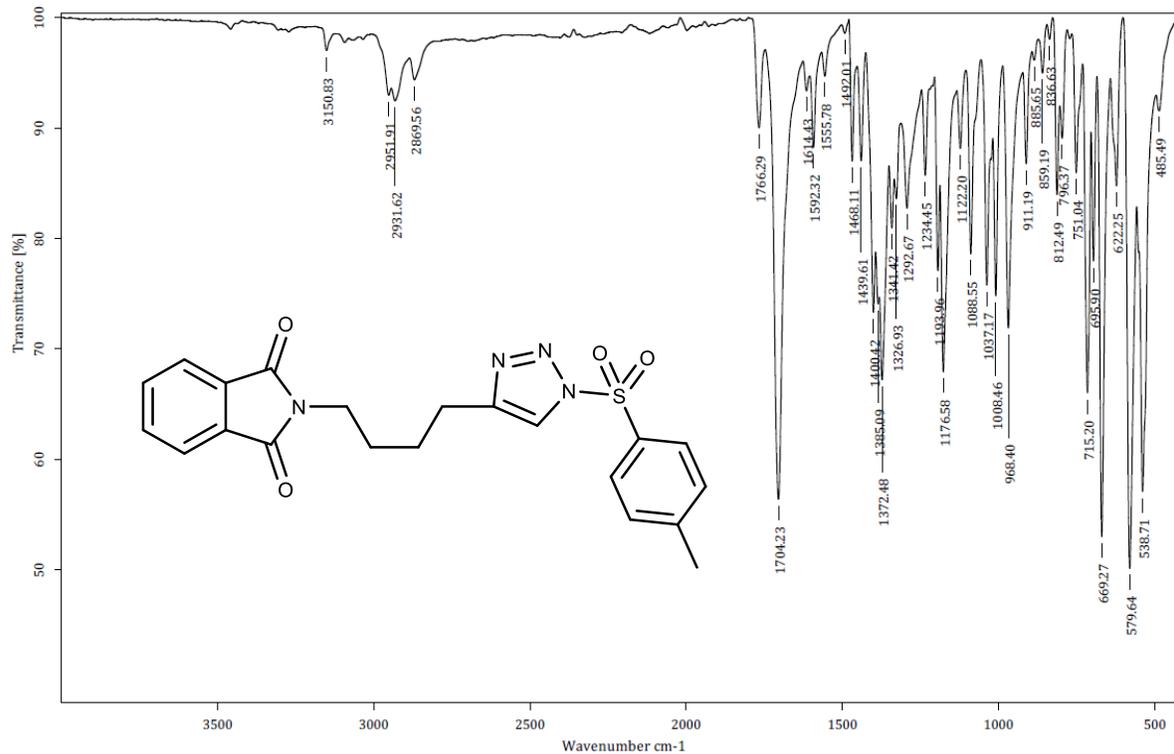
Espectro 35. ^1H -RMN del 2{3[1(4-Toluensulfonil)1-H[1, 2, 3]triazol-4-il]propil}isoindol-1,3-diona (22)



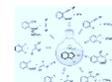
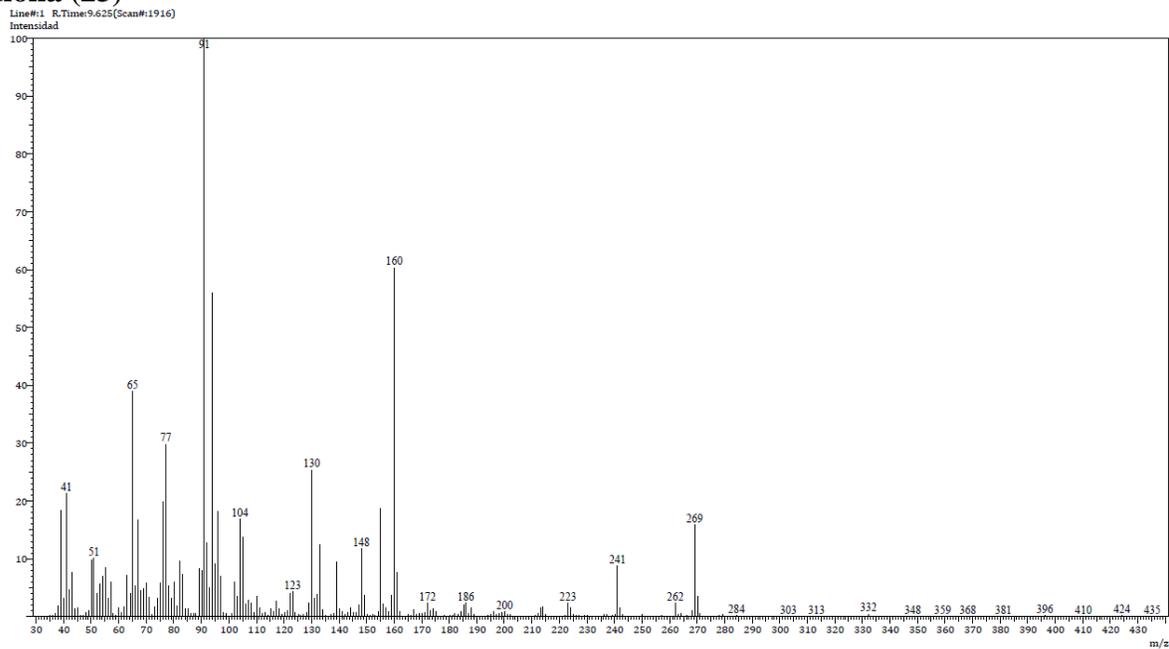
Espectro 36. ^{13}C -RMN del 2{3[1(4-Toluensulfonil)1-H[1, 2, 3]triazol-4-il]propil}isoindol-1,3-diona (22)



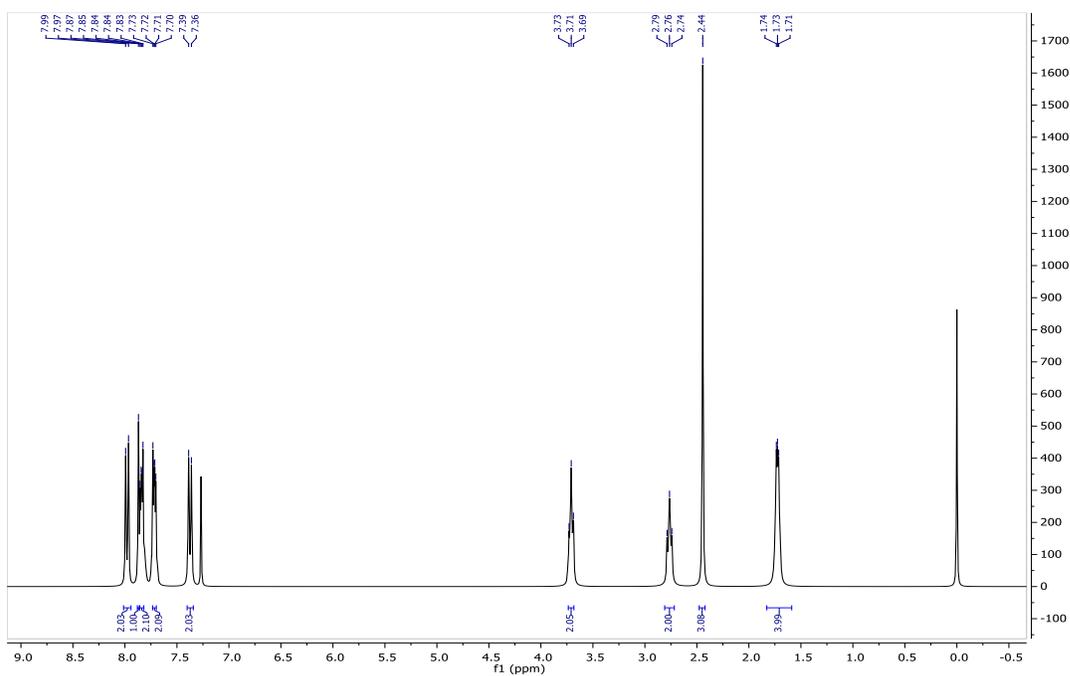
Espectro 37. IR del 2{4[1(4-Toluensulfonil)1-H[1, 2, 3]triazol-4-il]-butil}isoindol-1, 3-diona (23)



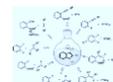
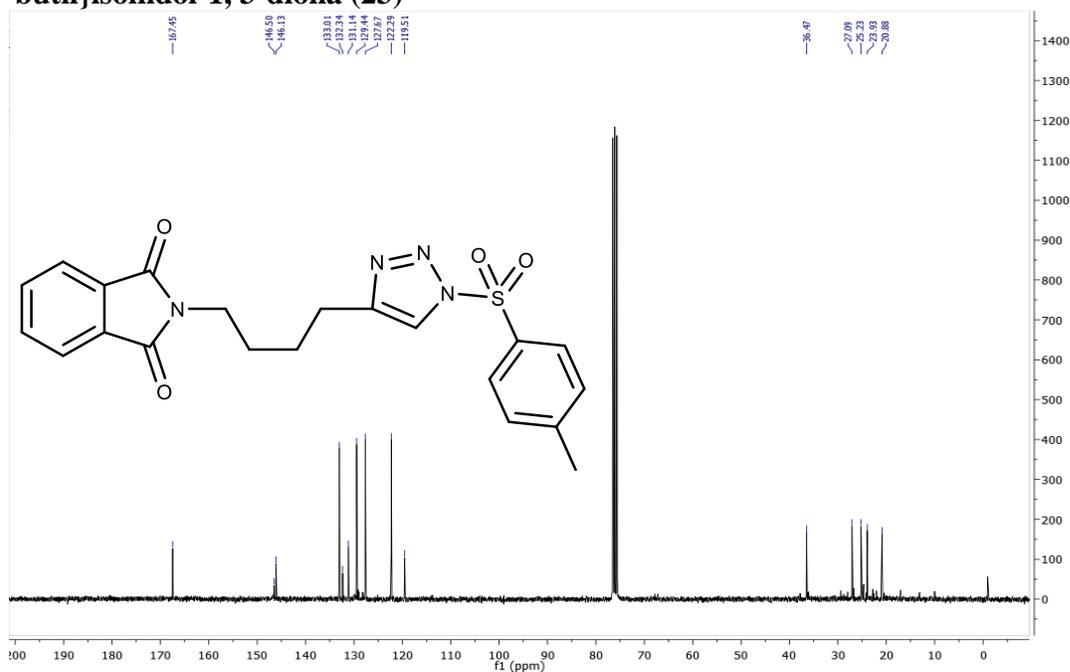
Espectro 38. EM del 2{4[1(4-Toluensulfonil)1-H[1, 2, 3]triazol-4-il]-butil}isoindol-1, 3-diona (23)



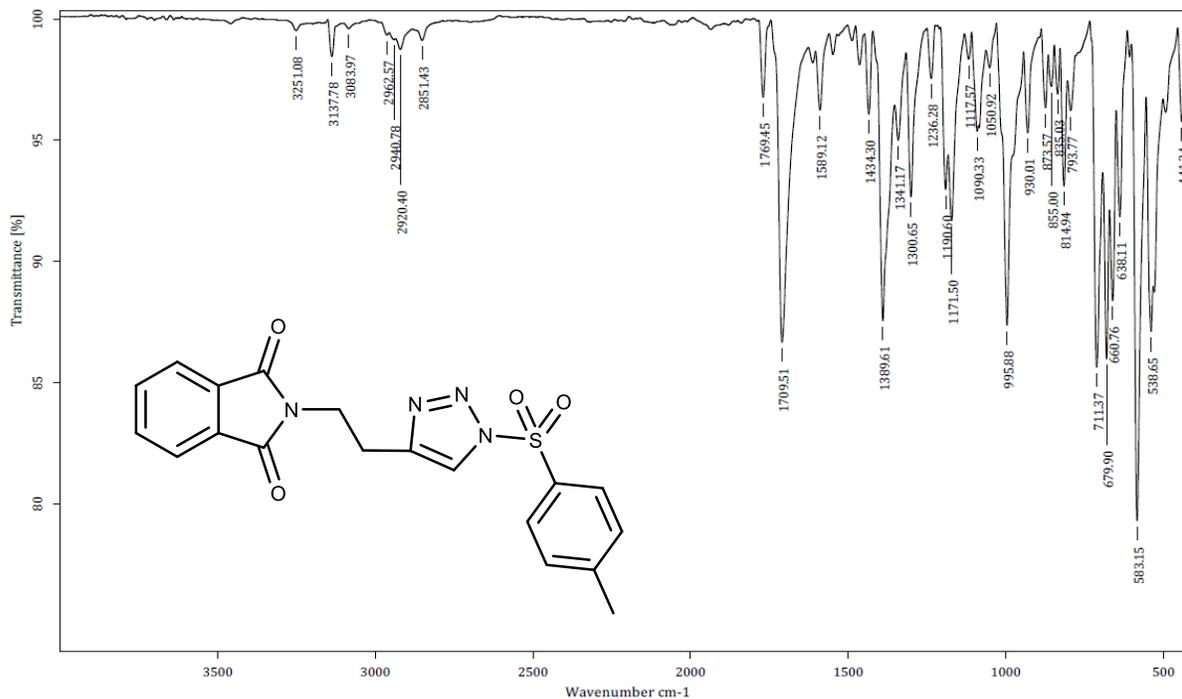
Espectro 39. ^1H -RMN del 2{4[1(4-Toluensulfonil)1-H[1, 2, 3]triazol-4-il]-butil}isoindol-1, 3-diona (23)



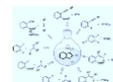
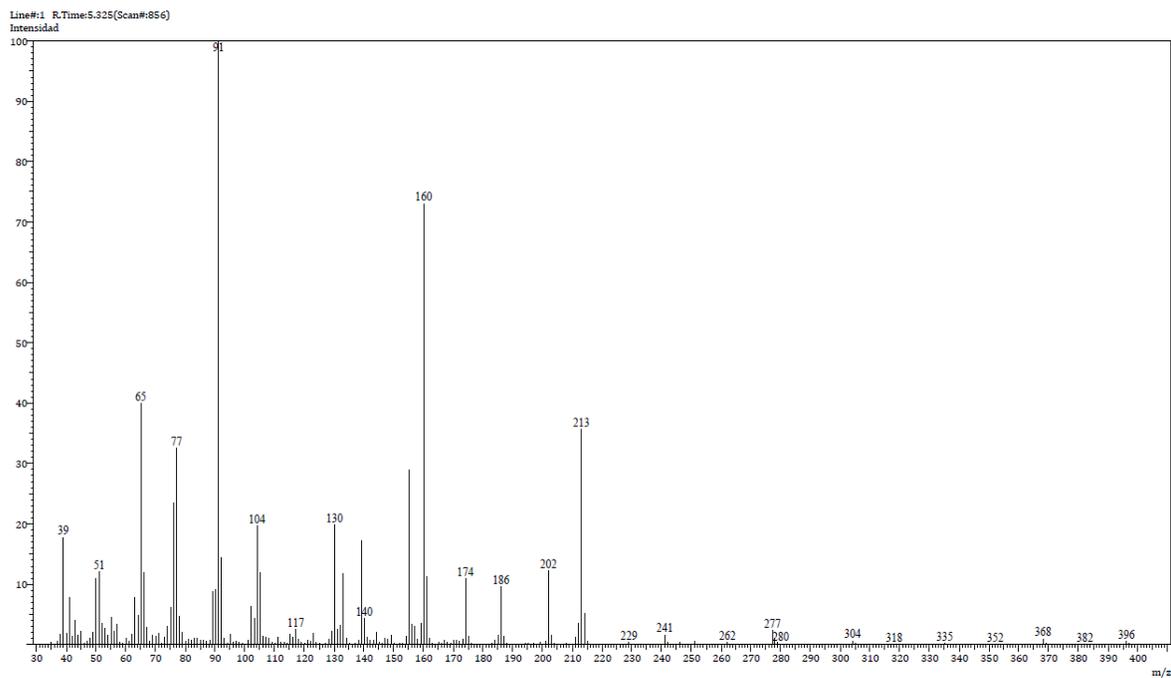
Espectro 40. ^{13}C -RMN del 2{4[1(4-Toluensulfonil)1-H[1, 2, 3]triazol-4-il]-butil}isoindol-1, 3-diona (23)



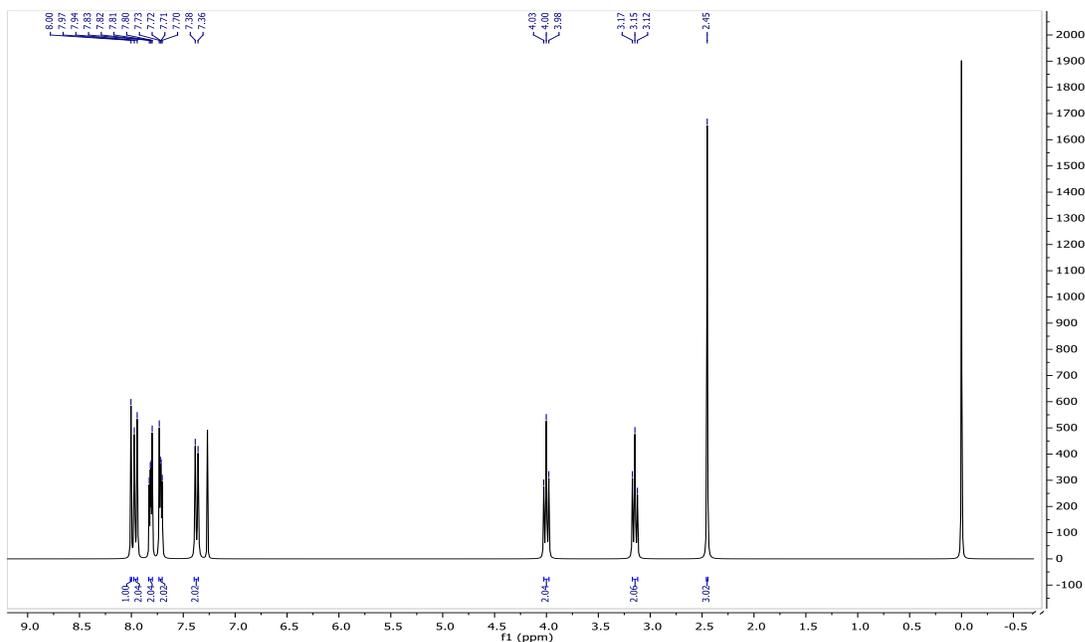
Espectro 41. IR del 2{2[1(4-Toluensulfonil)1-H[1, 2, 3]triazol-4-il]etil}isoindol-1,3-diona (24)



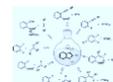
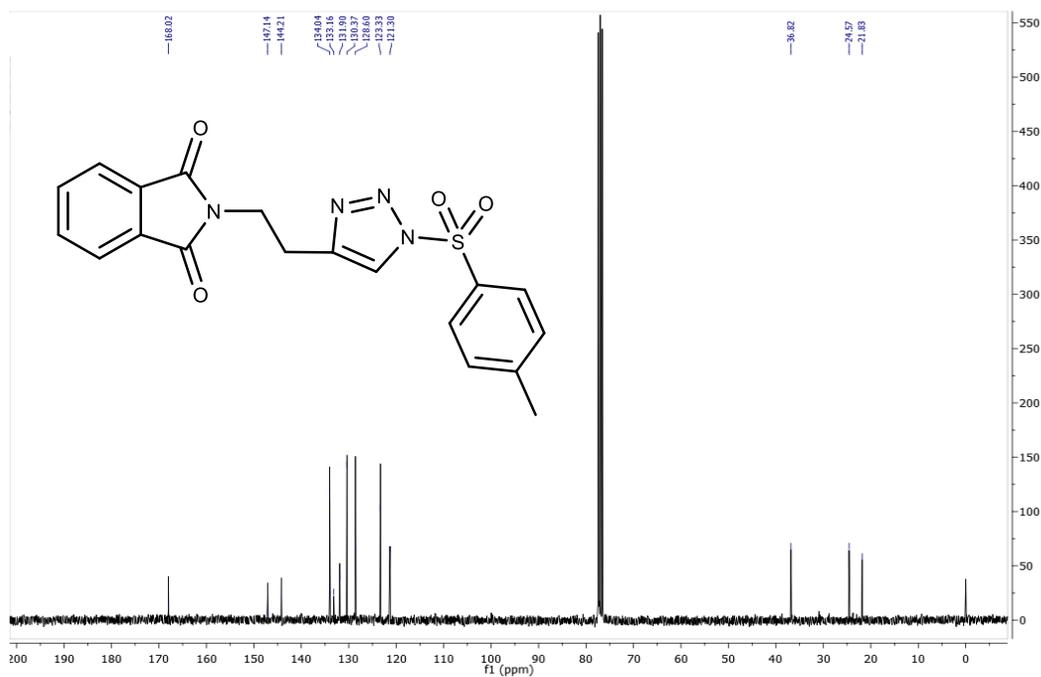
Espectro 42. EM del 2{2[1(4-Toluensulfonil)1-H[1, 2, 3]triazol-4-il]etil}isoindol-1,3-diona (24)



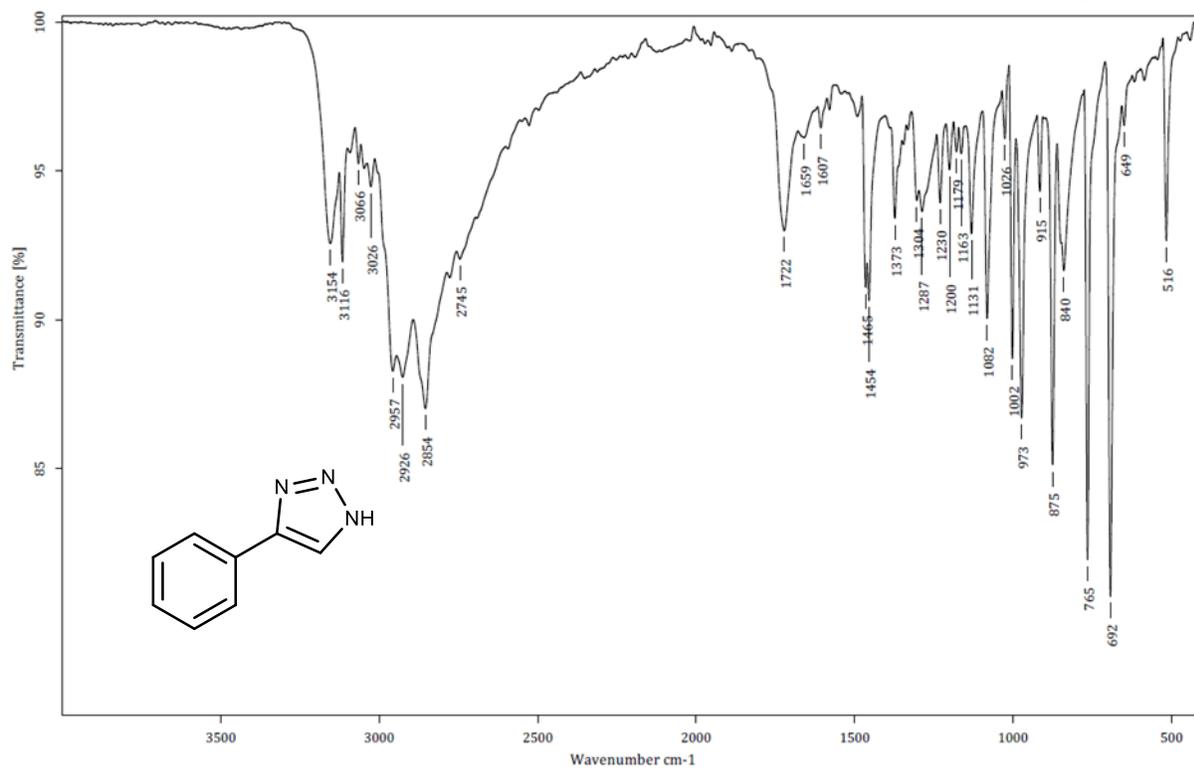
Espectro 43. ^1H -RMN del 2{2[1(4-Toluensulfonil)1-H[1, 2, 3]triazol-4-il]etil}isoindol-1,3-diona (24)



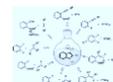
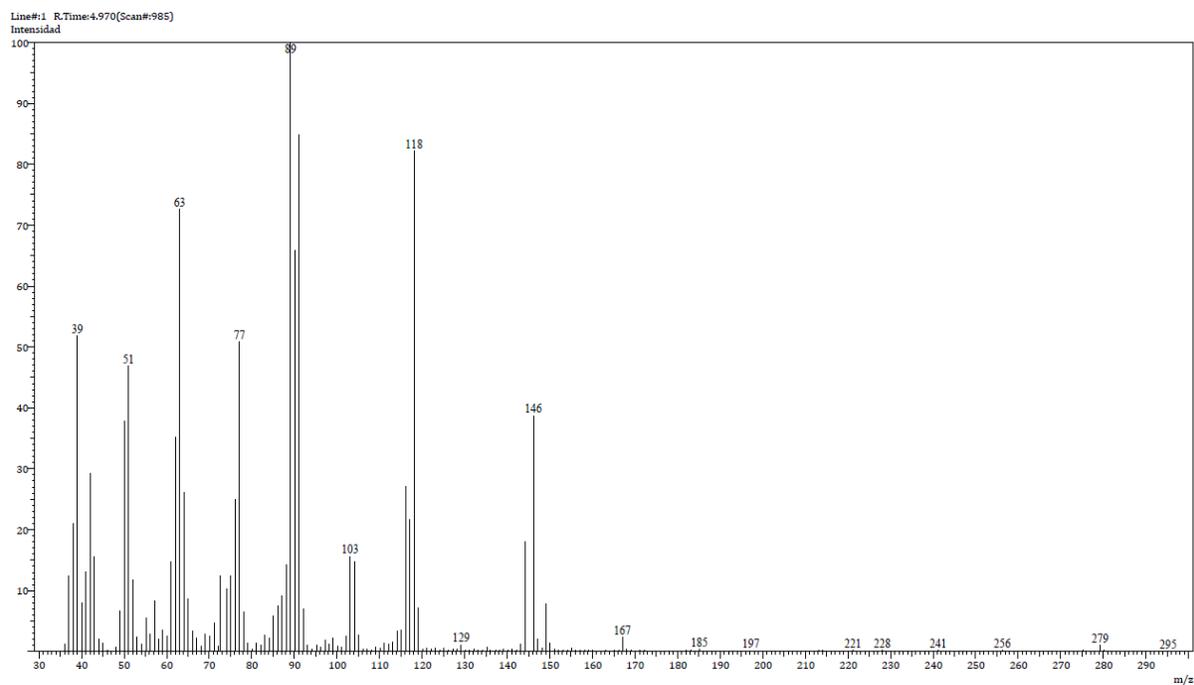
Espectro 44. ^{13}C -RMN del 2{2[1(4-Toluensulfonil)1-H[1, 2, 3]triazol-4-il]etil}isoindol-1,3-diona (24)

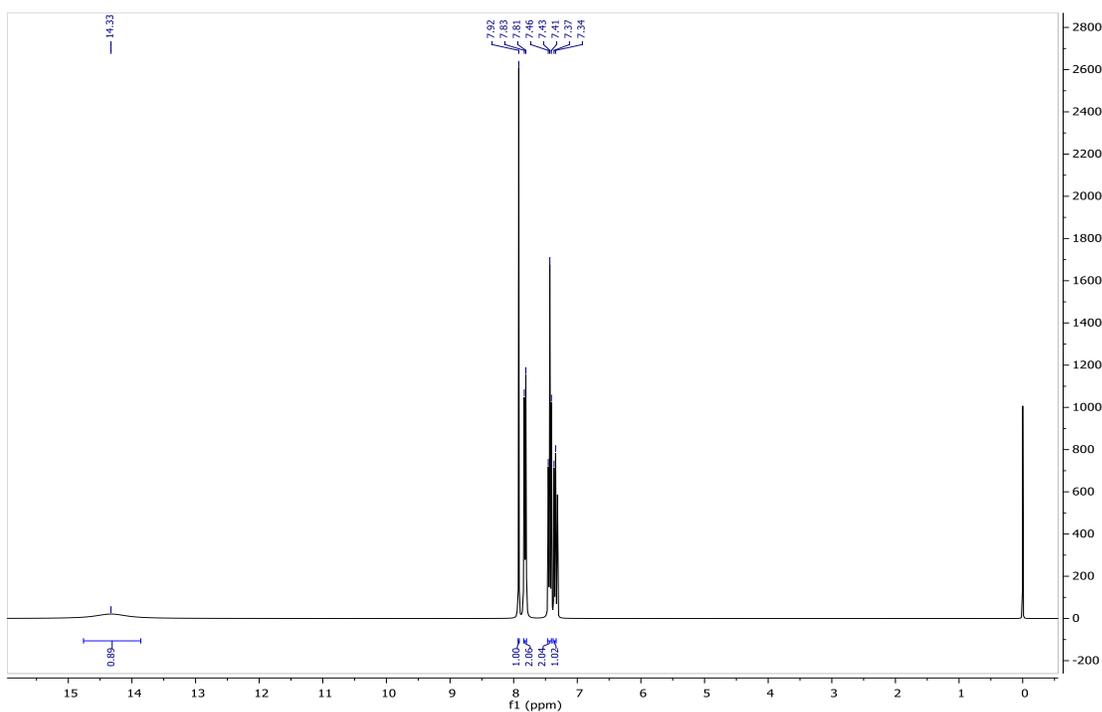
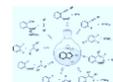


Espectro 45. IR del 4-Fenil-1-H[1, 2, 3] Triazol (26)

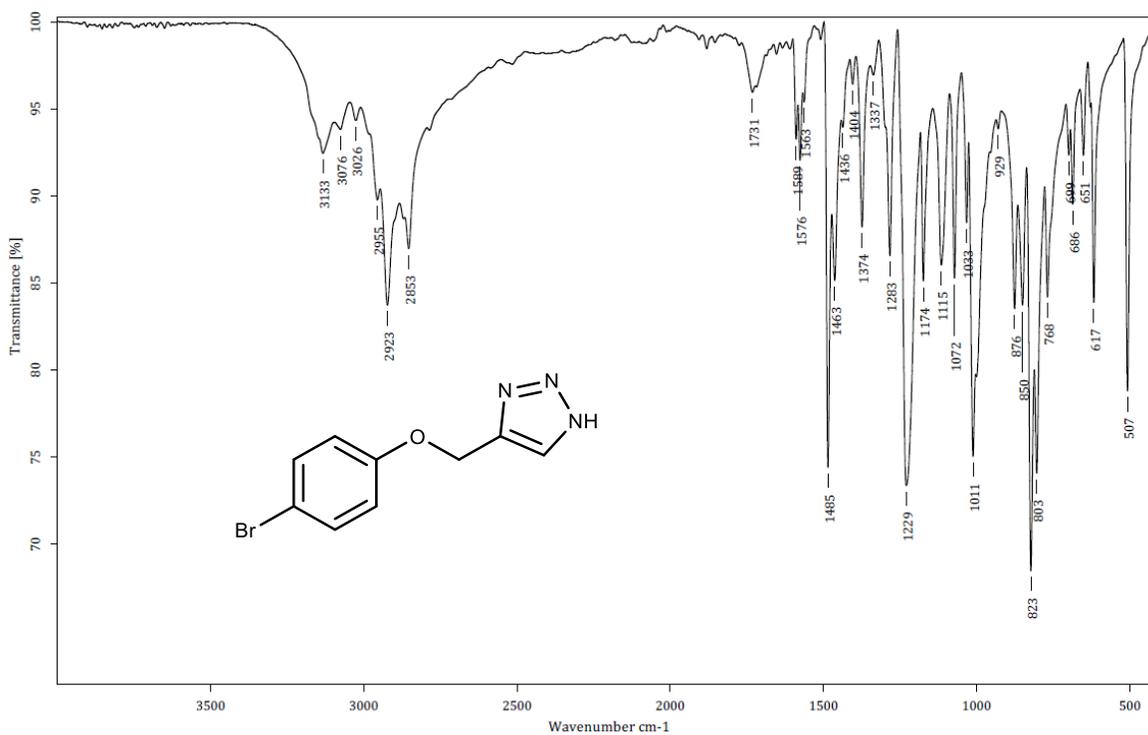


Espectro 46. EM del 4-Fenil-1-H[1, 2, 3] Triazol (26)

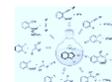
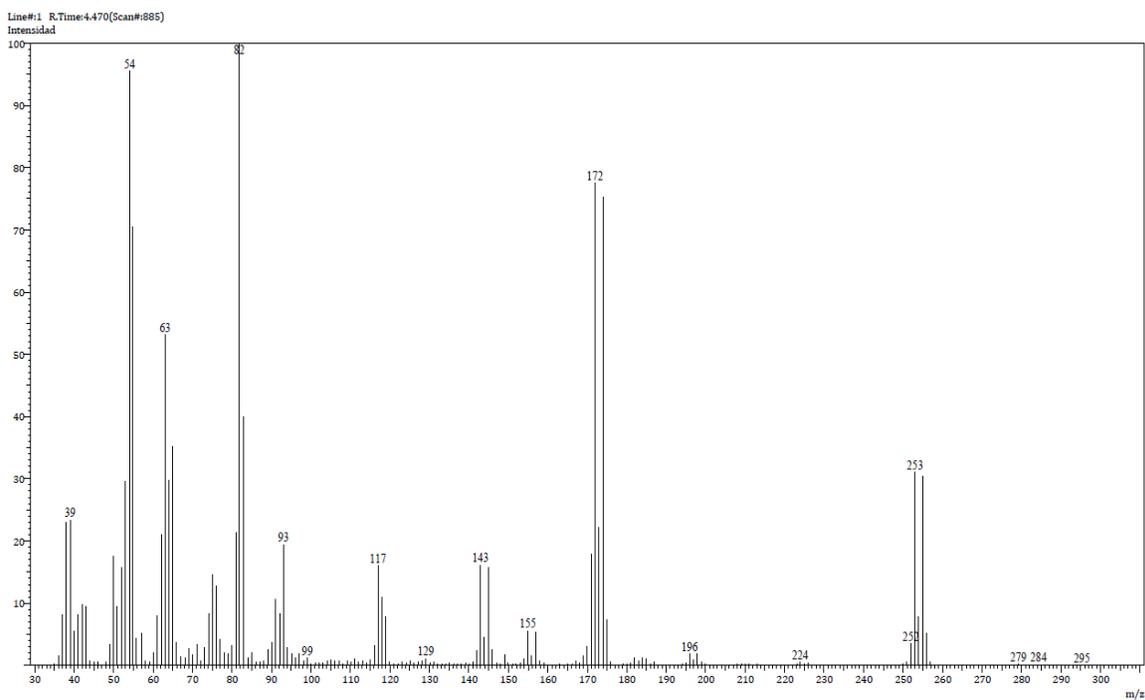


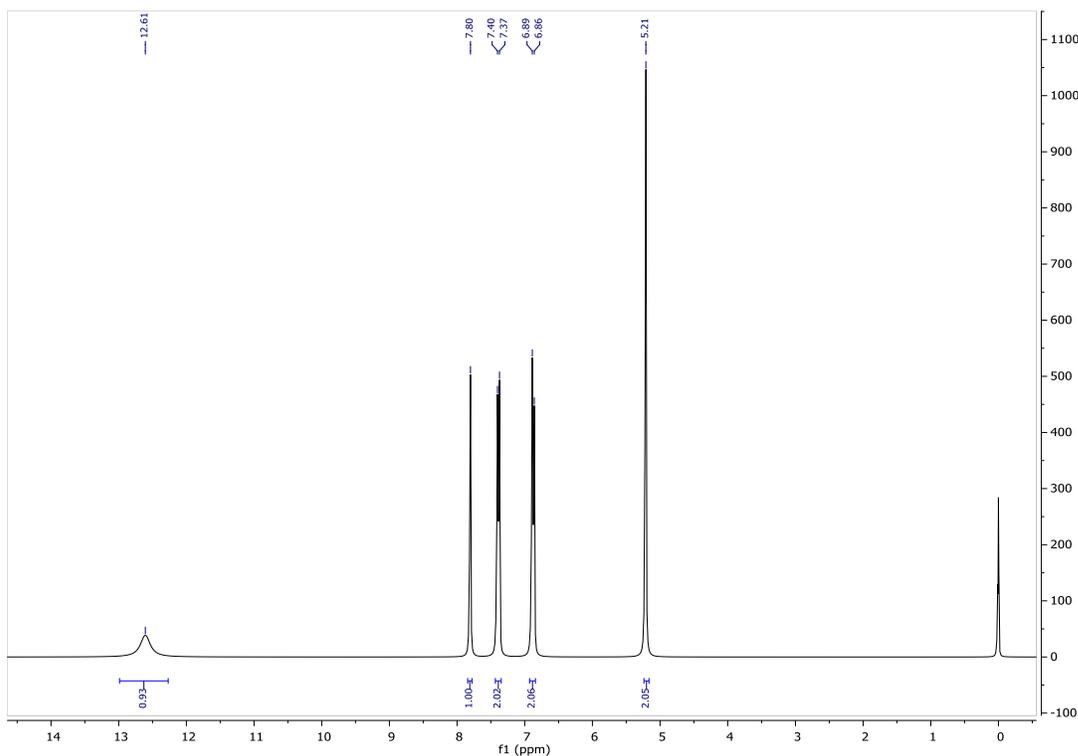
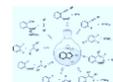
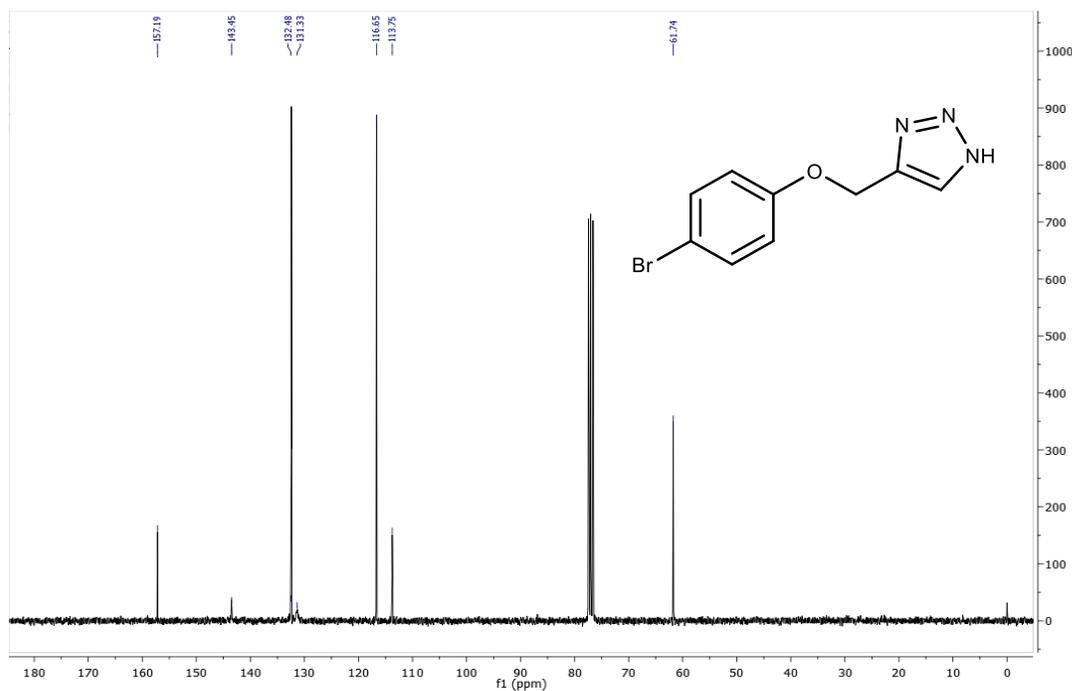
Espectro 47. ^1H -RMN del 4-Fenil-1-H[1, 2, 3] Triazol (26)**Espectro 48. ^{13}C -RMN del 4-Fenil-1H[1, 2, 3] Triazol (26)**

Espectro 49. IR del 4(4 bromo-fenoximetil)1-H[1, 2, 3] Triazol (27)

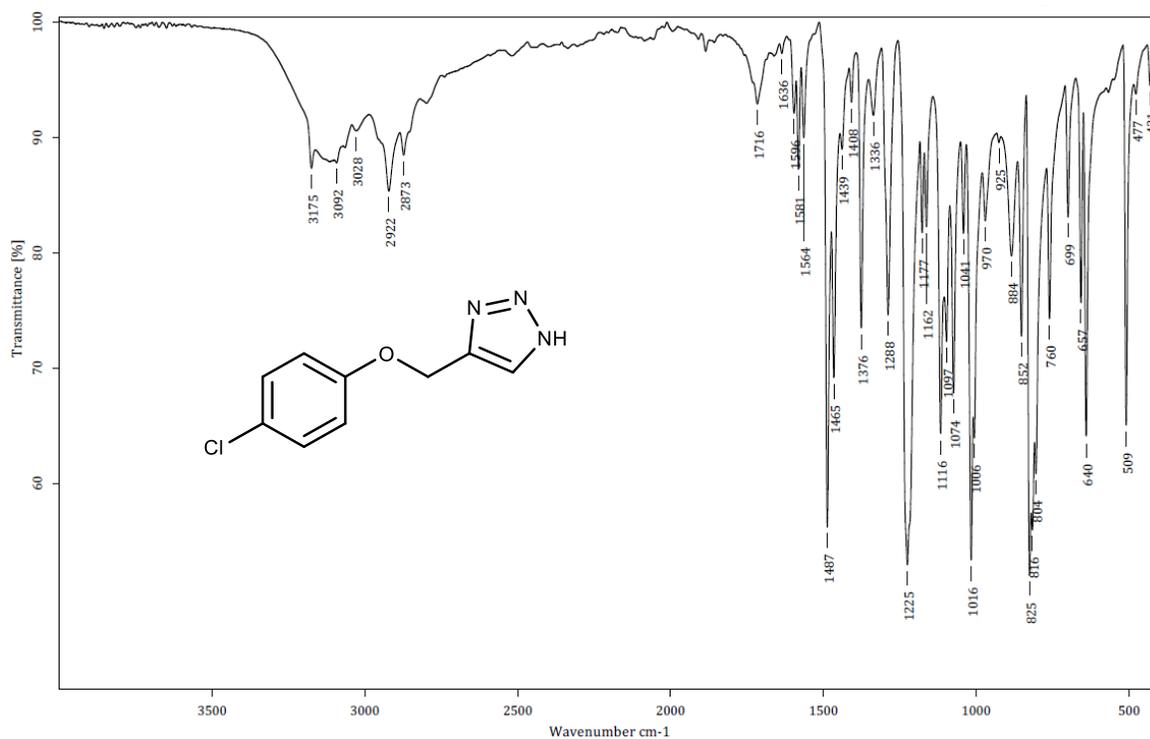


Espectro 50. EM del 4(4 bromo-fenoximetil)1-H[1, 2, 3] Triazol (27)

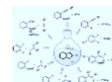
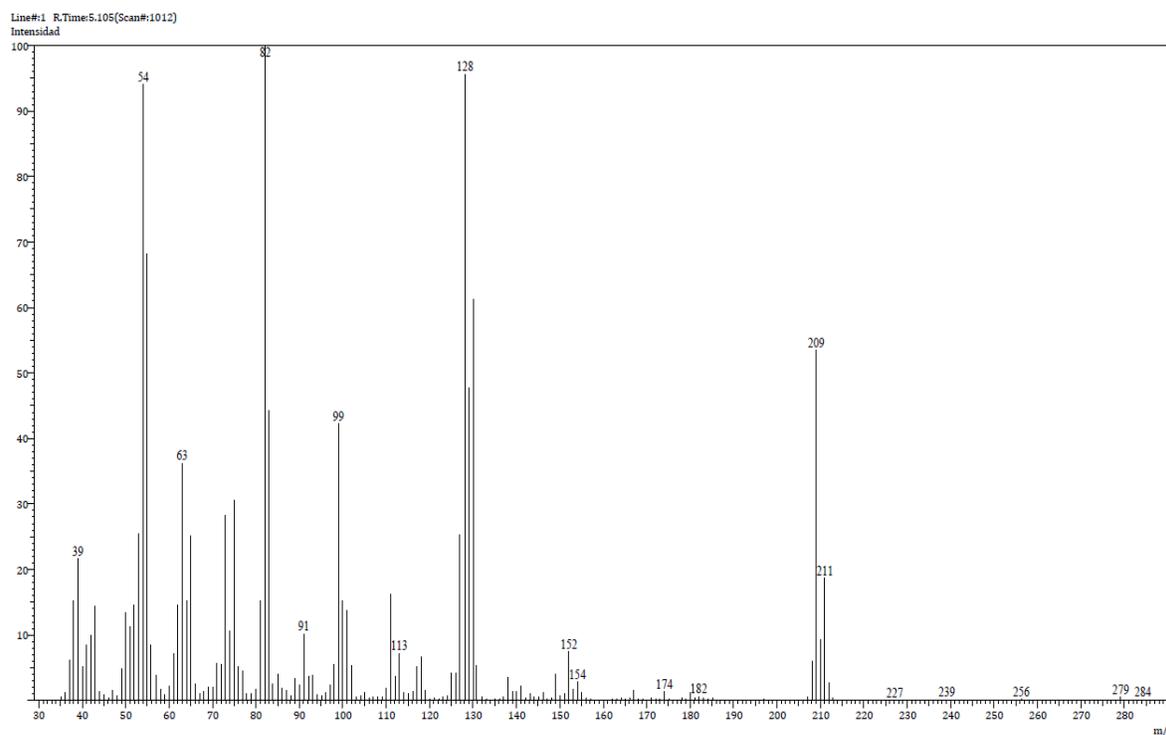


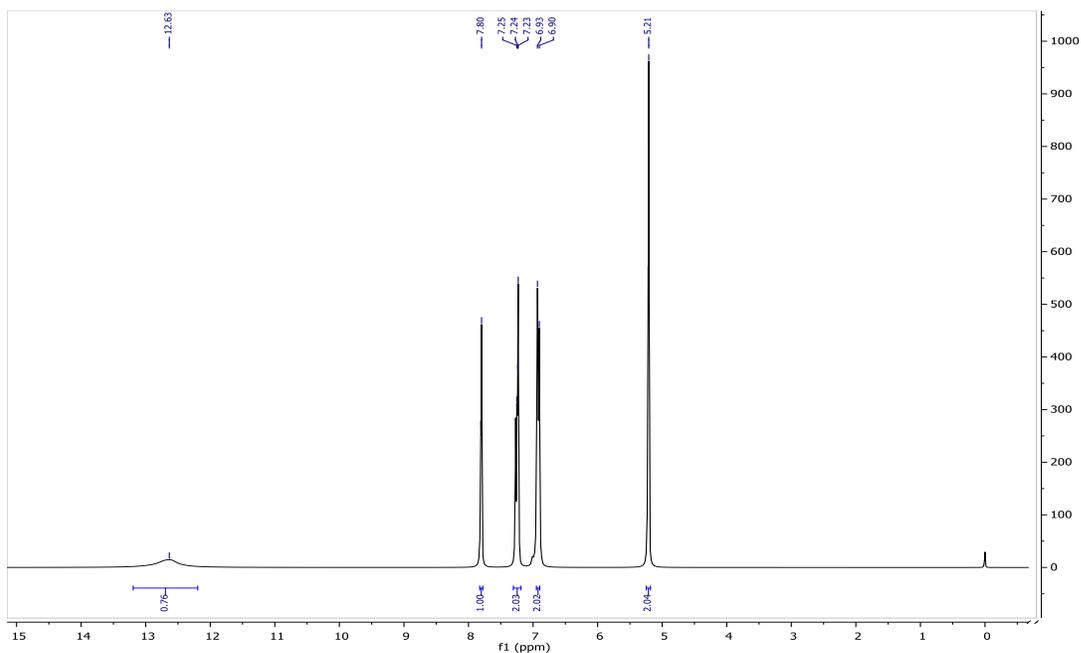
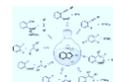
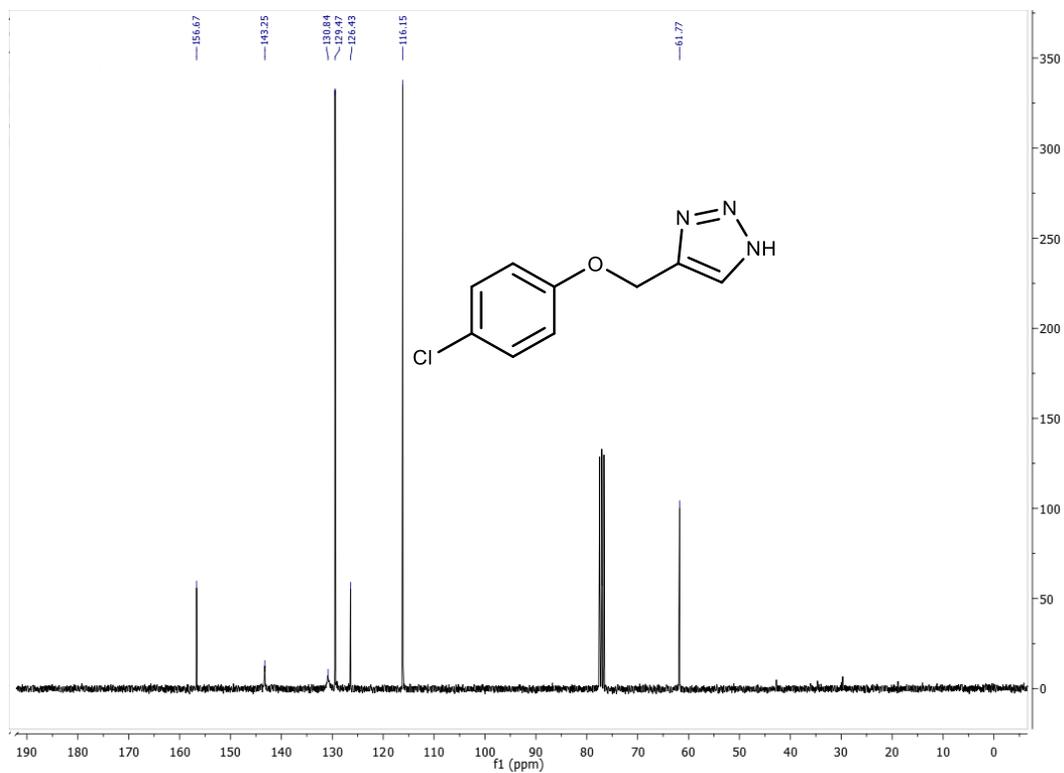
Espectro 51. ^1H -RMN del 4(4 bromo-fenoximetil)1-H[1, 2, 3] Triazol (27)**Espectro 52. ^{13}C -RMN del 4(4 bromo-fenoximetil)1-H[1, 2, 3] Triazol (27)**

Espectro 53. IR del 4(4-cloro-fenoximetil)1-H[1, 2, 3] triazol (28)

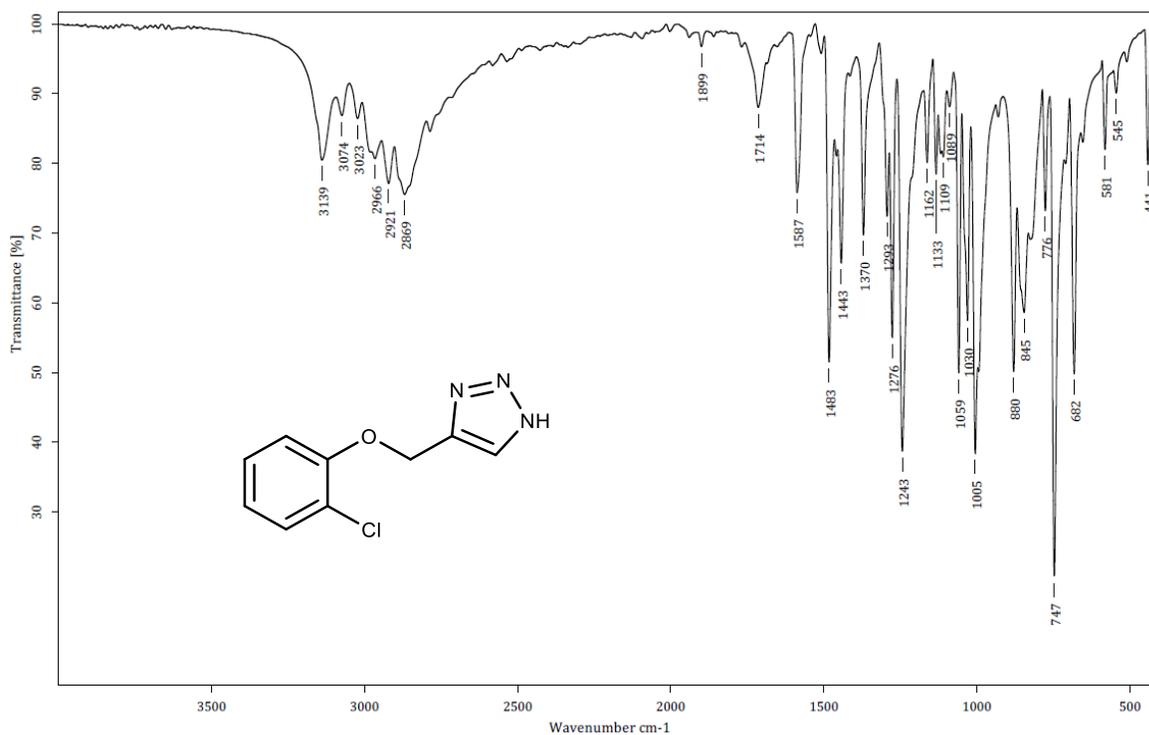


Espectro 54. EM del 4(4-cloro-fenoximetil)1-H[1, 2, 3] triazol (28)

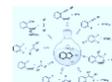
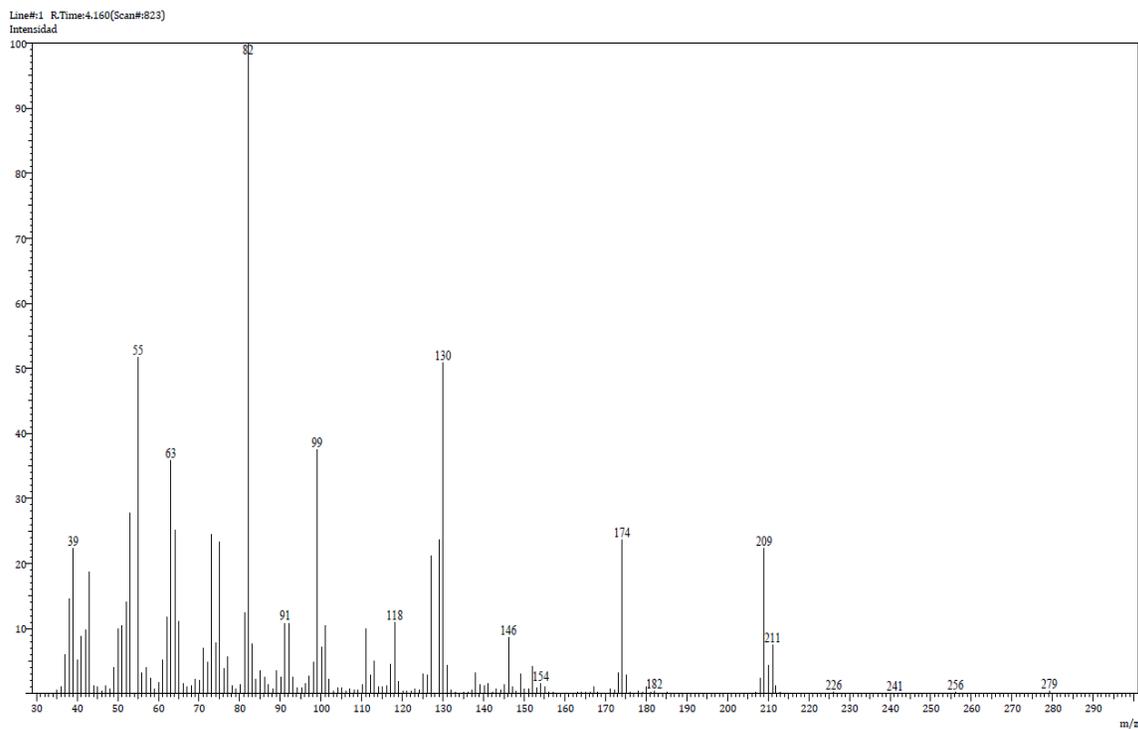


Espectro 55. ^1H -RMN del 4(4-cloro-fenoximetil)1-H[1, 2, 3] triazol (28)**Espectro 56. ^{13}C -RMN del 4(4-cloro-fenoximetil)1-H[1, 2, 3] triazol (28)**

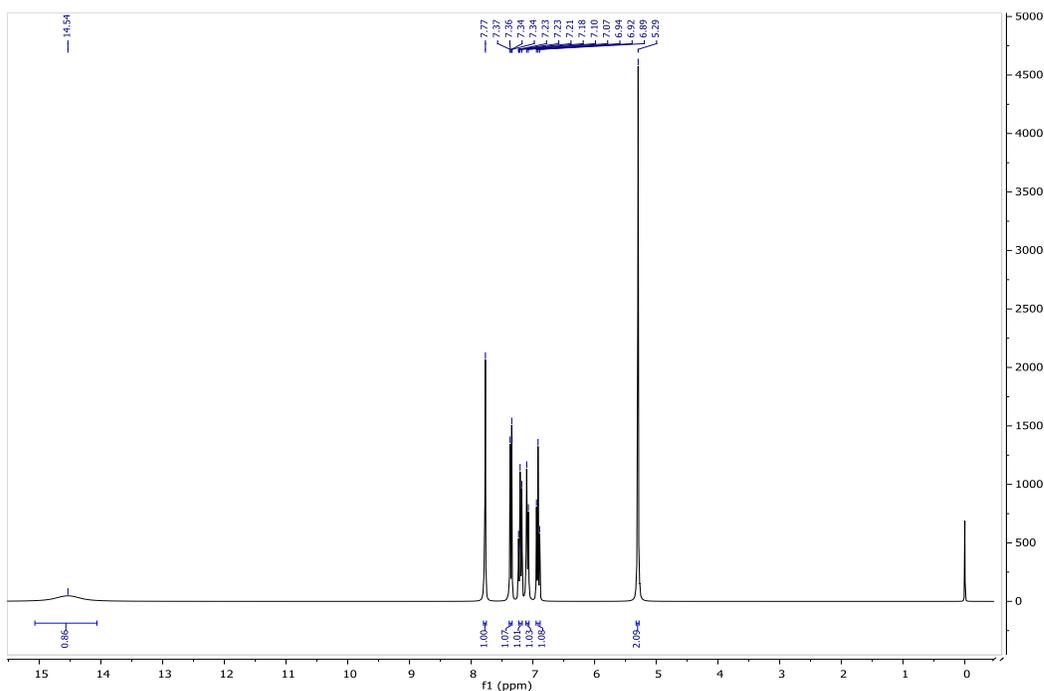
Espectro 57. IR del 4(2-cloro-fenoximetil)1-H[1, 2, 3] Triazol (29)



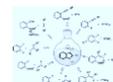
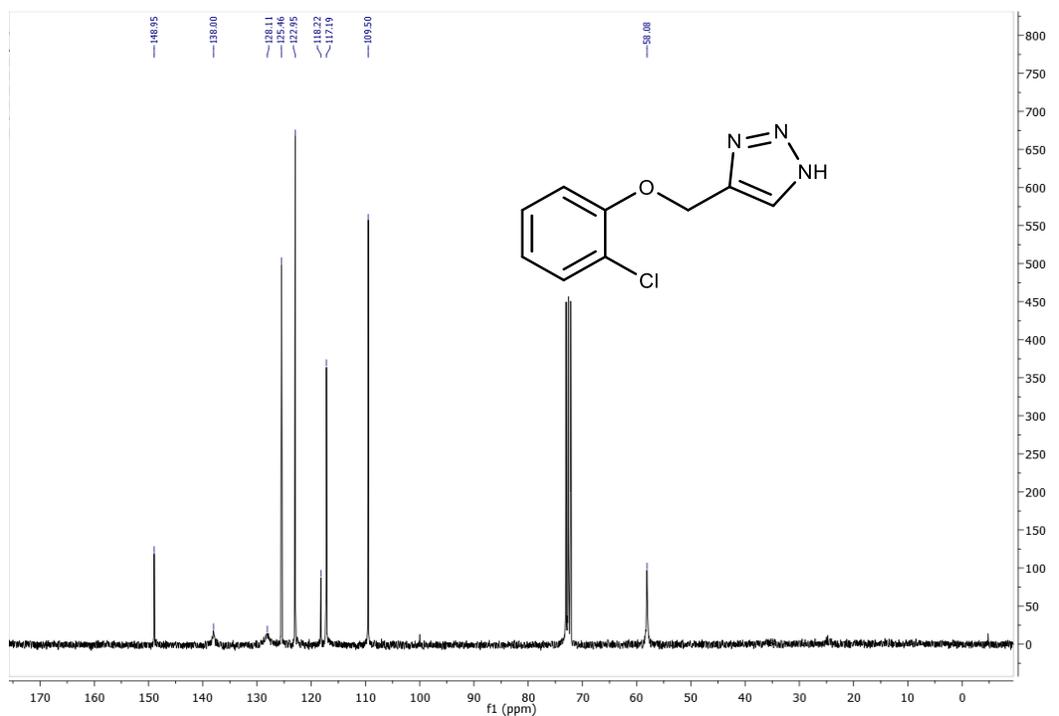
Espectro 58. EM del 4(2-cloro-fenoximetil)1-H[1, 2, 3] Triazol (29)



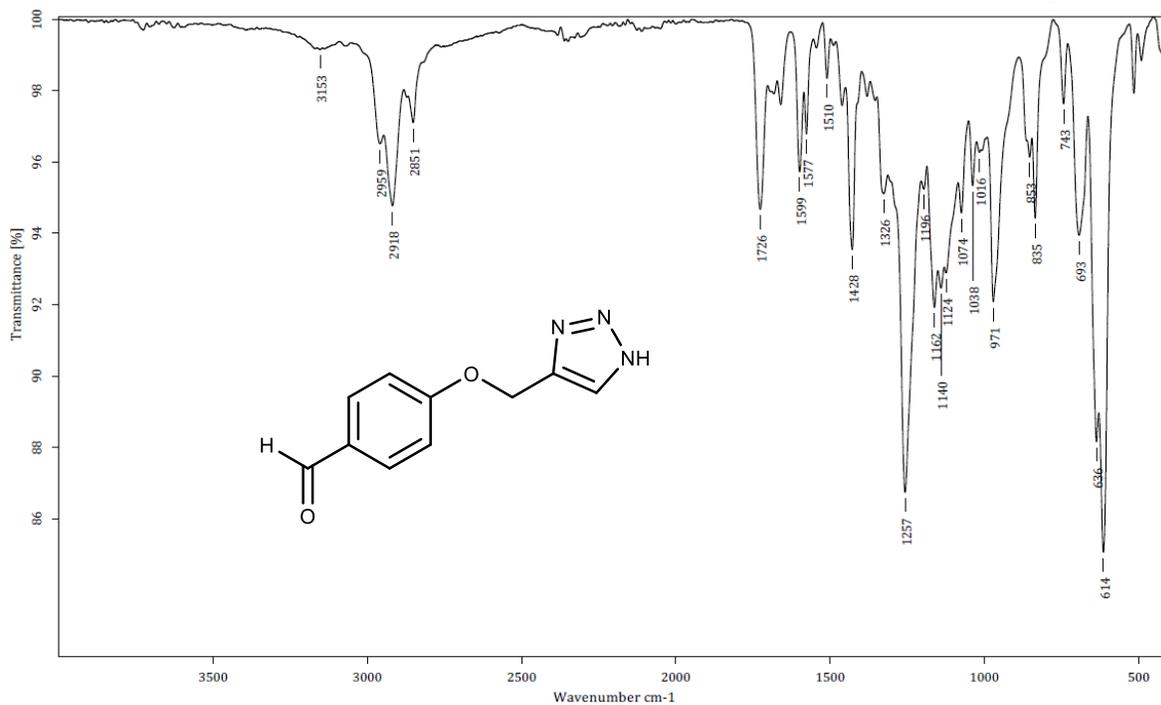
Espectro 59. ^1H -RMN del 4(2-cloro-fenoximetil)1-H[1, 2, 3] Triazol (29)



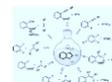
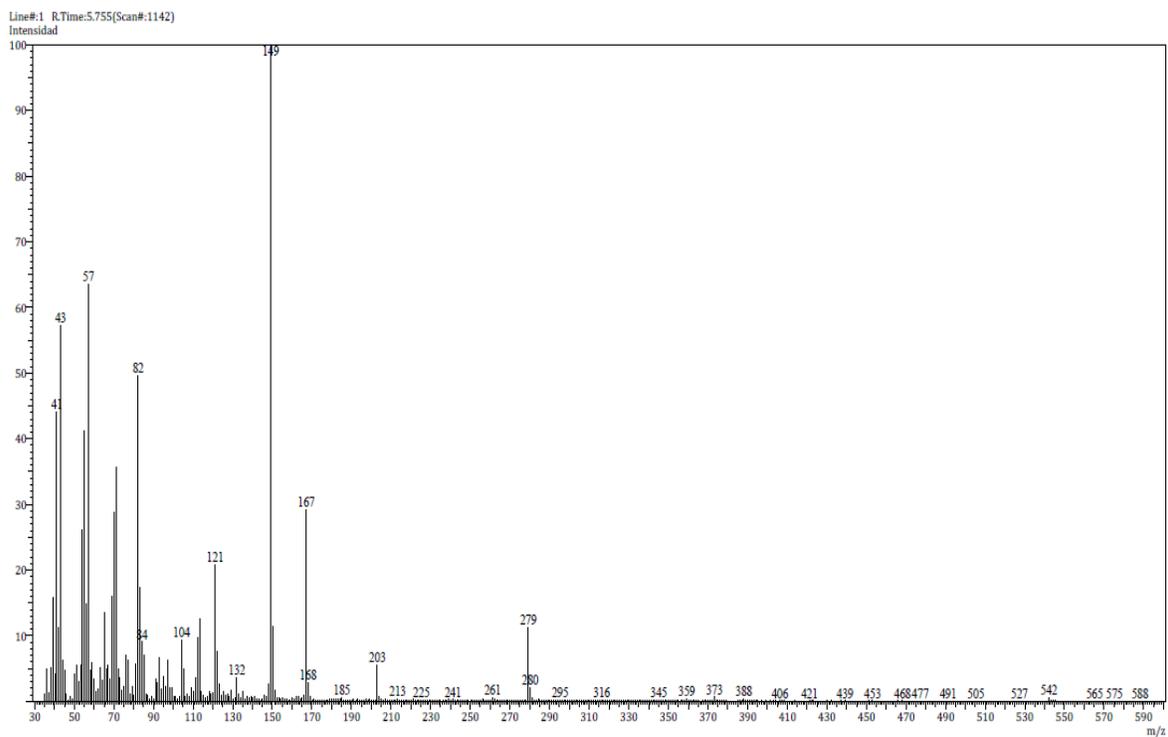
Espectro 60. ^{13}C -RMN del 4(2-cloro-fenoximetil)1-H[1, 2, 3] Triazol (29)



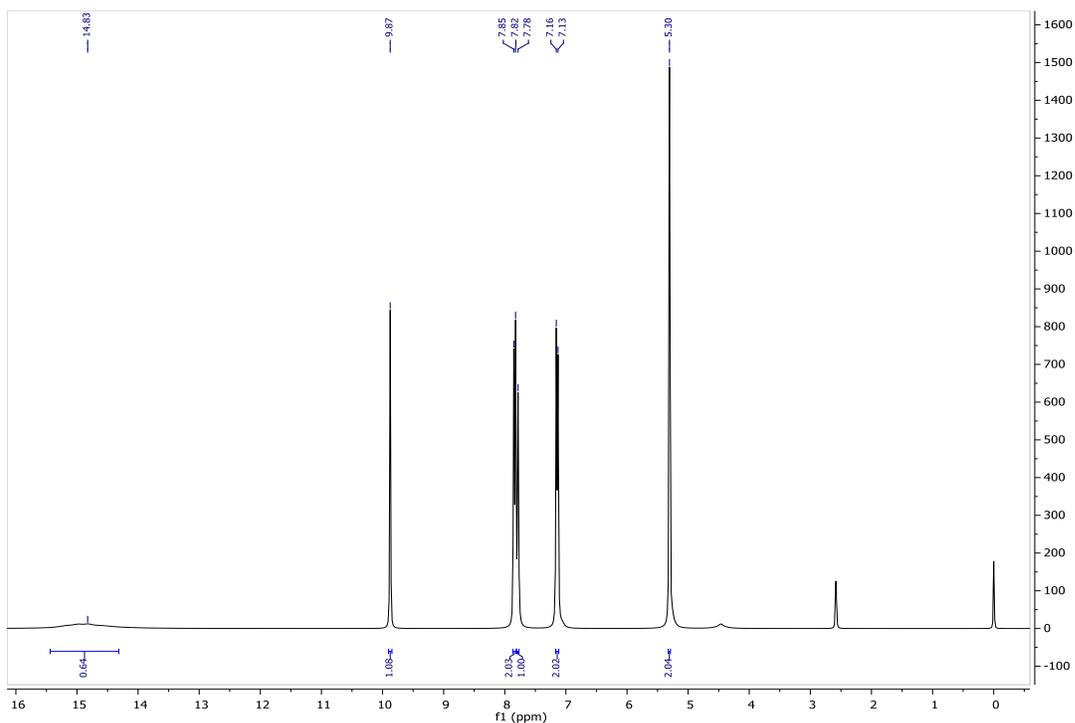
Espectro 61. IR del 4(1-H[1,2,3] triazol-4-ilmetoxi) benzaldehído (30)



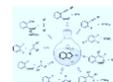
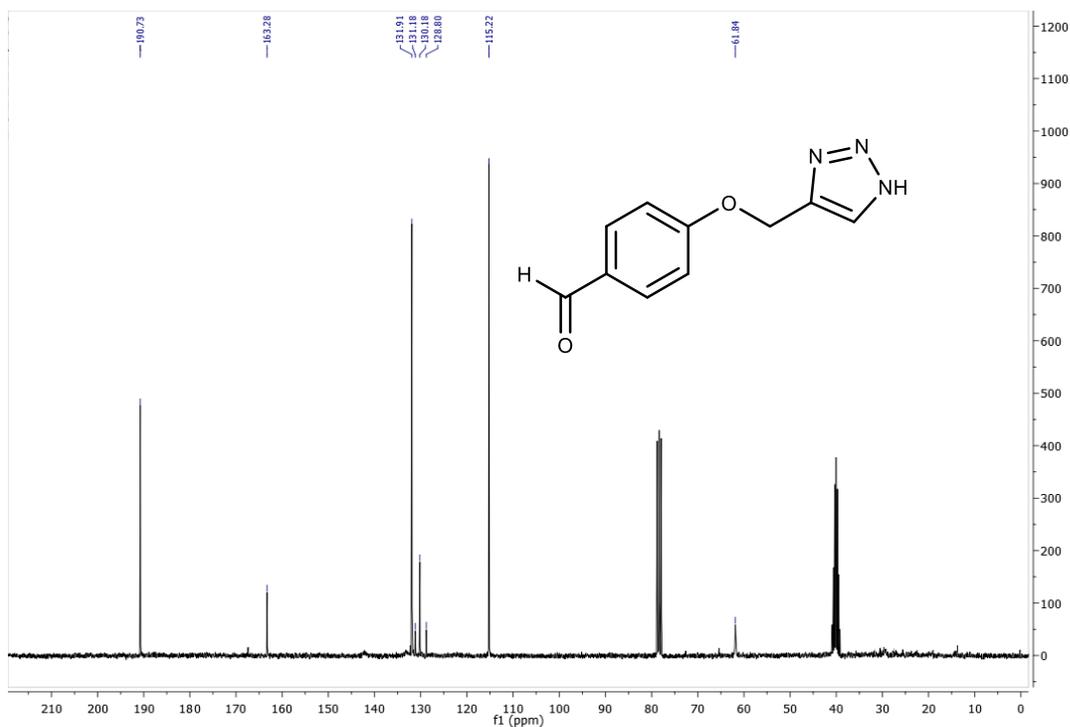
Espectro 62. EM del 4(1-H[1,2,3] triazol-4-ilmetoxi) benzaldehído (30)



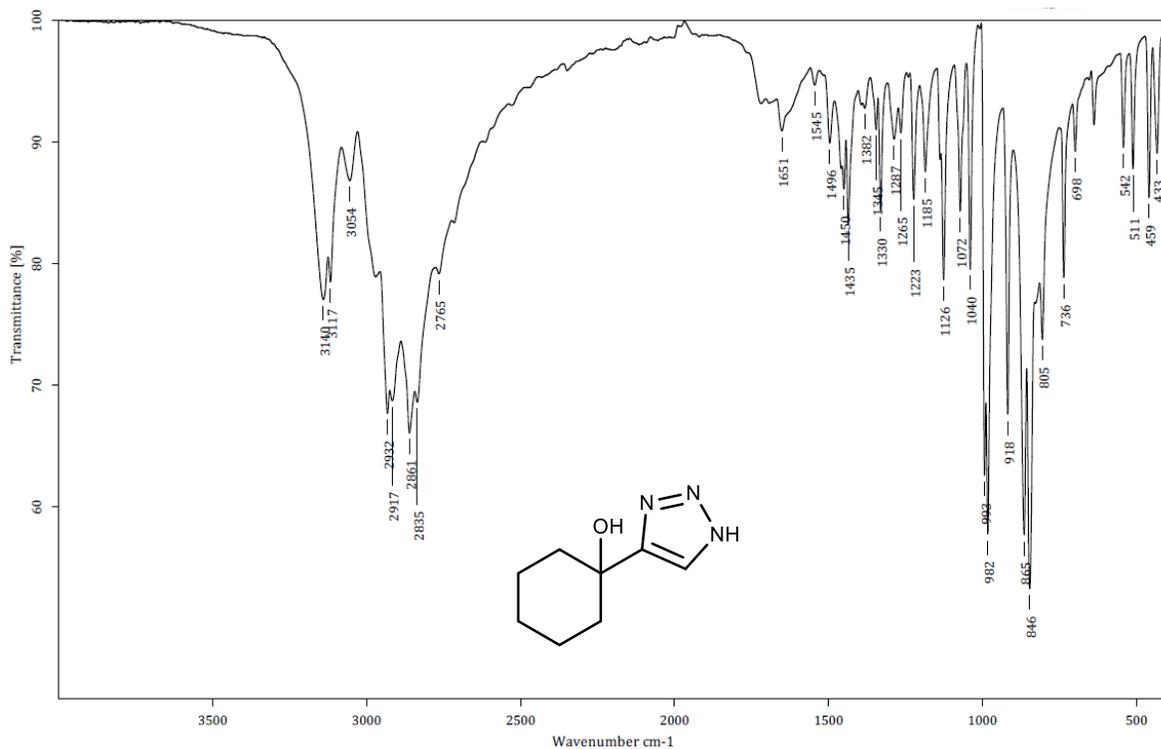
Espectro 63. ^1H -RMN del 4(1-H[1,2,3] triazol-4-ilmetoxi) benzaldehído (30)



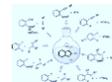
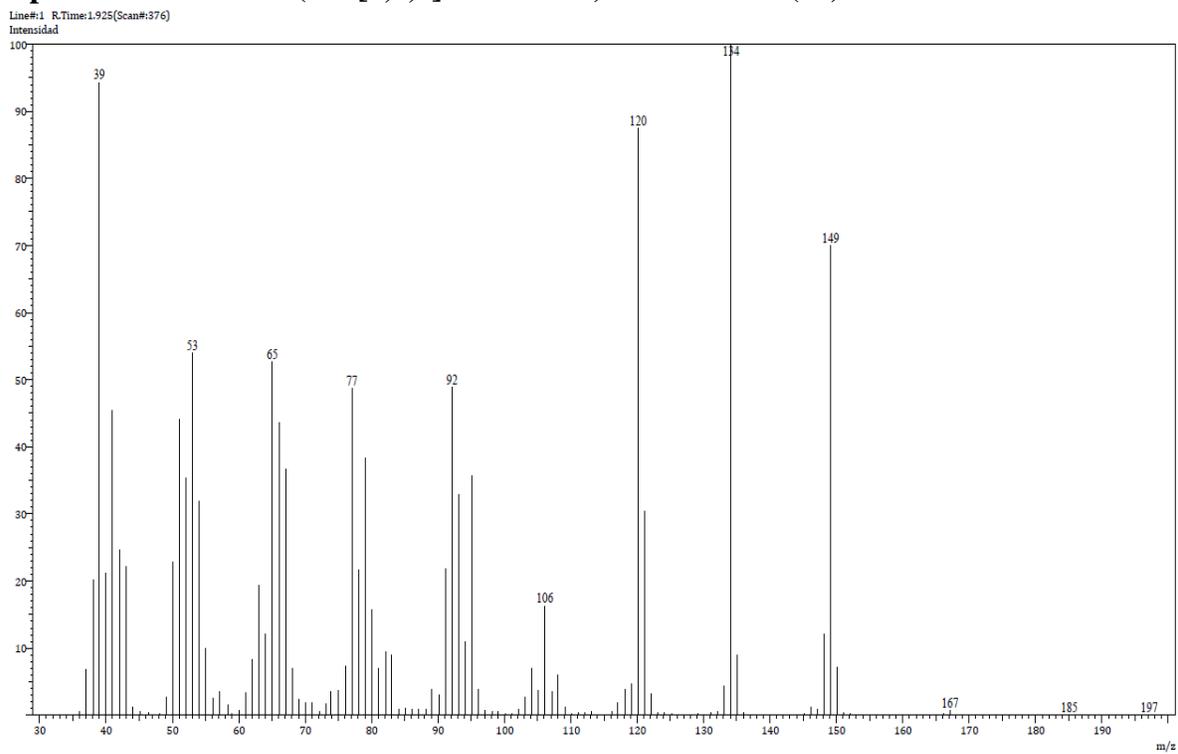
Espectro 64. ^{13}C -RMN del 4(1-H[1,2,3] triazol-4-ilmetoxi) benzaldehído (30)

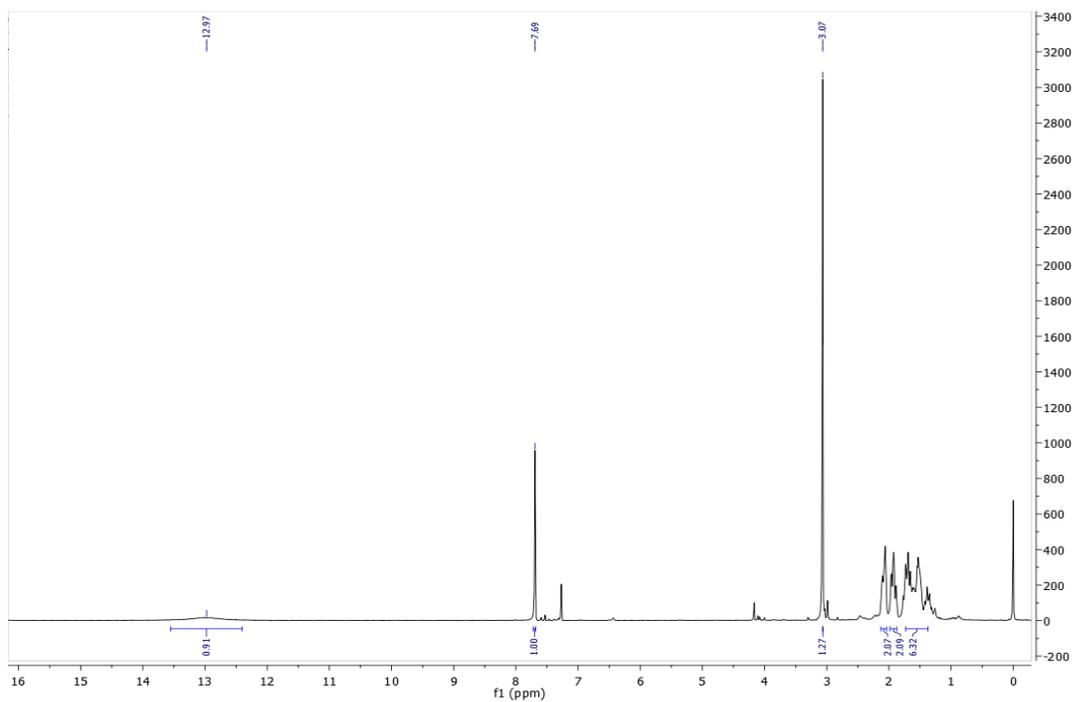
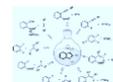
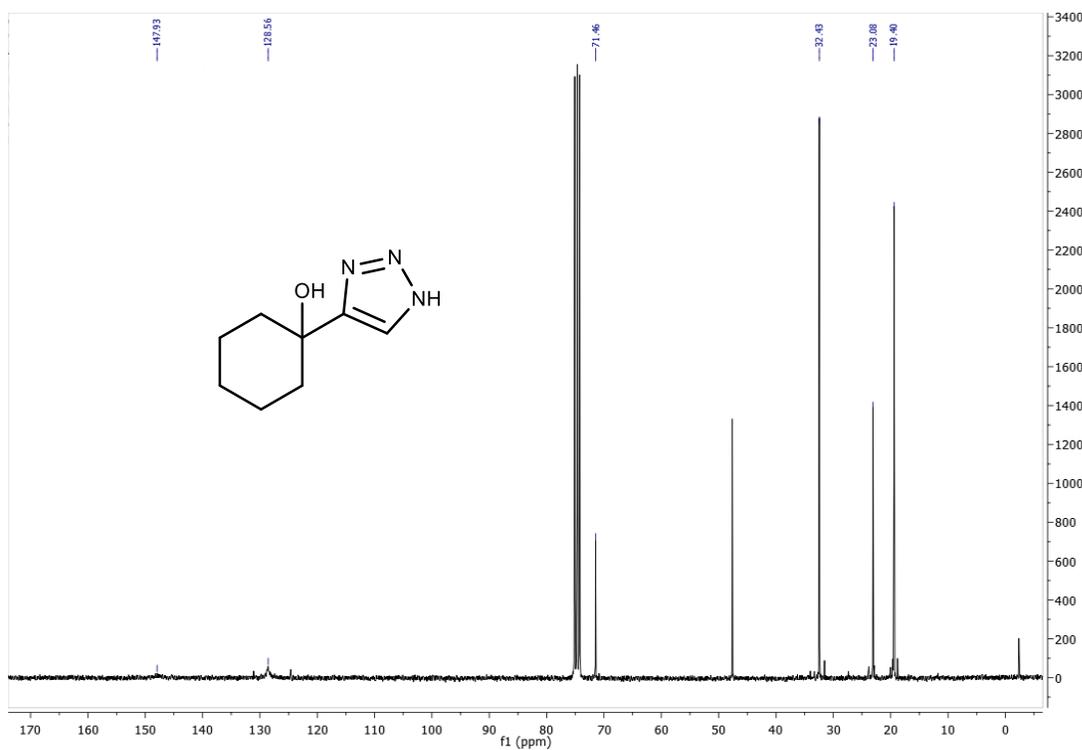


Espectro 65. IR del 1(1-H[1,2,3] triazol-4-il) ciclohexanol (31)

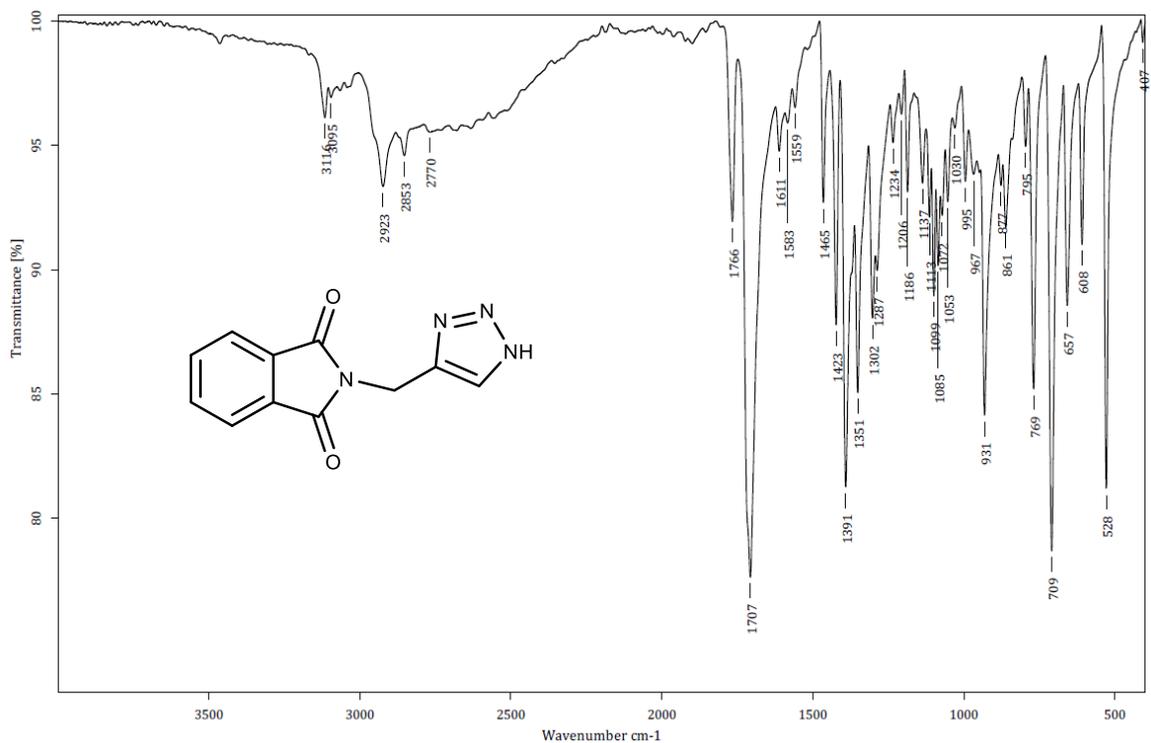


Espectro 66. EM del 1(1-H[1,2,3] triazol-4-il) ciclohexanol (31)

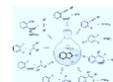
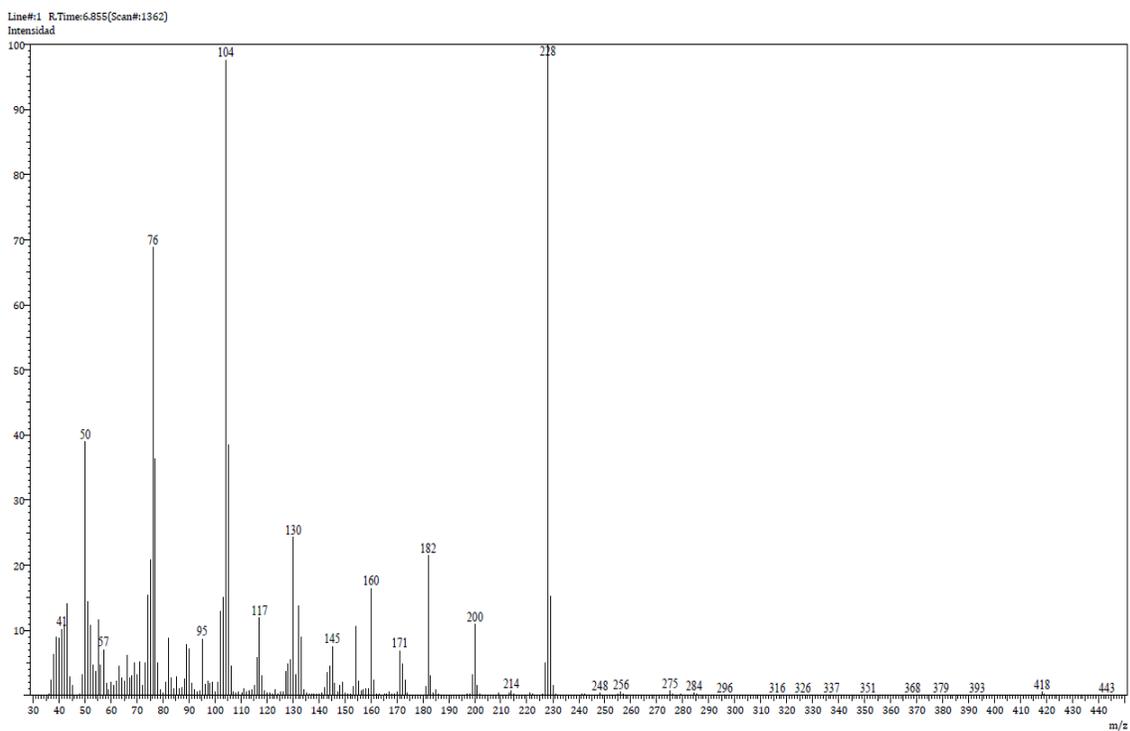


Espectro 67. ^1H -RMN del 1(1-H[1,2,3] triazol-4-il) ciclohexanol (31)**Espectro 68. ^{13}C -RMN del 1(1-H[1,2,3] triazol-4-il) ciclohexanol (31)**

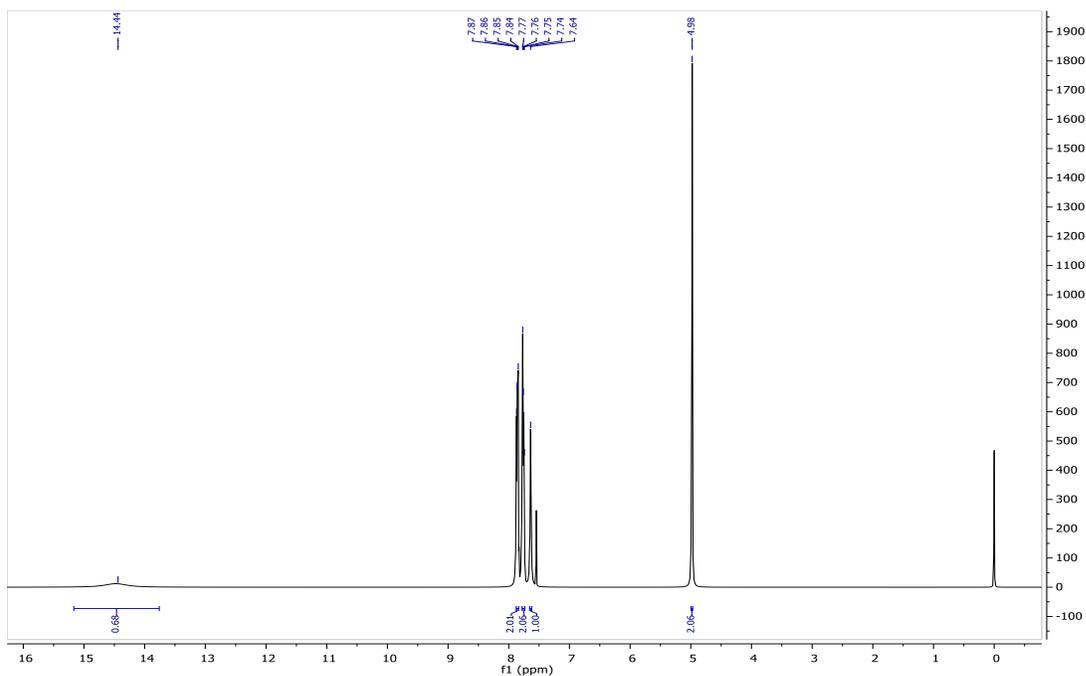
Espectro 69. IR del 2(1-H[1,2,3] triazol-4-ilmetil)isoindol-1,3-diona (32)



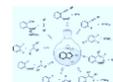
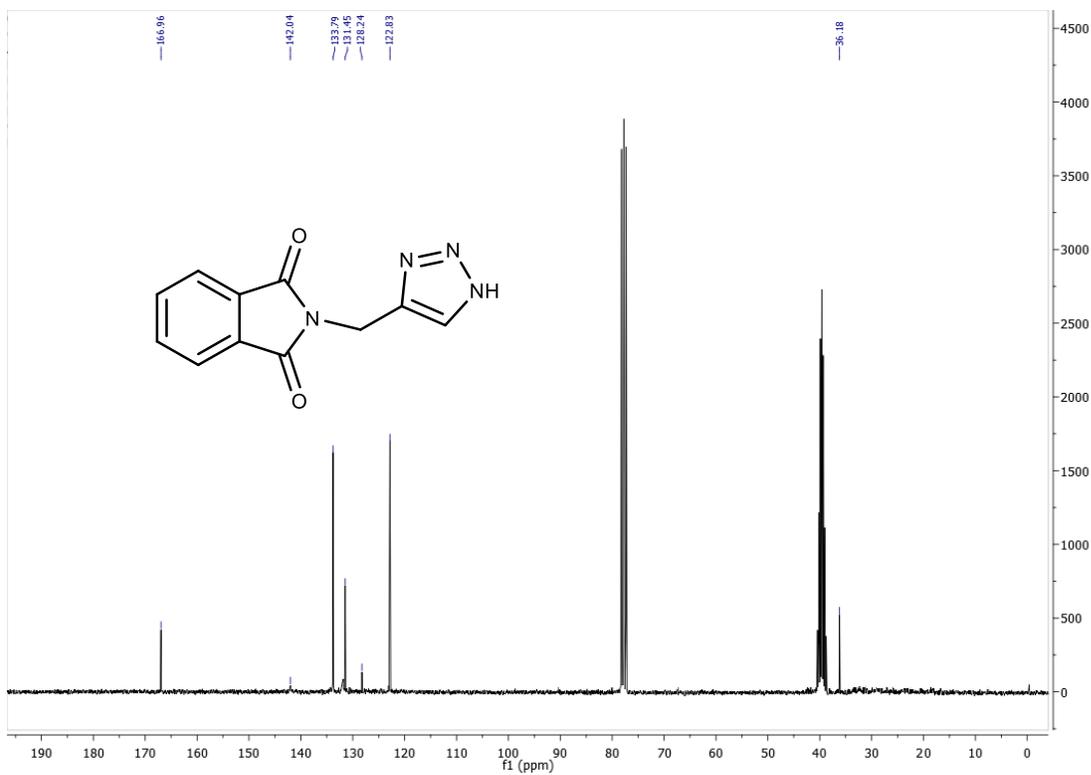
Espectro 70. EM del 2(1-H[1,2,3] triazol-4-ilmetil)isoindol-1,3-diona (32)



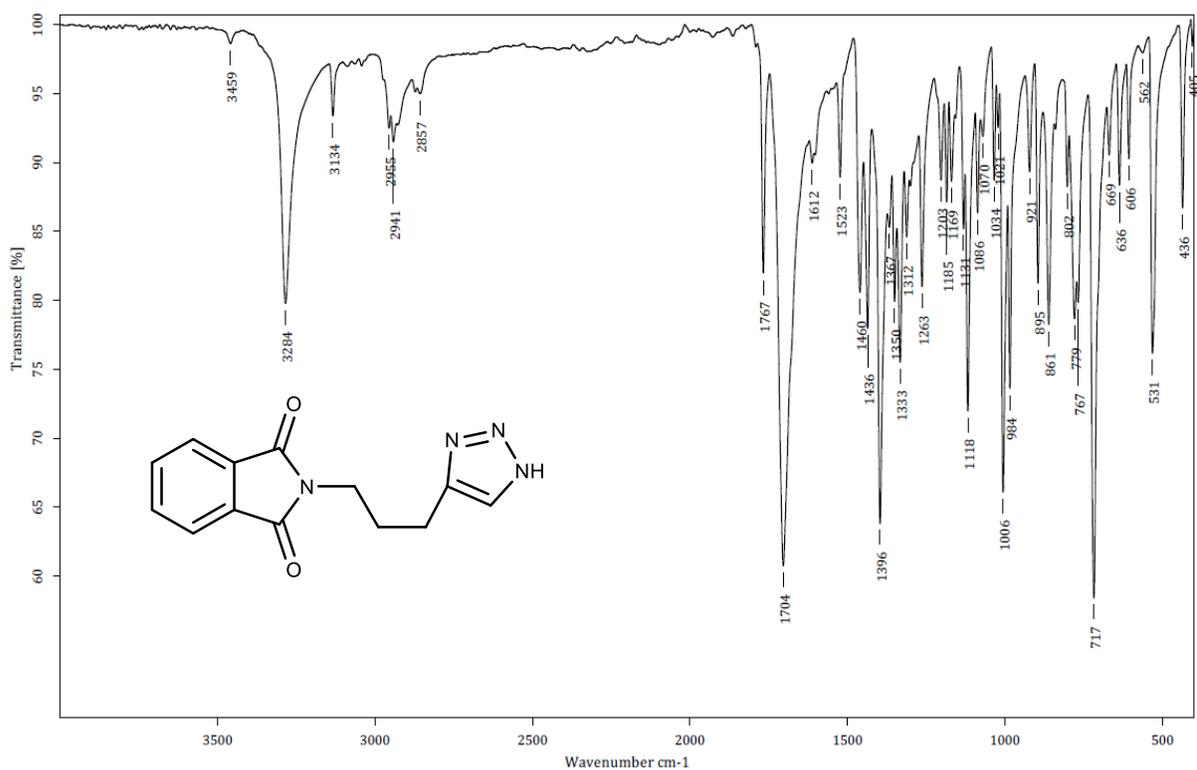
Espectro 71. ^1H -RMN del 2(1-H[1,2,3] triazol-4-ilmetil)isoindol-1,3-diona (32)



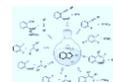
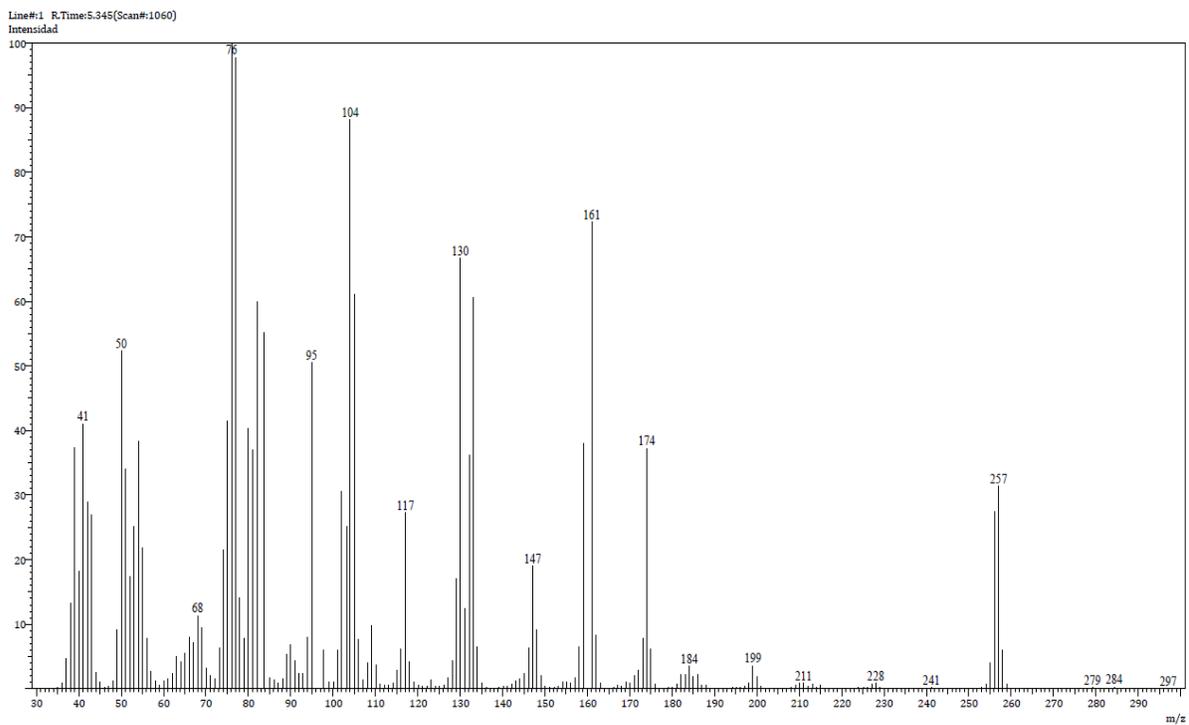
Espectro 72. ^{13}C -RMN del 2(1-H[1,2,3] triazol-4-ilmetil)isoindol-1,3-diona (32)



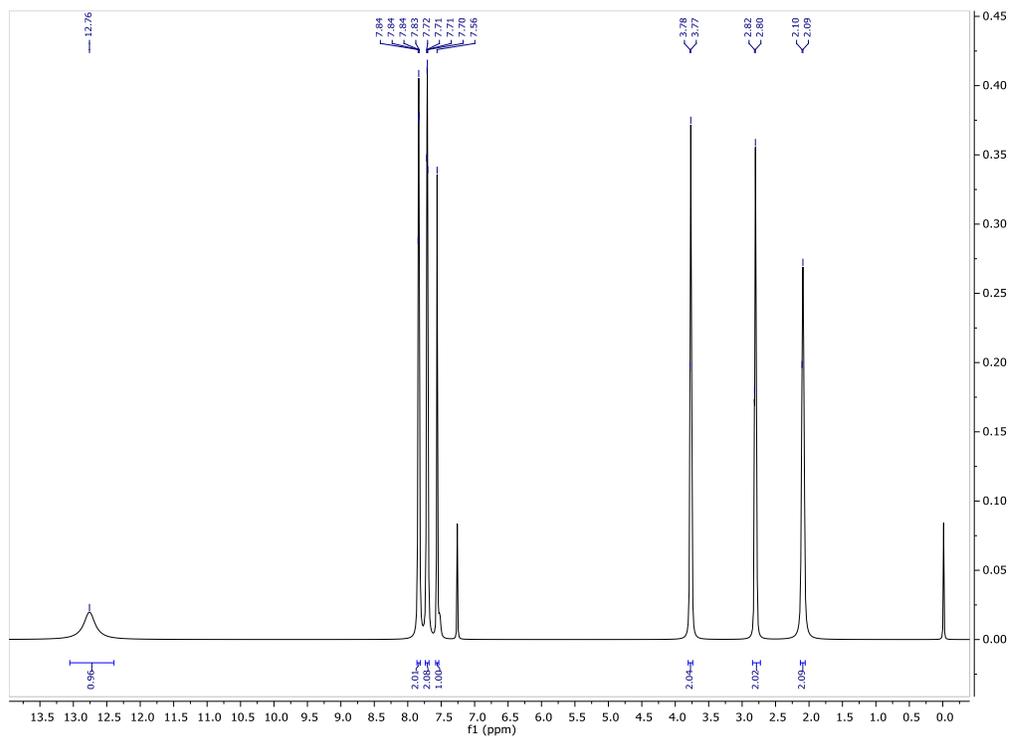
Espectro 73. IR del 2[3(1-H[1,2,3] triazol-4-il)propil]isoindol 1,3-diona (33)



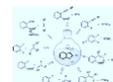
Espectro 74. EM del 2[3(1-H[1,2,3] triazol-4-il)propil]isoindol 1,3-diona (33)



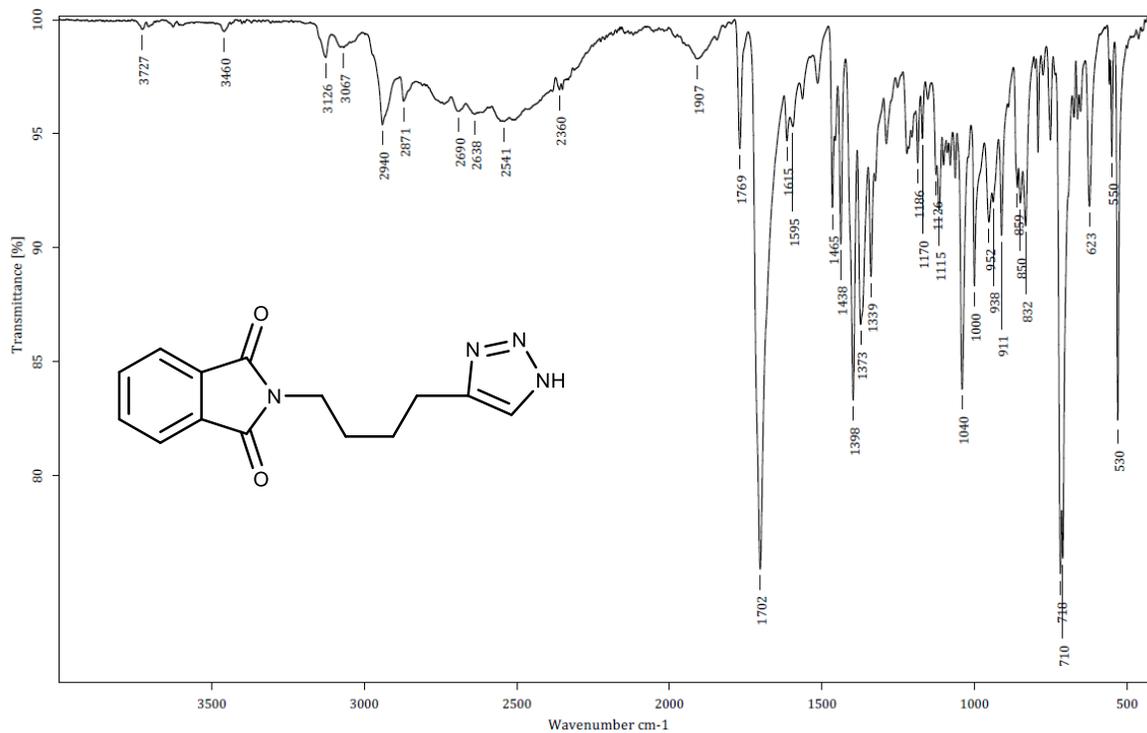
Espectro 75. ^1H -RMN del 2[3(1-H[1,2,3] triazol-4-il)propil]isoindol 1,3-diona (33)



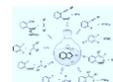
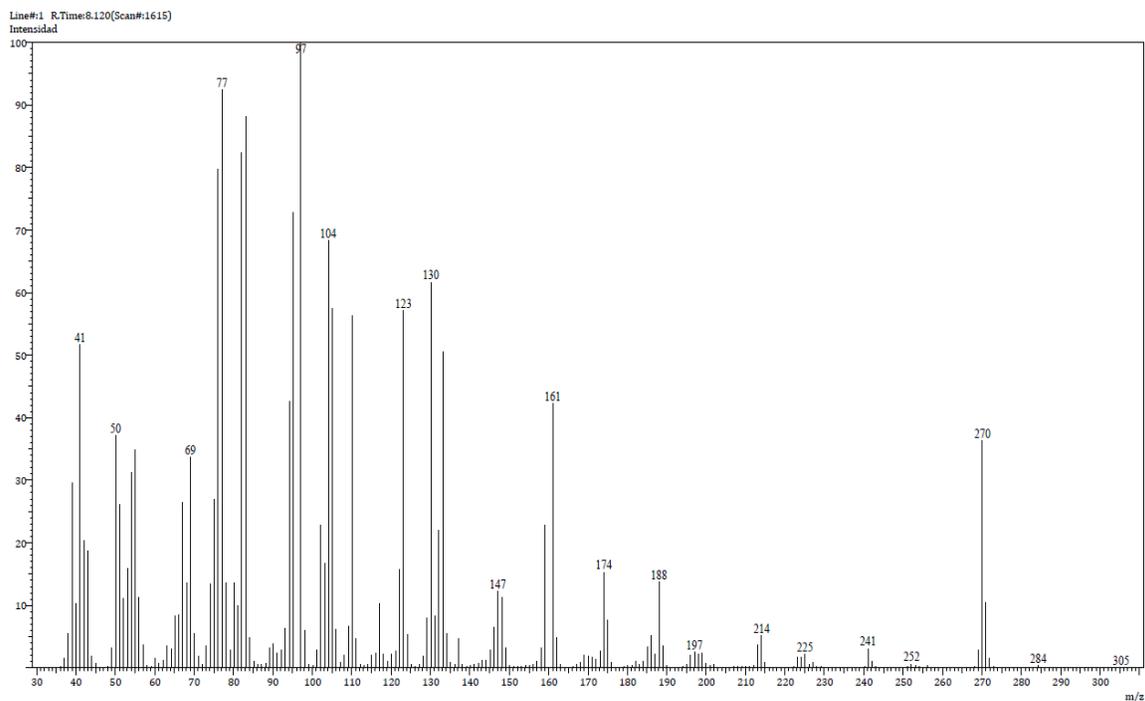
Espectro 76. ^{13}C -RMN del 2[3(1-H[1,2,3] triazol-4-il)propil]isoindol 1,3-diona (33)



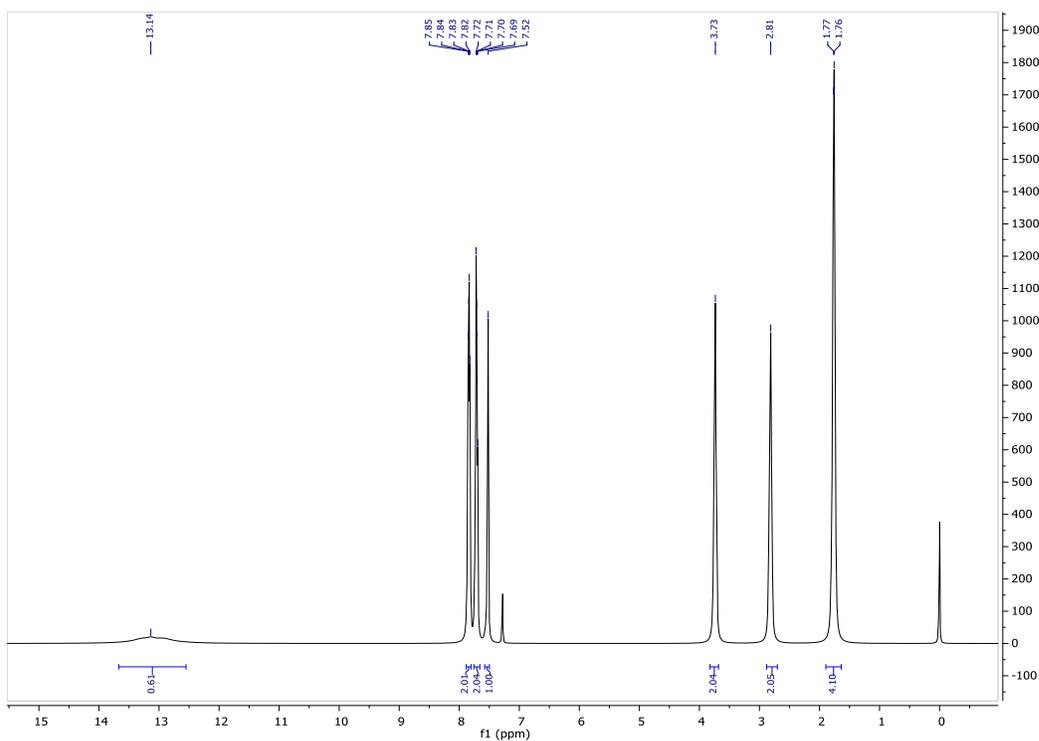
Espectro 77. IR del 2[4(1-H[1,2,3] triazol-4-il)butil]isoindol-1,3-diona (34)



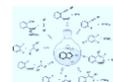
Espectro 78. EM del 2[4(1-H[1,2,3] triazol-4-il)butil]isoindol-1,3-diona (34)



Espectro 79. ^1H -RMN del 2[4(1-H[1,2,3] triazol-4-il)butil]isoindol-1,3-diona (34)



Espectro 80. ^{13}C -RMN del 2[4(1-H[1,2,3] triazol-4-il)butil]isoindol-1,3-diona (34)

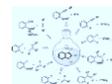


Efficient, mild synthesis of *N*- unsubstituted 1,2,3-triazoles from methanolysis of 1- sulfonyl-1,2,3-triazoles

Janeth Rodríguez-Florencio, Diego Martínez-Otero, Marco A. García-Eleno, and Erick Cuevas-Yañez*

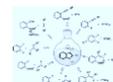
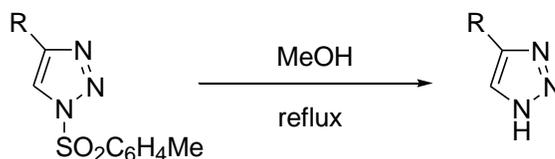
Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM. Carretera Toluca-Atlacomulco Km 14.5, Toluca, Estado de México, 50200, Mexico.

*Corresponding author. Universidad Autónoma del Estado de México. Tel. +52 722 276 66 10; fax: +52 722 180 62 17, e-mail: ecuevasy@uaemex.mx.



Abstract. A library of diverse *N*-unsubstituted 1,2,3-triazoles was prepared from the corresponding 1-sulfonyl-1,2,3-triazoles which were treated only with MeOH at reflux temperature. This process was carried out in good yields showing high efficiency and good functional group tolerance.

Keywords. *N*-Unsubstituted 1,2,3-triazoles, methanolysis, 1-sulfonyl-1,2,3-triazoles



Introduction.

Whereas synthetic methods to prepare *N*-substituted 1,2,3-triazoles are widely described in literature,^[1-4] the synthesis of *N*-unsubstituted 1,2,3-triazoles is barely reported; most of these procedures are based on condensations^[5-7] and metal promoted coupling reactions,^[8,9] as well as non-catalyzed cycloadditions.^[10-15]

On the other hand, Copper-catalyzed Alkyne-Azide cycloaddition (CuAAC), the most important click reaction and the best source to obtain 1,2,3-triazoles, has also been used in the preparation of *N*-unsubstituted 1,2,3-triazoles through diverse adaptations such as the direct treatment of sodium azide with alkynes in presence of substoichiometric amounts of copper (I) salts.^[16] Other similar approaches involve the use of organic azides with protective groups as TMS,^[17] methyl pivalate^[18] and benzyl groups.^[19] In these processes, although additional deprotection steps are necessary, yields are usually high.

In connection with another project, we required an array of *N*-unsubstituted 1,2,3-triazoles derived from triazoles substituted with simplest, easily removable protective groups. In this regard, we were attracted by sulfonyl group which is used for *N*-protection in pyrroles and indoles,^[20, 21] and we considered that this group could be ideal for the synthesis of *N*-unsubstituted 1,2,3-triazoles from a consecutive CuAAC - deprotection process. Herein is described a summary of our recent successful endeavors in this area.

Results and discussion.

The first experiments were carried out in order to establish the best deprotection reaction conditions. Thus, 1-(*p*-toluenesulfonyl)-4-phenyl-1,2,3-triazole **1** was reacted with diverse reagents described for



sulfonyl group deprotection through hydrolytic^[20] or reductive^[22-24] processes, obtaining 4-phenyl-1,2,3-triazole **2** as only reaction product (scheme 1). In these experiments, all reactants were effective to remove sulfonyl group and found no difference in final reaction yields (table 1). However, a noteworthy feature was observed when a deprotection reagent blank was made as reference and showed a similar yield to the other examples, indicating that above mentioned reagents are not essential for sulfonyl group deprotection which proceeds only with the presence of methanol used as solvent.

Insert Scheme 1

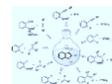
Insert Table 1

This finding motivated us to extend the procedure to other 1-sulfonyl-1,2,3-triazoles, which were prepared from adaptations of methodologies described by the groups of Fokin^[25] and Cuevas-Yañez,^[26] Taking these 1-sulfonyl-1,2,3-triazoles as departure materials, a simple synthetic protocol was developed and a series of *N*-unsubstituted 1,2,3-triazoles was obtained displaying high efficiency and functional group tolerance (scheme 2, table 2).

Insert Scheme 2

Insert Table 2

All compounds were characterized by the conventional spectroscopic techniques and compounds **5** and **8** were crystalline solids which were studied by X-ray crystallography, confirming the proposed structure for these compounds; crystallographic data and structural refinement parameters of **5** and **8**



are summarized in table 3. Single-crystal X-ray diffraction analysis on compound **8** revealed distances and angles comparable to similar phthalimide compounds (Figure 1).^[27] In addition, crystal structure of **8** exhibits a 70.18° dihedral angle between triazole and phthalimide moieties, and an interesting N1---N3 (2.788 Å) intermolecular interaction between triazole rings which determine the packing in the unit cell together to aromatic π - π interactions in the solid state associated with the interleaved phthalimide rings (Figure 2).

Insert Table 3

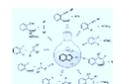
Insert Figure 1

Insert Figure 2

On the other hand, compound **5** crystallized as *p*-toluenesulfonic salt probably derived from partial hydrolysis of the corresponding sulfonyl triazole, with an important hydrogen bond interaction N-H---O (1.753 Å) between the oxygen of the sulfonate group and one hydrogen atom from the triazole ring. The ORTEP representation of compound **5** is shown in Figure 3.

Insert Figure 3

The examples above described demonstrate that methanolysis of 1-sulfonyl-1,2,3-triazoles represents a simple and useful method to synthesize *N*-unsubstituted 1,2,3-triazoles. Moreover, a novel library of *N*-unsubstituted 1,2,3-triazoles was easily obtained in good yields and purity levels. As a consequence, a simple methodology was developed which is broad in scope and efficient with promising applications in both medicinal and organometallic chemistry.



Conclusions.

In summary, 1-sulfonyl-1,2,3-triazoles represent a novel source to prepare *N*-unsubstituted 1,2,3-triazoles from direct treatment with methanol with a good tolerance to functional groups, under a process that occurs in one step and additional bases or reducing agents are not required. The simplicity of the method suggests that this route to *N*-unsubstituted 1,2,3-triazoles will enjoy widespread application.

Experimental.

General Remarks.

The starting materials were purchased from Aldrich Chemical Co. and were used without further purification. Solvents were distilled before use. Silica plates of 0.20 mm thickness were used for thin layer chromatography. Melting points were determined with a Krüss Optronic melting point apparatus and they are uncorrected. ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded using a Bruker Avance 300 MHz, and a Varian 500 MHz; the chemical shifts (δ) are given in ppm relative to TMS as internal standard (0.00). For analytical purposes the mass spectra were recorded on a Shimadzu GCMS-QP2010 Plus in the EI mode, 70 eV, 200 °C via direct inlet probe. Only the molecular and parent ions (m/z) are reported. IR spectra were recorded on a Bruker TENSOR 27 FT instrument. 1-(*p*-Toluenesulfonyl)-1,2,3-triazoles were prepared according to the literature.^[25,26]

For the X-ray diffraction studies, crystals of compounds **5** and **8** were obtained by slow evaporation of a dilute MeOH solution, and the reflections were acquired with a Bruker APEX DUO diffractometer equipped with an Apex II CCD detector. Three standard reflections every 97 reflections were used to monitor the crystal stability. The structures were solved by direct methods;

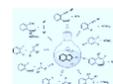


missing atoms were found by difference-Fourier synthesis, and refined on F2 by a full-matrix least-squares procedure using anisotropic displacement parameters using SHELX-97. Crystallographic data for the structures reported herein have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC). Copies of available materials can be obtained free of charge on application to the Director, CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 IEZ, UK (facsimile: (44) 01223 336033); e-mail: deposit@ccdc.ac.uk.

Synthesis of *N*-unsubstituted-1,2,3-triazoles. *Typical procedure.* A solution of the appropriate 1-(*p*-toluenesulfonyl)-1,2,3-triazole (1 mmol) in MeOH (10 mL) was heated at reflux temperature for 8 h. The mixture was cooled to room temperature and the solvent was removed under reduced pressure, the final product was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt 7:3). **4-Phenyl-1,2,3-triazole (2).** White solid, m. p. 119 ° C (82 %). IR (ATR, cm⁻¹): 3154, 3116, 1607, 1465, 915, 692. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 14.33 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.43 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 131.82 (C), 130.29 (C), 128.25 (2xCH), 128.18 (CH), 127.72 (CH), 125.41 (2xCH). MS [EI+] *m/z*(%): 145[M]⁺ (39), 118 [M – HCN]⁺ (83), 89 [M – CH₂N₃]⁺ (100), 77 [C₆H₅]⁺ (51). HRMS (EI+): for C₈H₇N₃ calcd. 145.0640, found 145.0643.

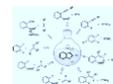
Acknowledgments

Financial support from CONACYT (Project No. 135053) is gratefully acknowledged. The authors would like to thank Signa S.A. de C. V. for some graciously donated solvents and reagents and to N. Zavala, A. Nuñez, and L. Triana for the technical support.

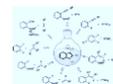


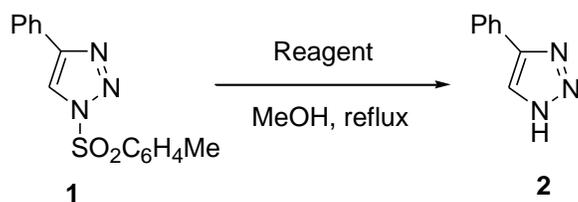
References

1. - Liang, L.; Astruc, D. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 2933–2945.
2. - Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952–3015.
3. - Moses, M. E.; Moorhouse, A. D. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1249–1262.
4. - Bock, V. D.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51–68.
5. - Bakulev, V. A.; Beryozkina, T. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 4–6.
6. - John, J.; Thomas, J.; Dehaen, W. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 10797–10806.
7. - Chen, Y.; Liu, Y.; Petersen, J. L.; Shi, X. *Chem. Commun.* **2008**, 3254–3256.
8. - Zhang, W.; Kuang, C.; Yang, Q. *Synthesis* **2010**, 283–287.
9. - Barluenga, J.; Valdés, C.; Gustavo Beltran, G.; Escribano, M.; Aznar, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6893–6896.
10. - Belskaya, N.; Subbotina, J.; Lesogorova, S. *Top. Heterocycl. Chem.* **2015**, *40*, 51–116.
11. - Keivanloo, A.; Bakherad, M.; Taheri, S. A. N.; Samangooei, S. *C. R. Chim.* **2013**, *16*, 239–243.
12. - Anisimova, N. A.; Berestovitskaya, V. M.; Berkova, G. A.; Makarova, N. G. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43*, 652–655.
13. - Amantini, D.; Fringuelli, F.; Piermatti, O.; Pizzo, F.; Zunino, E.; Vaccaro, L. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6526–6529.
14. - Looker, J. J. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 638–639.
15. - Wiley, R. H.; Hussung, K. F.; Moffat, J. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 190–192.
16. - Lu, L. H.; Wu, J. H.; Yang, C. H. *J. Chin. Chem. Soc.-Taip.* **2008**, *55*, 414–417.



- 17.- Jin, T.; Kamijo, S.; Yamamoto, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3789-3791.
- 18.- Loren, J. C.; Krasinski, A.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Synlett* **2005**, 2847–2850.
- 19.- Farooq, T.; Sydnes, L. K.; Törnroos, K. W.; Haug, B. E. *Synthesis* **2012**, *44*, 2070–2078.
- 20.- Anderson, H. J.; Loader, C. E.; Xu, R. X.; Le, N.; Gogan, N. J.; McDonald, R.; Edwards, L. G. *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 896-902.
- 21.- Ottoni, O.; Cruz, R.; Alves, R. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13915-13928.
- 22.- Lee, G. H.; Youn, I. K.; Choi, E. B.; Lee, H.K.; Yon, G.H.; Yang, H.C.; Pak, C.S. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 1263-1287.
- 23.- Pak, C. S.; Lim, D. S. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2209–2214.
- 24.- Alonso, D. A.; Andersson, P. G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9455-9461.
- 25.- Raushel, J.; Fokin, V. V. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4952-4955.
- 26.- Valencia, R. A.; Corona, D.; Cuevas-Yañez, E. *J. Mex. Chem. Soc.* **2012**, *56*, 152-155.
- 27.- López-González, R.; Bautista-Renedo, J.; Martínez-Otero, D.; Reyes, H.; González-Rivas, N.; Cuevas-Yañez, E. *J. Chem. Res.* **2016**, *40*, 308–313.

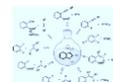


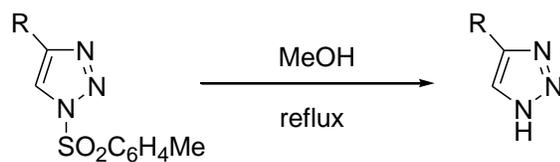


Scheme 1: Synthesis of *N*-unsubstituted triazole **2** using hydrolytic and reducing agents.

Table 1. Synthesis of triazole **2** using hydrolytic and reducing agents.

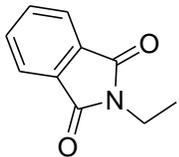
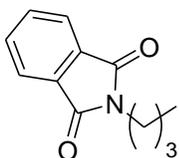
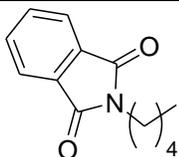
Entry	Reagent	Reaction time, h	% Yield
1	NaOH	24	83
2	NaOH	8	81
3	KOH	24	82
4	KOH	8	84
5	K ₂ CO ₃	24	81
6	K ₂ CO ₃	8	85
7	Mg	24	79
8	Mg	8	77
9	none	24	84
10	none	8	82





Scheme 2: Synthesis of *N*-unsubstituted triazoles from 1-sulfonyl-1,2,3-triazoles.

Table 2. Synthesis of *N*-unsubstituted triazoles.

Compound	R	Reaction time, h	% Yield
2	Ph	24	82
3	CH ₂ O(4-Cl)C ₆ H ₄	24	67
4	CH ₂ O(2-Cl)C ₆ H ₄	24	61
5	CH ₂ O(4-Br)C ₆ H ₄	24	63
6	CH ₂ O(4-CHO)C ₆ H ₄	24	58
7	1-cyclohexanol	24	63
8		24	57
9		24	52
10		24	54

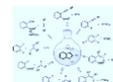
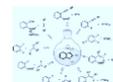


Table 3. Crystal data and structure refinement of X-ray diffraction for compounds **8** and **5**.

Crystal data	8	5
Empirical formula	C ₁₆ H ₁₆ BrN ₃ O ₄ S	C ₁₁ H ₈ N ₄ O ₂
Formula weight	426.29	228.21
Temperature(K)	100(2)	100(2)
WavelengthÅ	0.71073	0.71073
Crystal system	Monoclinic	Orthorhombic
Space group	C 2/c	Pbcn
Unitcell dimensions (Å, °)		
<i>a</i>	40.1663(19)	20.1462(6)
<i>b</i>	5.4766(3)	6.8229(2)
<i>c</i>	16.3526(8)	15.1018(4)
<i>α</i>	90	90
<i>β</i>	107.9868(17)	90
<i>γ</i>	90	90
Volume (Å ³)	3421.4(3)	2075.83(10)
<i>Z</i>	4	8
Calculated densityD (mgm ⁻³)	1.655	1.460
F(000)	1728	944
Absorption coefficient μ (mm ⁻¹)	2.552	0.106
Crystal size (mm ³)	0.373 x 0.177 x 0.097	0.300 x 0.243 x 0.210
θ _{max} (°)	27.441	27.405
θ _{min} (°)	2.132	2.022
<i>h</i>	-52→52	-26→25
<i>k</i>	-7→7	-8→8
<i>l</i>	-21→21	-19→17
Reflections collected	35244	18333
Independent reflection	3893 [R(int) = 0.0527]	2357 [R(int) = 0.0379]
Data/restraints/parameters	3893 / 3 / 233	2357 / 3 / 160
Goodness-of-fit on <i>F</i> ²	1.129	1.123
Final R indices [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	<i>RI</i> = 0.0457, ^a <i>wRI</i> = 0.1272	<i>RI</i> = 0.0384, ^a <i>wRI</i> = 0.1002
<i>R</i> indices (all data)	<i>RI</i> = 0.0488, ^a <i>wRI</i> = 0.1295	<i>RI</i> = 0.0439, ^a <i>wRI</i> = 0.1038

$$[a] = R_1 = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|}, [b] = wR_2 = \left[\frac{\sum w (F_o^2 - F_c^2)^2}{\sum (F_o^2)^2} \right]^{1/2}.$$



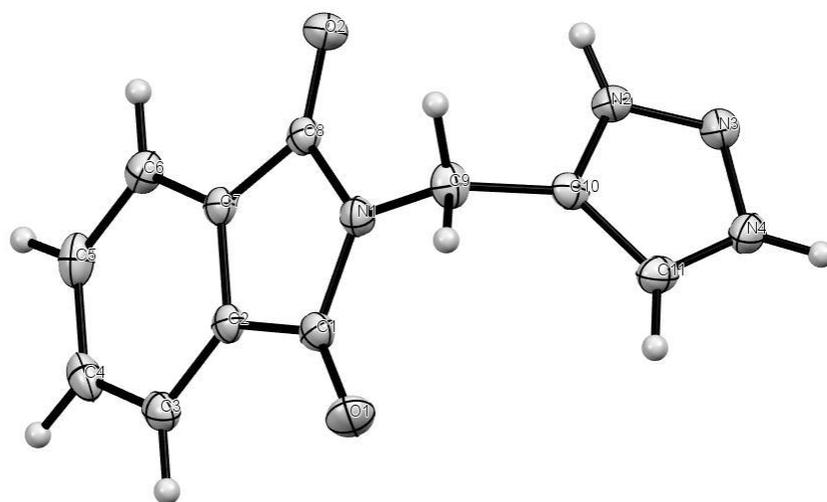
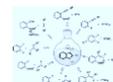


Figure 1. ORTEP diagram and atom labelling system for compound **8**.



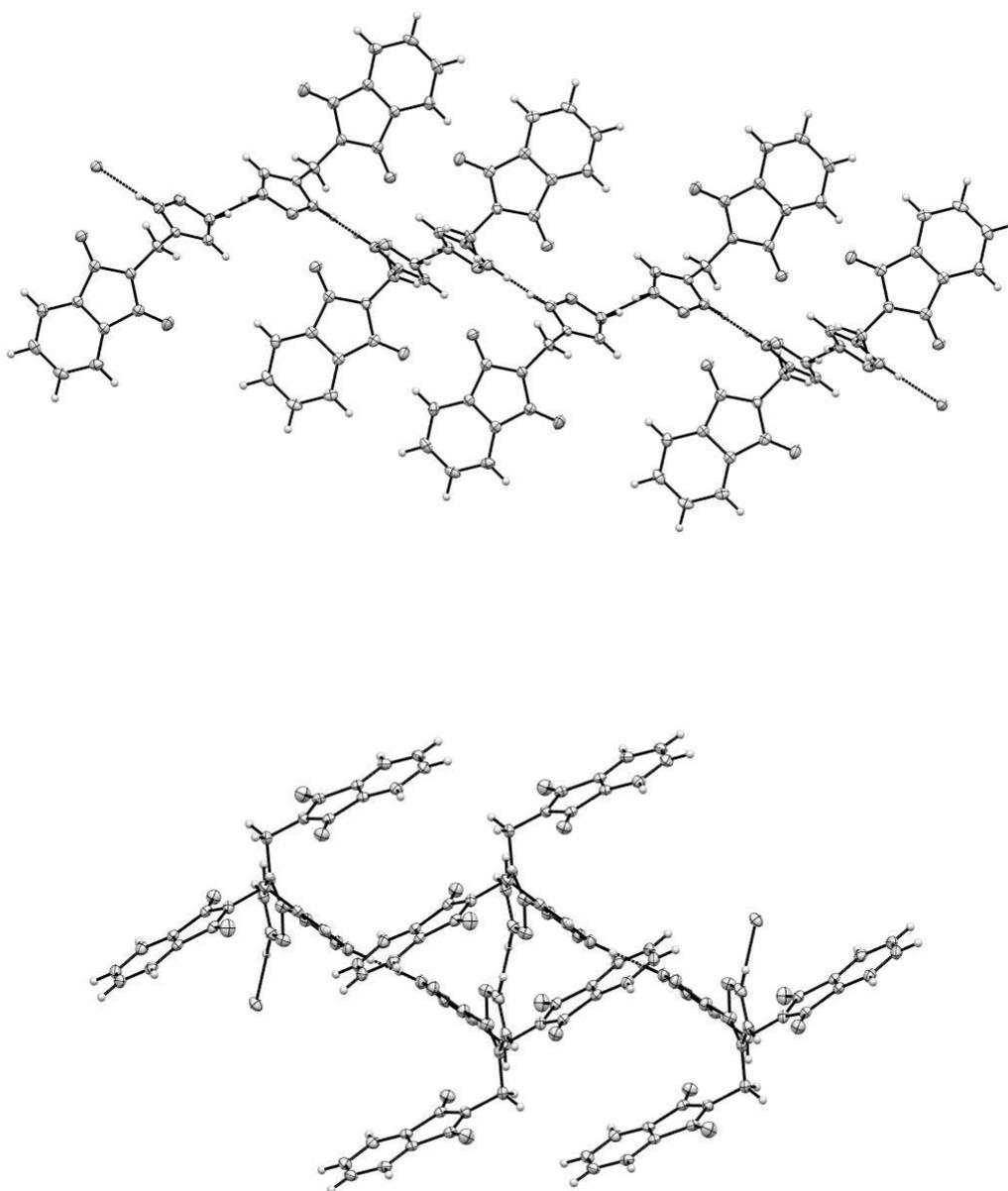


Figure 2. View of one-dimensional chain in compound **8** through interactions between triazole rings (N1---N3) and interleaved phthalimide rings

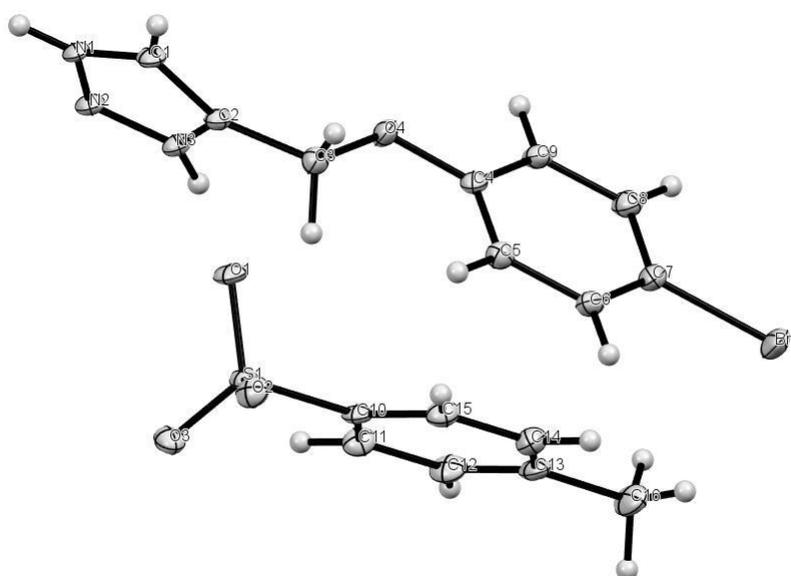


Figure 3. ORTEP diagram and atom labelling system for *p*-toluenesulfonic salt of compound

5.

