

Síntesis verde de nuevos 4-(4-*alil*-2-metoxifenoximetil)-1*H*-1,2,3-triazoles 1-*N*-sustituidos por medio de la reacción de Huisgen a partir de aceite de clavo en presencia de catalizadores de cobre soportados por biopolímeros

Sandra Paola Gómez Ortiz

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE QUÍMICA
QUÍMICA
BUCARAMANGA
2023

Síntesis verde de nuevos 4-(4-alil-2-metoxifenoximetil)-1*H*-1,2,3-triazoles 1-*N*-sustituidos por medio de la reacción de Huisgen a partir de aceite de clavo en presencia de catalizadores de cobre soportados por biopolímeros

Sandra Paola Gómez Ortiz

Trabajo de Grado para optar al título de Química

Director

Julio Roberto Pinzón Joya

PhD en Química.

Codirector

Vladímir Valentinovich Kouznetsov

PhD, DSc en Química.

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE QUÍMICA

QUÍMICA

BUCARAMANGA

2023

DEDICATORIA

A Dios por su gran amor, por guiarme y haberme dado la fuerza necesaria para poder culminar esta meta.

A mi padre, Edgar Javier Gómez Parada, porque con su ejemplo y perseverancia me inspira cada día a luchar por mis objetivos y crecer profesionalmente.

A mi madre, Luz Stella Ortiz, que con su amor incondicional me ha sabido formar con buenos sentimientos y valores.

A mi hermana gemela Astrid Gómez por su amor y su apoyo. Por escucharme siempre y nunca dejarme sola.

A mi prima Danny Fernanda por sus palabras de aliento y motivación cada vez que las necesitaba.

A mi novio Jorge Ortiz por su amor, paciencia y apoyo en todo momento.

A mí porque a pesar de todos los altibajos emocionales y las dificultades económicas que se me presentaron, no desistí y pude seguir adelante para culminar este trabajo.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a la Universidad Industrial de Santander por haberme permitido formarme en ella y a todos los docentes por brindarme sus conocimientos.

Al profesor Vladimir Kouznetsov quién fue en principio mi director de tesis. Gracias por todo su apoyo y sus conocimientos brindados. También por su dedicación y paciencia en las correcciones de mi tesis. Llevaré grabados todos sus consejos para mi futuro profesional.

A quién fue mi codirectora en un principio, Marlyn Catalina Ortiz, por guiarme y ayudarme en este proyecto de investigación.

A mi padre, Edgar Javier por su ayuda económica y por todos sus consejos que me dio durante mi carrera. Y a mi madre, Luz Stella Ortiz, por su amor incondicional y por confiar siempre en mis capacidades cuando yo no lo hacía.

A Cristian Martínez, le agradezco su ayuda y apoyo en los momentos que necesité durante mi carrera.

A mi fiel amigo y compañero de carrera, Deiby Fernando Aparicio, quién siempre fue mi ayuda y mi apoyo en el desarrollo experimental de mi tesis. Gracias por estar para mí siempre en mis momentos de crisis y frustración.

A mi amiga Lorena Galeano por su amistad y alegría que me brindó en todo momento.

A mis suegros, Jorge Ortiz y Aída Gómez por brindarme su apoyo cuando más lo necesité y que me siguen brindando.

CONTENIDO

	pág.
1. INTRODUCCIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
2. ESTADO DEL ARTE	20
2.1 ACEITE ESENCIAL DE CLAVO Y SUS BENEFICIOS. EL EUGENOL, SUS USOS Y PROPIEDADES	20
2.2 CATÁLISIS HETEROGÉNEA Y CELULOSA Y QUITOSANO, BIOPOLÍMEROS MÁS ABUNDANTES EN LA TIERRA	25
2.3 LOS 1,2,3-TRIAZOLES, HETEROCICLOS MONOCÍCLICOS DE CINCO MIEMBROS: SUS CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES Y PROPIEDADES BIOLÓGICAS	29
2.4 CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR DE HUISGEN. QUÍMICA CLIC (CLICK CHEMISTRY)	32
3. HIPÓTESIS	38
4. OBJETIVOS	39
4.1 OBJETIVO GENERAL	39
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	39
5. METODOLOGÍA	40
5.1 SÍNTESIS DE QUITOSANO@CUSO ₄ Y QUITOSANO@CUI	40
5.2 SÍNTESIS DE CELULOSA@CUSO ₄ Y CELULOSA@CUI	42
5.3 SÍNTESIS DEL PRECURSOR PRINCIPAL, - 4-ALIL-2-METOXI-1-(2-PROPIN-1-ILOXI)BENCENO	44

5.4	SÍNTESIS DE ORGANOAZIDAS TIPO R-CH ₂ -N ₃	46
5.5	SÍNTESIS DE LOS 4-(4-ALIL-2-METOXIFENOXIMETIL)-1 <i>H</i> -1,2,3-TRIAZOLES <i>N</i> -SUSTITUIDOS A PARTIR DEL 4-ALIL-2-METOXI-1-(2-PROPIN-1-ILOXI)BENCENO Y ORGANOAZIDAS	48
6.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	51
6.1	SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LOS CATALIZADORES HETEROGÉNEOS	52
6.2	SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DEL 4-ALIL-2-METOXI-1-(2-PROPIN-1-ILOXI)BENCENO	58
6.3	SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LAS ORGANOAZIDAS	60
6.4	SÍNTESIS DEL 4-(4-ALIL-2-METOXIFENOXIMETIL)-1-BENCIL-1 <i>H</i> -1,2,3-TRIAZOL BUSCANDO LAS MEJORES CONDICIONES DE REACCIÓN DE CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR DE HUISGEN	69
6.5	SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LOS NUEVOS 4-(4-ALIL-2-METOXIFENOXIMETIL)-1 <i>H</i> -1,2,3-TRIAZOLES <i>N</i> -SUSTITUIDOS A PARTIR DEL 4-ALIL-2-METOXI-1-(2-PROPIN-1-ILOXI)BENCENO Y ORGANOAZIDAS, BAJO LAS CONDICIONES ÓPTIMAS DE REACCIÓN	72
7.	CONCLUSIONES	80
	BIBLIOGRAFÍA	82

LISTA DE FIGURAS

	pág.
Figura 1. Eugenol 1 , compuesto mayoritario del aceite esencial de clavo	22
Figura 2. Estructuras químicas de la celulosa y quitosano	26
Figura 3. Sistema de 1,2,3-TA: los tautómeros y los regioisómeros de TA disustituidos	30
Figura 4. Estructuras de los 1 <i>H</i> -1,2,3-triazoles que están actualmente en ensayos clínicos y se usan en práctica	32
Figura 5. Espectro IR del quitosano	53
Figura 6. Espectro IR de quitosano@Cul.	54
Figura 7. Espectro IR de quitosano@CuSO ₄	55
Figura 8. Espectro IR de celulosa	56
Figura 9. Espectro IR de celulosa@Cul	57
Figura 10. Espectro IR de celulosa@CuSO ₄	57
Figura 11. Espectro ¹ H-RMN del 4-alil-2-metoxi-1-(2-propin-1-iloxi)benceno 3	59
Figura 12. Espectro ¹ H-RMN de la (azidometil)benceno 4a	62
Figura 13. Espectro ¹ H-RMN del 1-azidooctano 4b	63
Figura 14. Espectro ¹ H-RMN del (3-azidoprop-1-en-1-il)benceno 4c	64
Figura 15. Espectro ¹ H-RMN del 3-azidopropan-1-ol 4d	65
Figura 16. Espectro IR de la (azidometil)benceno 4a	67
Figura 17. Espectro IR del 1-azidooctano 4b	68
Figura 18. Espectro IR del (3-azidoprop-1-en-1-il)benceno 4c	68
Figura 19. Espectro IR del 3-azidopropan-1-ol 4d	69
Figura 20. Espectro ¹ H-RMN del 4-(4-alil-2-metoxifenoximetil)-1-bencil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol 5a	75

Figura 21. Espectro ^1H -RMN del 4-(4-alil-2-metoxifenoximetil)-1-cinamil-1*H*-1,2,3- 77
triazol **5c**

Figura 22. Espectro ^1H -RMN del 3-(4-(4-alil-2-metoxifenoximetil)-1*H*-1,2,3-triazol- 79
1-il)propan-1-ol **5d**

LISTA DE ESQUEMAS

	pág.
Esquema 1. Estructura de nuevos 4-(4-alil-2-metoxifenoximetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazoles 1- <i>N</i> -sustituidos y su retro análisis sintético acorde con los principios de la química verde	18
Esquema 2. Síntesis de tetrahydroquinolinas bajo condiciones de química verde a partir del aceite esencial de clavo	23
Esquema 3. Síntesis de dihidroisoindolo-quinolinonas empleando como catalizador heterogéneo un ácido soportado en celulosa	24
Esquema 4. Reacción de desacetilación de la quitina para generar el quitosano	27
Esquema 5. Cicloadición 1,3-dipolar de azidas y alquinos bajo A) condiciones térmicas, B) catalizada por Cu(I) ó Cu(II)/Agente reductor y C) catalizada por rutenio	34
Esquema 6. Mecanismo simplificado para la reacción de AAC catalizada por iones de cobre	35
Esquema 7. A. Síntesis del catalizador Quitosano@CuSO ₄ ; B. Síntesis del catalizador Quitosano@CuI	41
Esquema 8. A. Síntesis del catalizador Celulosa@CuSO ₄ ; B. Síntesis del catalizador Celulosa@CuI	43
Esquema 9. Síntesis del 4-alil-2-metoxi-1-(2-propin-1-iloxi)benceno 3	45
Esquema 10. Síntesis de las organoazidas 4a-d	46
Esquema 11. Síntesis de los 4-(4-alil-2-metoxifenoximetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazoles <i>N</i> -sustituidos 5a,c-d , a través de la reacción 1,3-dipolar de Huisgen	49

LISTA DE TABLAS

	pág.
Tabla 1. Experimentos realizados de la síntesis de los catalizadores heterogéneos	52
Tabla 2. Experimentos realizados de la síntesis del 4-alil-2-metoxi-1-(2-propin-1-iloxi)benceno 3	58
Tabla 3. Síntesis de organoazidas 4a-d	61
Tabla 4. Experimentos en busca de las mejores condiciones de reacción para la síntesis del 4-(4-alil-2-metoxifenoximetil)-1-bencil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol 5a a partir del 4-alil-2-metoxi-1-(2-propin-1-iloxi)benceno 3 y el (azidometil)benceno 4a	70
Tabla 5. Síntesis de los nuevos 4-(4-alil-2-metoxifenoximetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazoles <i>N</i> -sustituidos 5a,c-d usando la cicloadición de 3 y 4a,c-d bajo las condiciones óptimas de reacción	73
Tabla 6. Propiedades fisicoquímicas de los nuevos 4-(4-alil-2-metoxifenoximetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazoles <i>N</i> -sustituidos	74

RESUMEN

TÍTULO: SÍNTESIS VERDE DE NUEVOS 4-(4-ALIL-2-METOXIFENOXIMETIL)-1*H*-1,2,3-TRIAZOLES 1-*N*-SUSTITUIDOS POR MEDIO DE LA REACCIÓN DE HUISGEN A PARTIR DE ACEITE DE CLAVO EN PRESENCIA DE CATALIZADORES DE COBRE SOPORTADOS POR BIOPOLÍMEROS*

AUTOR: SANDRA PAOLA GÓMEZ ORTIZ**

PALABRAS CLAVE: CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR DE HUISGEN, 1,2,3-TRIAZOLES, CATALIZADORES HETEROGÉNEOS, BIOPOLÍMEROS.

DESCRIPCIÓN:

En la química se han desarrollado un sinnúmero de reacciones químicas que requieren de procesos complicados, costosos y con condiciones de reacción poco amigables con el medio ambiente, por eso es importante la búsqueda de nuevas alternativas que lleven a cabo reacciones más sostenibles. La cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen catalizada por cobre ha sido una de las reacciones que obedecen varios criterios como altamente selectivas, regioespecíficas, benignas y estables. Esta reacción ha sido usada ampliamente para sintetizar 1,2,3-triazoles 1,4-disustituídos. En nuestro laboratorio, en su interés por utilizar fuentes renovables como el eugenol y biocatalizadores heterogéneos, desarrolló un protocolo de síntesis verde para la obtención de nuevos 4-(4-alil-2-metoxifenoximetil)-1*H*-1,2,3-triazoles 1-*N*-sustituídos a través de la reacción de Huisgen empleando CuSO₄ y CuI soportados en biopolímeros como el quitosano y la celulosa como catalizadores heterogéneos. La primera etapa de síntesis consistió en la *O*-alquilación del eugenol con bromuro de propargilo para obtener el *O*-propargileugenol. Posteriormente, se realizó la síntesis de organoazidas tipo R-CH₂-N₃, usando azida sódica y varios bromuros de alquilo como reactivos comerciales de fácil acceso. Finalmente, se desarrolló la síntesis de los nuevos y potencialmente bioactivos 4-(4-alil-2-metoxifenoximetil)-1*H*-1,2,3-triazoles 1-*N*-sustituídos a partir de la reacción entre el *O*-propargileugenol y las organoazidas preparadas utilizando catalizador Quitosano@CuSO₄ que proporcionó las condiciones de reacción óptimas y más amigables con el entorno las cuales dieron mejores rendimientos de los productos deseados.

Las estructuras moleculares de los compuestos sintetizados fueron confirmadas mediante técnicas instrumentales como Espectroscopía Infrarroja (IR) y Resonancia Magnética Nuclear (¹H-RMN).

* Trabajo de grado

** Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Director: Prof. Julio Roberto Pinzón Joya. *PhD* en Química. Codirector: Prof. Vladimir V. Kouznetsov. *PhD*, *DSc* en Química.

ABSTRACT

TITLE: GREEN SYNTHESIS OF NOVEL 4-(4-ALLYL-2-METHOXYPHENOXYMETHYL)-1*H*-1,2,3-TRIAZOLES 1-*N*-SUBSTITUTED VIA THE HUISGEN REACTION USING CLOVE OIL IN THE PRESENCE OF BIOPOLYMER-SUPPORTED COPPER CATALYSTS*

AUTHOR: SANDRA PAOLA GÓMEZ ORTIZ**

KEYWORDS: 1,3-DIPOLAR HUISGEN CYCLOADDITION, 1,2,3-TRIAZOLES, HETEROGENEOUS CATALYSTS, BIOPOLYMERS.

DESCRIPTION:

In chemistry, numerous chemical reactions have been developed that require complicated, costly processes with environmentally unfriendly reaction conditions. Therefore, it is essential to search for new alternatives that enable more sustainable reactions. The copper-catalyzed 1,3-dipolar Huisgen cycloaddition has been one of the reactions that meet various criteria such as high selectivity, regioselectivity, benign nature, and stability. This reaction has been widely used to synthesize 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles. In our laboratory, driven by the desire to use renewable sources like eugenol and heterogeneous biocatalysts, we developed a green synthesis protocol for obtaining new 1-*N*-substituted 4-(4-allyl-2-methoxyphenoxyethyl)-1*H*-1,2,3-triazoles through the Huisgen reaction using CuSO₄ and CuI supported on biopolymers like chitosan and cellulose as heterogeneous catalysts. The first synthesis step involved the O-alkylation of eugenol with propargyl bromide to obtain O-propargyl eugenol. Subsequently, the synthesis of organoazides of the R-CH₂-N₃ type was carried out using sodium azide and various alkyl bromides as readily available commercial reagents. Finally, the synthesis of the new and potentially bioactive 1-*N*-substituted 4-(4-allyl-2-methoxyphenoxyethyl)-1*H*-1,2,3-triazoles was accomplished through the reaction between O-propargyl eugenol and the organoazides prepared using the Chitosan@CuSO₄ catalyst, which provided optimal and environmentally friendly reaction conditions, resulting in higher yields of the desired products.

The molecular structures of the synthesized compounds were confirmed using instrumental techniques such as Infrared Spectroscopy (IR) and Nuclear Magnetic Resonance (1H-NMR).

* Degree work

** Science Faculty. Chemistry School. Director: Prof. Julio Roberto Pinzón Joya. *PhD* in Chemistry. Co-director: Prof. Vladimir V. Kouznetsov. *PhD*, *DSc* in Chemistry.

1. INTRODUCCIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los compuestos heterocíclicos hacen parte de la cotidianidad del hombre. Estos sistemas presentan una amplia gama de aplicaciones, principalmente como productos farmacéuticos, agroquímicos y veterinarios. Estos sistemas también están presentes en la naturaleza, un ejemplo es la penicilina, cefalosporina y alcaloides como vinblastina, morfina, reserpina, entre otros.^{1,2} Así mismo más del 85 % de todas las entidades químicas biológicamente activas contienen núcleos heterocíclicos.³

Los heterociclos son andamios estructurales privilegiados en síntesis orgánica para el diseño de fármacos modernos. Con mayor frecuencia, se pueden encontrar heterociclos de nitrógeno o varias combinaciones posicionales de átomos de nitrógeno, azufre y oxígeno en anillos de cinco o seis miembros.³ Entre numerosos esqueletos nitrogenados se encuentran los 1,2,3-triazoles, heterociclos aromáticos de 5 miembros que contienen 3 átomos de nitrógeno y dos átomos de carbono. El núcleo de triazol está presente como un componente estructural central en una variedad de categorías de medicamentos como antimicrobianos, antiinflamatorios, analgésicos, antiepilépticos, antivirales, antineoplásicos, antihipertensivos, antipalúdicos, anestésicos locales, ansiolíticos, antidepressivos, antihistamínicos, antioxidantes, antituberculosos, antidiabéticos, e inmunomoduladores. Adicionalmente, en las últimas décadas los derivados del 1,2,3-

¹ SAINI, Mukhtyar. S., *et al.* A review: biological significances of heterocyclic compounds. *Inter. J. Pharma Sc. Res.* **2013**, *4*, p. 66–77.

² ARORA, Pragi, *et al.* Importance of heterocyclic chemistry: A review. *Inter. J. Pharma Sc. Res.* **2012**, *3*, p. 2947–2954.

³ JAMPILEK, Josef. Heterocycles in Medicinal Chemistry. *Molecules.* **2019**, *24*, 3839, p. 1, 2.

triazol han atraído considerablemente la atención por sus valores quimioterapéuticos.^{4,5,6,7}

La construcción del núcleo del triazol, comúnmente se consigue a través de la reacción de Huisgen, la cual consiste en una cicloadición 1,3-dipolar entre azidas y alquinos terminales (reacción de AAC, abreviación del inglés) que conduce a la formación de 1,2,3-triazoles. Tradicionalmente, la reacción es catalizada por sales de Cu(I) lo que permite generar de manera regioselectiva 1,2,3-triazoles, 1,4-disustituidos.^{8,9} El creciente interés por desarrollar metodologías más amigables con el entorno aplicando los principios de la química verde, ha llevado al incremento de la eficiencia de las reacciones mejorando la naturaleza de los catalizadores. Esto ha hecho que con el tiempo los catalizadores homogéneos sean reemplazados por catalizadores heterogéneos. Esto último por las desventajas que presentan los primeros debido a su baja estabilidad térmica, así como una difícil y costosa separación y recuperación del catalizador.¹⁰

⁴ KHARB, Rajeev; SHARMA, Prabodh C. y YAR, Mohammed S. Pharmacological significance of triazole scaffold. *J. Enz. Inhib. Med. Chem.* **2011**, 26, p. 1–21.

⁵ DHEER, Divya; SINGH, Virender y SHANKAR, Ravi. Medicinal attributes of 1, 2, 3-triazoles: Current developments. *Bioorg. Chem.* **2017**, 71, p. 30–54.

⁶ ZHANG, Bo. Comprehensive review on the anti-bacterial activity of 1,2,3-triazole hybrids. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 168, p. 357–372.

⁷ CHU, Xue Mei, *et al.* Triazole derivatives and their antiplasmodial and antimalarial activities. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, p. 168, 206–223.

⁸ DÍAZ DÍAZ, David, *et al.* Cicloadición 1,3-Dipolar de Azidas y Alquinos. I: Principales Aspectos Sintéticos. *An. Real Soc. Esp. Quím.* **2008**, 104, p. 173–180.

⁹ HEIN, Jason. E.; FOKIN, Valery V. Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition (CuAAC) and beyond: New Reactivity of Copper(I) Acetylides. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, p. 1302–1315.

¹⁰ MANDOLI, Alessandro. Recent advances in recoverable systems for the copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition reaction (CuAAC). *Molecules.* **2016**, 21, p. 1174.

En este contexto, los catalizadores heterogéneos están posicionándose mejor debido a su alta eficiencia y facilidad para ser recuperados y reutilizados puesto que no pierden su actividad catalítica, a la vez que evita la contaminación del producto deseado por la formación de subproductos. La inmovilización de metales en soportes poliméricos orgánicos o inorgánicos es uno de los métodos más eficientes que aumentan la reutilización de los heterocatalizadores. Los soportes sólidos más comunes incluyen la sílice, zeolitas, materiales magnéticos y polímeros. Dentro de los biopolímeros se encuentran el quitosano y la celulosa, los cuales son los más abundantes en la naturaleza.¹¹ El quitosano posee los dos grupos amino e hidroxilo libres lo que le permite coordinarse con diferentes iones metálicos y convertirse en un soporte polimérico atractivo para la inmovilización de diferentes metales de transición.^{12,13} La celulosa es un biopolímero usado ampliamente como soporte heterogéneo en numerosas reacciones para la síntesis de heterociclos.¹⁴ Al igual que el quitosano, la celulosa constituye un excelente esqueleto polimérico para la inmovilización de iones de cobre, así como otros metales de transición debido a la presencia de grupos hidroxilo.¹⁵

¹¹ ZARGAR, Vida; ASGHARI, Morteza y DASHTI, Amir. A review on chitin and chitosan polymers: structure, chemistry, solubility, derivatives, and applications. *ChemBioEng Rev.* **2015**, 2, p. 204–226.

¹² AHMED, Shakeel; AHMAD, Mudasir y IKRAM, Saiqa. Chitosan: a natural antimicrobial agent-a review. *J. Appl. Chem.* **2014**, 3, p. 493–503.

¹³ GUIBAL, E. Heterogeneous catalysis on chitosan-based materials: a review. *Progress in Polymer Science* **2005**, 30, p. 71–109.

¹⁴ KLEMM, Dieter, *et al.* Cellulose: fascinating biopolymer and sustainable raw material. *Angew. Chem.Int. Ed.* **2005**, 44, p. 3358–3393.

¹⁵ CIRTIU, Ciprian M.; DUNLOP-BRIERE, Alexandre F. y MOORES, Audrey. Cellulose nanocrystallites as an efficient support for nanoparticles of palladium: application for catalytic hydrogenation and Heck coupling under mild conditions. *Green Chem.* **2011**, 13, p. 288–291.

Conservando un diseño sintético bajo los preceptos de la química verde, se considera el uso del aceite esencial del clavo, conocido por sus propiedades biológicas como antimicrobiano y antioxidante, presumiblemente por la presencia de eugenol, como compuesto mayoritario.^{15,16,17} El eugenol es un compuesto fenólico con propiedades biológicas y químicas versátiles.^{18,19} En esta investigación el aceite esencial del clavo, así como el eugenol fueron usados para la semi-síntesis del O-propargil-eugenol.

De acuerdo con lo descrito anteriormente y en el contexto de nuestros esfuerzos por desarrollar rutas sintéticas simples, eficientes y ambientalmente benignas para la

¹⁶ NUÑEZ, L. y D'AQUINO M. Microbicide activity of clove essential oil (*Eugenia caryophyllata*). *Braz. J. Microbiol.* **2012**, 43, p.1255-1260.

¹⁷ KOUZNETSOV, Vladimir. V. Essential Oils as Chemical Reagents in Heterocyclic Synthesis. *Nat. Prod. Commun.* **2019**, 14, p. 91–96.

¹⁸ PRAMOD, Kannisery; ANSARI, Shahid H. y ALI, Javed. Eugenol: a natural compound with versatile pharmacological actions. *Nat. Prod. Commun.* **2010**, 5, p. 1999–2006.

¹⁹ NEJAD, Solmaz M.; ÖZGÜNEŞ, Hilal y BAŞARAN, Nursen. Pharmacological and toxicological properties of eugenol. *Turk. J. Pharm. Sci.* **2017**, 14, p. 201–206.

preparación de compuestos heterocíclicos bioactivos,^{20, 21, 22, 23, 24} en esta investigación se propuso el estudio sintético para la obtención de nuevos 4-(4-alil-2-metoxifenoximetil)-1*H*-1,2,3-triazoles 1-*N*-sustituidos que podrían ser de interés en la química medicinal. Su preparación se basó en los lineamientos de la química sostenible, e.g., uso de materiales renovables, heterocatalizadores biocompatibles y economía de átomos. Los productos deseados fueron preparados por medio de las reacciones de CuAAC entre *O*-propargil-eugenol y organoazidas tipo R-CH₂-N₃ en presencia de catalizadores de cobre soportados en celulosa o quitosano, previamente preparados y caracterizados (Esquema 1). Las organoazidas (RCH₂N₃) seleccionadas fueron preparadas por medio de las reacciones de sustitución nucleofílica entre la azida de sodio y respectivos haluros de alquilo o se obtuvieron *in situ* en la reacción de CuAAC.

²⁰ KOUZNETSOV, Vladimir V. Conexión de Biología y Química vía Síntesis Orgánica dirigida a la Diversidad molecular. *Rev. Acad. Colomb. Cienc. Ex. Fis. Nat.*, **2014**, 38 (Supl.), p. 129–141.

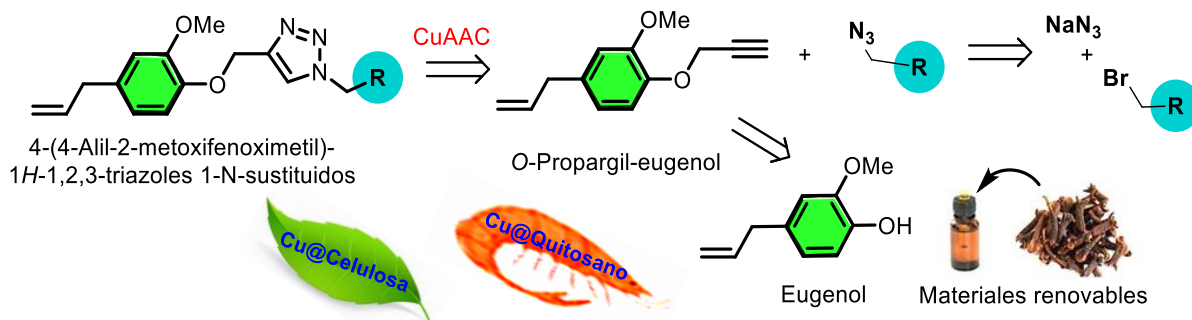
²¹ ORTIZ VILLAMIZAR, Marlyn C, *et al.* Study of Metal-Free and Palladium-Catalysed Synthesis of Benzochromenes Via Direct C-H Arylation Using Unactivated Aryl Benzyl Ethers Derived from Essential Oils as Raw Materials. *Org. Chem. Front.* **2017**, 4, p. 1736–1744.

²² ROSADO SOLANO, Doris. N., *et al.* Synthesis, Biological Evaluation and *in silico* Computational Studies of 7-Chloro-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)quinoline Derivatives. Search for new controlling agents against *Spodoptera frugiperda* (Lepidoptera: Noctuidae) larvae. *J. Agric. Food Chem.* **2019**, 67, p. 9210–9219.

²³ VARGAS MÉNDEZ, Leonor, *et al.* Bioactivity of semisynthetic eugenol derivatives against *Spodoptera frugiperda* (Lepidoptera: Noctuidae) larvae infesting maize in Colombia. *Saudi J. Biol. Sci.*, **2019**, 26, p. 1613–1620.

²⁴ PEÑARANDA GÓMEZ, Angélica, *et al.* One-pot diastereoselective synthesis of tetrahydroquinolines from star anise oil in choline chloride/zinc chloride eutectic mixture. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2019**, 7, p. 18630–18639.

Esquema 1. Estructura de nuevos 4-(4-alil-2-metoxifenoximetil)-1*H*-1,2,3-triazoles 1-*N*-sustituidos y su retro análisis sintético acorde con los principios de la química verde.



Este estudio permitirá la síntesis de nuevos productos con la capacidad de inhibir el crecimiento de bacterias patógenas y que sirva de modelo útil en la química medicinal parasitaria contribuyendo al desarrollo de nuevos agentes antibacterianos y de química heterocíclica sostenible.

Actualmente, nuestra sociedad enfrenta diversos problemas relacionados con el medio ambiente. El cambio climático es uno de los problemas que más estragos ha generado para el planeta tierra y las especies que lo habitan. Las industrias químicas y farmacéuticas, cuyas producciones están directamente dirigidas a mejorar la calidad de vida y la salud del hombre, son grandes contribuyentes al calentamiento global, incluso más que la industria automovilística. El uso de energía, incluida la calefacción, la ventilación y el aire acondicionado, en las instalaciones de fabricación de las empresas químicas y farmacéuticas produce grandes cantidades de emisiones de gases de efecto invernadero (se estimó que solo el sector farmacéutico emitió un total de 52 megatoneladas de dióxido de carbono durante 2015).²⁵

²⁵ THECONVERSATION, Big Pharma emits more greenhouse gases than the automotive industry. [Sitio web]. Lotfi Belkhir. [Actualizado: 27 de mayo de 2019]. [Consulta: 5 de

Por otra parte, las enfermedades infecciosas causadas por patógenos bacterianos y virales tienen un alto impacto socioeconómico por sus efectos negativos en la salud y bienestar de los humanos. Esto constituye un problema de salud pública por su alta frecuencia en países en vía de desarrollo y el costo económico que representa el tratamiento para los gobiernos.²⁶ El tratamiento para estas dolencias ha sido a través del desarrollo de antibióticos, los cuales han contribuido a una profunda reducción en la incidencia de enfermedades causadas por patógenos bacterianos. Sin embargo, la resistencia de las bacterias a los antibióticos ha traído como consecuencia la proliferación de bacterias multirresistentes, las cuales se propagan alrededor del mundo, convirtiéndolas en una amenaza global; para el 2015, se reportaron 700.000 muertes causadas por patógenos con resistencia a los fármacos antimicrobianos.²⁷

Hoy en día, es evidente que los problemas sociales y medioambientales son las consecuencias del uso insostenible de los recursos naturales. Entonces, el calentamiento global y la resistencia de las bacterias a los fármacos obligan a los químicos orgánicos a desarrollar formas más eficientes para fabricar productos farmacéuticos, minimizar (o idealmente eliminar) los desechos tóxicos y usar reactivos a partir de fuentes renovables de bajo costo en reacciones químicas prácticas, eficientes, seguras y benignas para el medio ambiente. Todo eso, con los conceptos de la química sostenible, es posible presentar el siguiente trabajo de investigación:

diciembre de 2020] Disponible en: <https://theconversation.com/big-pharma-emits-more-greenhouse-gases-than-the-automotive-industry-115285>.

²⁶ O'RYAN G., Miguel y FARFÁN U., Mauricio. Impacto de la investigación infectológica en la salud y el bienestar del ser humano. *Revista Médica Clínica Las Condes* **2014**, 25, p. 397–401.

²⁷ KAUFMANN, Stefan. H., *et al.* Host-directed therapies for bacterial and viral infections. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2018**, 17, p. 35–56.

1. Los catalizadores heterogéneos que permitan el reciclado y reutilización dado que comprenden una alta eficiencia y facilidad para ser recuperados sin perder su actividad catalítica a la vez que evitan la contaminación del producto deseado, empleando bio-soportes de origen natural como el quitosano y la celulosa.
2. La síntesis de nuevos 4-(4-alil-2-metoxifenoximetil)-1*H*-1,2,3-triazoles 1-*N*-sustituidos se realizó mediante la reacción de cicloadición [3+2] de Huisgen modificada, que a.) es catalizada por un metal económico (el cobre) soportado por biopolímeros abundantes, b.) tiene alta eficiencia de átomos y c.) es modulable en las condiciones de reacción amigables.
3. El empleo del aceite de clavo como bio-reactivo en la reacción de CuAAC de alta eficiencia atómica.
4. Los 4-(4-alil-2-metoxifenoximetil)-1*H*-1,2,3-triazoles 1-*N*-sustituidos como moléculas híbridas entre el fragmento de un metabolito fenólico (eugenol) y el esqueleto de 1,2,3-triazol que no está en la naturaleza.

En resumen, esta investigación química se ha centrado en la búsqueda de sustratos renovables y reactivos alternativos, benignos y biodegradable para generar nuevos 4-(4-alil-2-metoxifenoximetil)-1*H*-1,2,3-triazoles 1-*N*-sustituidos con potencial biológico. Por eso, el problema abordado en este proyecto es actual, importante y justificado.

2. ESTADO DEL ARTE

2.1 Aceite esencial de clavo y sus beneficios. El eugenol, sus usos y propiedades

Los aceites esenciales (AE) son mezclas muy variables y complejas de constituyentes volátiles que pertenecen casi exclusivamente a dos grupos distintos con diferentes orígenes biogenéticos; estos grupos corresponden a las moléculas terpénicas y aromáticas (C₆-arenos) denominadas fenilpropanoides. Estas mezclas han sido ampliamente utilizadas con aplicaciones bactericidas, viricidas, fungicidas,

antiparasitarias, insecticidas, medicinales y estéticas, especialmente en las industrias farmacéutica, sanitaria, cosmética, agrícola y alimentaria.²⁸ A pesar de las diversas aplicaciones biomédicas, los AE también podrían ser materiales adecuados para ser utilizados como agentes químicos adecuados. Al ser de naturaleza terpénica y / o fenólica con grupos funcionales adicionales, los constituyentes de los aceites esenciales aparecen como atractivos precursores renovables en la construcción de nuevas y diversas moléculas con novedosa diversidad estructural y esquelética de mayor valor agregado (propiedades fisicoquímicas, biológicas, farmacológicas, entre otras).²⁹

El aceite esencial de clavo se extrae del brote floral seco del árbol de clavo (*Syzygium aromaticum* o *Eugenia caryophyllata*) (Figura 1A y B) perteneciente a la familia *Myrtaceae*, la cual reside en ambientes principalmente tropicales. El árbol de clavo es un árbol de hoja perenne que tiene una altura entre 10-20 m, el cual florece dos veces al año.³⁰ Los botones florales inicialmente son de un color pálido que con el tiempo se vuelven verdes y después se tornan de color rojo o marrón oscuro. Los clavos se cosechan cuando el color cambia de verde a amarillo-rosa y sus tallos, hojas y botones sin abrir son las partes en donde se extrae principalmente el aceite esencial.³¹

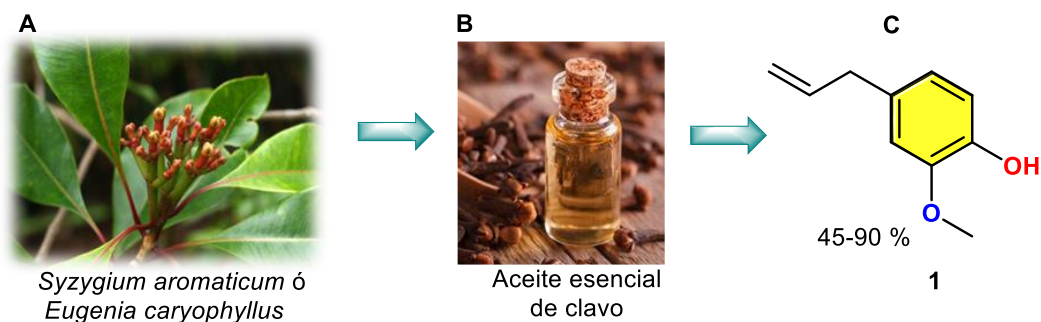
²⁸ RAUT, Jayant y KARUPPAYIL, Sankunny. A status review on the medicinal properties of essential oils. *Ind. Crops Prod.* **2014**, 62, p. 250-264.

²⁹ Kouznetsov, Vladimir V., *et al.* Rational Design of New Molecules of Biological Significance from Phenolic Constituents of Some Tropical Plants as Renewable Materials. *Chemistry and Pharmacology of Naturally Occurring Bioactive Compounds*, Brahmachari G. (Ed). CRC Press, Boca Raton, **2013**, p. 146–172.

³⁰ ALMA, M. Hakki, *et al.* Chemical Composition and Content of Essential Oil from the Bud of Cultivated Turkish Clove (*Syzygium Aromaticum* L.). *BioResources*, **2007**, 2, p. 265–269.

³¹ LÓPEZ MALO, A. y AGUILAR GONZÁLEZ, A. Extractos y Aceite Esencial Del Clavo de Olor (*Syzygium Aromaticum*) y Su Potencial Aplicación Como Agentes Antimicrobianos En Alimentos. *Temas Sel. Ing. Aliment.* **2013**, 2, p. 35–41.

Figura 1. Eugenol 1, compuesto mayoritario del aceite esencial de clavo.



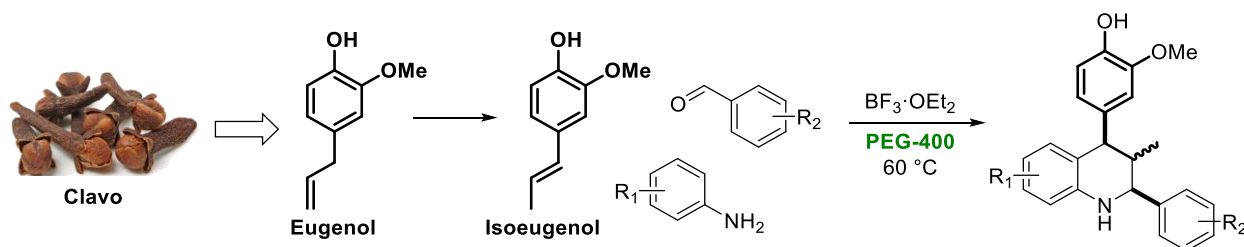
El clavo se originó en Indonesia y actualmente se cultiva en varios países como India, Turquía, Malasia, Sri Lanka, Madagascar, Tanzania, Brasil, entre otros. Se pueden encontrar concentraciones de hasta 18 % del aceite esencial en los capullos de clavo. El aceite de clavo representa una de las principales fuentes vegetales de compuestos fenólicos como flavonoides, ácidos hidroxibenzoicos, ácidos hidroxicinámicos y propensos de hidroxifenilo.³² El eugenol (Figura 1C) es el principal compuesto de este aceite, ya que comprende entre un 45 y 90 % de la composición total [35]. Otros compuestos presentes son el acetato de eugenol (15 %), β -cariofileno (5-12 %), α -humuleno (2.1 %) y algunos más volátiles que se encuentran en concentraciones más bajas son el β -pineno, limoneno, farnesol, benzaldehído, 2-heptanona y hexanoato de etilo.^{32,33} El eugenol también está presente en otras plantas (en menor cantidad) como las hojas de canela, hojas de tulsi, cúrcuma, pimienta, jengibre, orégano, tomillo, albahaca, laurel, la mejorana y la nuez moscada.³³

³² CORTÉS ROJAS, Diego F.; FERNANDES DE SOUZA, Claudia R. y PEREIRA OLIVEIRA, Wanderley. Clove (*Syzygium Aromaticum*): A Precious Spice. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* **2014**, 4, p. 90–96.

³³ KHALIL, Anees Ahmed, *et al.* Essential Oil Eugenol: Sources, Extraction Techniques and Nutraceutical Perspectives. *RSC Adv.* **2017**, 7, p. 32669–32681.

En cuanto al uso sintético del aceite de clavo, se puede mencionar que nuestro grupo, LQOBio, ha sido pionero en esta temática a nivel internacional; uno de los primeros ejemplos del uso de aceites como reactivos químicos es el uso del aceite esencial del clavo como precursor de la reacción imino Diels-Alder para la síntesis de tetrahidroquinolinas empleando el polietilenglicol 400 (PEG-400) como medio de reacción (Esquema 2).³⁴

Esquema 2. Síntesis de tetrahidroquinolinas bajo condiciones de química verde a partir del aceite esencial de clavo.



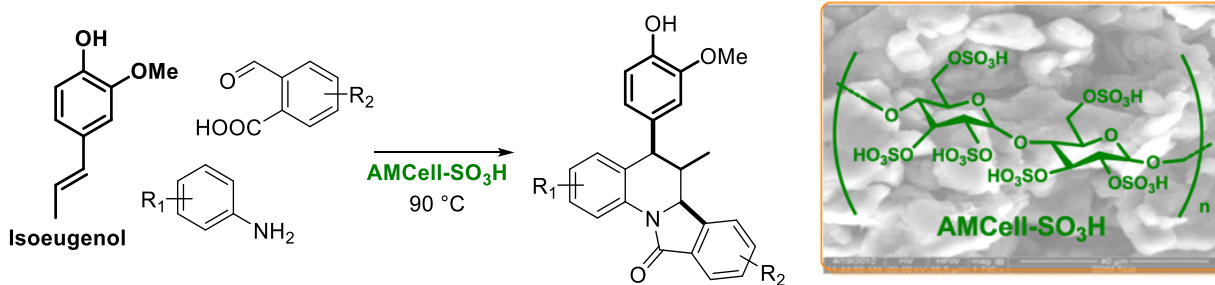
Algunos de estos derivados mostraron mayor índice de selectividad en comparación con la colchicina y la doxorubicina, compuestos de referencia que confirman su potencial en el tratamiento del cáncer.³⁵

³⁴ MERCHÁN ARENAS, Diego R.; ROJAS RUÍZ, Fernando. A. y KOUZNETSOV, Vladimir V. Highly diastereoselective synthesis of new heterolignan-like 6,7-methylenedioxy-tetrahydroquinolines using the clove bud essential oil as raw material. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 5, p. 1388–1391.

³⁵ MUÑOZ, Arturo, *et al.* Cytotoxic effects of new trans-2,4-diaryl-r-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines and their interaction with antitumoral drugs gemcitabine and paclitaxel on cellular lines of human breast cancer. *Chemico-Biol. Inter.* **2011**, 189, p. 215–221.

Este protocolo fue extendido a la síntesis de dihidroisindolo-quinolinonas a través de la reacción imino Diels-Alder empleando como catalizador el ácido sulfónico soportado en celulosa, desarrollando así un catalizador heterogéneo que conservó sus propiedades catalíticas tras 5 ciclos de reacción (Esquema 3).³⁶

Esquema 3. Síntesis de dihidroisindolo-quinolinonas empleando como catalizador heterogéneo un ácido soportado en celulosa.



Nuestro grupo también demostró que un simple tratamiento del isoeugenol con el formaldehído en metanol en las condiciones básicas dio un nuevo 2-metoxi-4-(5-metil-1,3-dioxan-4-il)fenol, que exhibió una potente actividad antioxidante que era aprox. 3 veces más potente que la vitamina E.³⁷

³⁶ MERCHÁN ARENAS, Diego R. y KOUZNETSOV, Vladimir V. Diastereoselective Synthesis of Dihydroisindolo[2,1-a]quinolin-11-ones by Solvent-Free AMCell-SO₃H-Catalyzed Imino Diels–Alder/Intramolecular Amide Cyclization Cascade Reactions. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, p. 5327–5333.

³⁷ MERCHAN ARENAS, Diego R., *et al.* Scavenger activity evaluation of the clove bud essential oil (*Eugenia caryophyllus*) and eugenol derivatives employing ABTS+• decolorization. *Scientia Pharm.* **2011**, 79, p. 779–791.

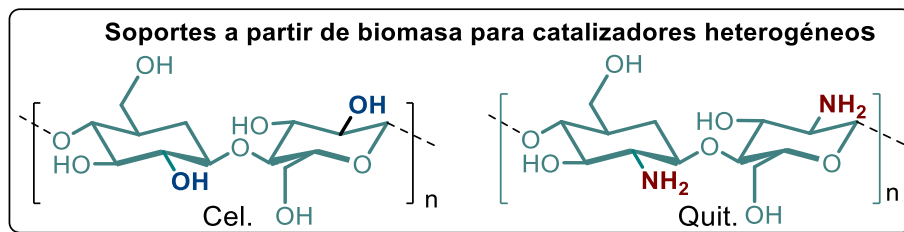
2.2 Catálisis heterogénea, Celulosa y Quitosano, biopolímeros más abundantes en la Tierra.

La catálisis juega un papel vital en la industria química al contribuir tanto a su éxito económico como a la sostenibilidad ambiental. Más del 75 % de todas las transformaciones químicas industriales emplean catalizadores en áreas tan diversas como polímeros, productos farmacéuticos, agroquímicos y petroquímicos. De hecho, el 90 % de los procesos desarrollados recientemente implican el uso de catalizadores.³⁸ El desarrollo de nuevas reacciones catalíticas es un área particularmente importante de la química verde. Además de ser más respetuosos con el medio ambiente, estos procesos también suelen ser más rentables. Cuando se trata del uso de los catalizadores heterogéneos, las apreciaciones del rol de catálisis se acentúan.³⁹ Las ventajas de los catalizadores heterogéneos mencionadas anteriormente llamaron nuestra atención. Entre una amplia gama de los soportes poliméricos orgánicos o inorgánicos para los catalizadores metálicos, la celulosa (Cel.) y el quitosano (Quit.) (Figura 2) fueron seleccionados para esta investigación.

³⁸ HAGEN, Jens. *Industrial Catalysis: A Practical Approach*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2006**, p. 1–14.

³⁹ MALLESHAM, Baithy; RAIKWAR, Deepak y SHEE, Debaprasad. The role of catalysis in green synthesis of chemicals for sustainable future. *Advanced Functional Solid Catalysts For Biomass Valorization*. **2020**, p. 1–37.

Figura 2. Estructuras químicas de la celulosa y quitosano.



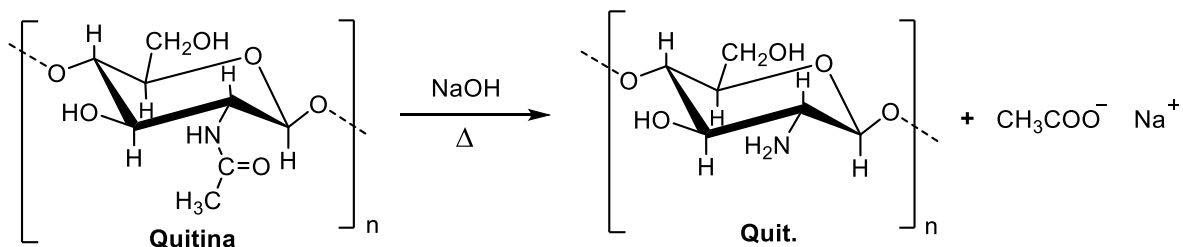
Ambos soportes son bio-polímeros no tóxicos y bio-degradables, exhiben una fuerte afinidad por los iones metálicos, por ej., cobre y últimamente se emplean en varios estudios como soportes en reacciones catalizadas por metales de transición, características que fueron tenidas en cuenta para postular estos sistemas catalíticos en las transformaciones contempladas en este proyecto de investigación. En general, se considera estos más idóneos para la preparación de catalizadores heterogéneos puesto que poseen una elevada porosidad y, por tanto, alta área superficial, para que la relación de área activa por unidad de volumen sea alta y la difusión de reactivos y productos a través de su estructura resulten favorecidos.⁴⁰

Químicamente, la celulosa consta de unidades de β-D-glucosa a través del enlace del enlace β-1,4-glicosídico, mientras que el quitosano está formado por unidades de D-glucosamina y en menor proporción de N-acetil-β-D-glucosamina unidas entre sí mediante enlaces β-(1-4). Se sabe también que la celulosa fue descubierta en 1838 por el químico francés Anselme Payen, que la aisló a partir de materia vegetal y determinó su fórmula química,¹⁴ mientras que el descubrimiento del quitosano se hizo más tarde (1859) por el fisiólogo francés Charles Rouget, quien logró obtenerlo a partir de la quitina (hidrólisis básica a altas temperaturas). En términos modernos, él hizo la reacción de

⁴⁰ ELSABEE, Maher Z.; MORSI, Rania y AL-SABAGH, A. M. Surface active properties of chitosan and its derivatives. *Colloids Surf. B.* **2009**, *74*, p. 1–16.

desacetilación de la quitina (Esquema 4). La desacetilación puede llevarse a cabo de diferentes maneras: por desacetilación heterogénea, homogénea o enzimática, las cuales básicamente consisten en convertir los grupos acetilo de la quitina en grupos amino.⁴¹

Esquema 4. Reacción de desacetilación de la quitina para generar el quitosano



El quitosano presenta grupos amino y grupos hidroxilo en su estructura, lo que permite la coordinación y quelación con iones metálicos, especialmente los metales de transición y de transición interna; a su vez, gracias a la presencia de estos grupos, el quitosano puede formar puentes de hidrógeno y enlaces covalentes, convirtiéndose en un polisacárido bastante estable térmicamente. Los grupos amino libres del quitosano se encuentran distribuidos regularmente y contienen aproximadamente un 8,7 % de nitrógeno; en presencia de ciertos ácidos, estos grupos amino pueden ser cargados positivamente, lo cual adquiere al quitosano el comportamiento de policación. En general, se sabe que las propiedades químicas del quitosano dependen mucho del grado de desacetilación como del tamaño de la cadena polimérica.⁴² Vale mencionar que el quitosano comercial producido por Sigma Aldrich (número CAS de peso molecular medio: 9012-76-4) tiene el

⁴¹ LÁREZ VELÁSQUEZ, Cristóbal. Quitina y quitosano: materiales del pasado para el presente y el futuro. *Avances en química*. **2006**, 1, p. 15–21.

⁴² CHAUHAN, Sandeep. Modification of Chitosan for Sorption of Metal Ions. *J. Chem. Pharm. Res.* **2015**, 7, p. 49–55.

grado > 75 % de desacetilación y una mayor solubilidad en agua del quitosano se consigue con el grado alrededor del 50 % de desacetilación.⁴³

El quitosano es insoluble en agua, bases y disolventes orgánicos, pero soluble en la mayoría de las soluciones de ácidos orgánicos cuando el pH de la solución es menor. Es decir, es soluble en soluciones ácidas débiles como el ácido acético, ácido fórmico, ácido cítrico y ácido tartárico, también en ácidos inorgánicos como el ácido clorhídrico y nítrico, pero no es soluble en ácido sulfúrico y fosfórico. Esta propiedad del quitosano se debe a que en solución ácida los grupos amino del polímero se protonan con los iones H_3O^+ de la solución convirtiéndose en policationes solubles impidiendo la formación de puentes de hidrógeno que se producen entre las aminas y los grupos carboxilos del monómero vecino.⁴⁴ El peso molecular del quitosano también desempeña un papel importante en la solubilidad, pues entre más larga sea la cadena del polímero más insoluble se volverá debido a una mayor posibilidad de formación de puentes de hidrógeno entre las distintas cadenas.⁴⁵

Los grupos amino del quitosano son fundamentales para la adsorción de metales de transición como los iones de cobre, paladio, etc. debido a sus propiedades quelantes, es por esto que el quitosano es usado en diversas aplicaciones como en el tratamiento de aguas para la remoción de metales pesados y surfactantes, en la recuperación de

⁴³ RINAUDO, Marguerite. Chitin and Chitosan: Properties and Applications. *J. Sci. Ind. Res.* **2004**, 63, p. 20–31.

⁴⁴ LI, Q. *et al.* Applications and properties of chitosan. *J. Bioact. Compat. Polymers.* **1992**, 7, p. 370–397.

⁴⁵ IBRAHIM, H. M. y EL-ZAIRY, E. M. R. Chitosan as a Biomaterial — Structure, Properties, and Electrospun Nanofibers. *Concepts, Compounds and the Alternatives of Antibacterial.* **2015**, p. 81–101.

metales preciosos de soluciones y eliminación de iones radiactivos, en la preservación de alimentos, en la protección y estimulación de crecimiento de plantas, en la inmovilización enzimática, como apósito para heridas, entre muchas más.^{13, 46, 47}

Por su casi inagotable fuente, bajo costo, estabilidad química, biocompatibilidad y biodegradabilidad, la celulosa constituye otro fascinante soporte catalizador, para las transformaciones químicas.¹⁴ De hecho, este polisacárido está altamente funcionalizado y constituye un excelente esqueleto polimérico para la inmovilización de iones de cobre, así como otros metales de transición debido a la presencia de grupos hidroxilo coordinadores en toda su estructura polimérica. Además, la celulosa se caracteriza por su hidrofobicidad, amplia capacidad de modificación química y alta superficie. Todas estas características estructurales hacen de la celulosa un interesante soporte biodegradable para los iones metálicos.^{15, 48}

2.3 Los 1,2,3-triazoles, heterociclos monocíclicos de cinco miembros: sus características estructurales y propiedades biológicas.

Los triazoles son heterociclos aromáticos monocíclicos de 5 miembros que contienen 3 átomos de nitrógeno y dos átomos de carbono, los cuales se encuentran en dos formas

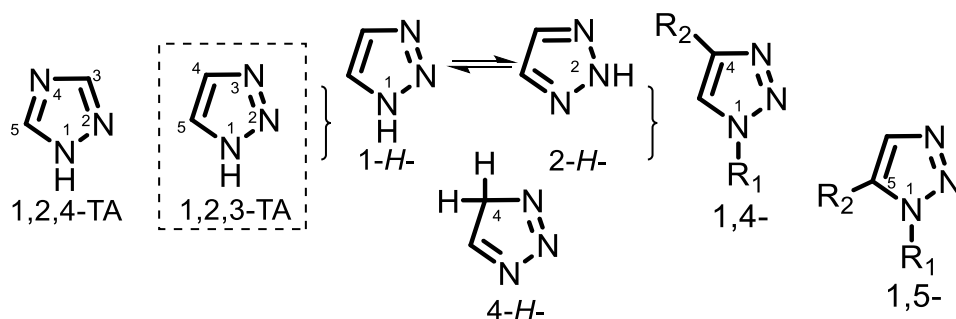
⁴⁶ ILNICKA, Anna; WALCZYK, Mariusz y LUKASZEWICZ, Jersy P. The Fungicidal Properties of the Carbon Materials Obtained from Chitin and Chitosan Promoted by Copper Salts. *Mater. Sci. Eng. C*. **2015**, 52, p. 31–36.

⁴⁷ LEE, Mengshan; CHEN, Bo-Yen y DEN, Walter. Chitosan as a natural polymer for heterogeneous catalysts support: a short review on its applications. *Appl. Sci.* **2015**, 5, p. 1272–1283.

⁴⁸ REDDY, K. Rajender, *et al.* Cellulose supported palladium (0) catalyst for Heck and Sonogashira coupling reactions. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, 252, p. 12–16.

isoméricas distintas como: 1,2,3-triazoles (TA) y 1,2,4-triazoles (TA). Los 1,2,3-TA se clasifican en tres subclases según la posición del protón NH. Los 1*H*- y 2*H*-1,2,3-TA están en equilibrio tanto en solución como en fase gaseosa y son de naturaleza aromática, mientras que el 1,2,3-4*H*-TA no es aromático.⁴⁹ Por consiguiente, al introducir los dos sustituyentes al anillo triazólico, se generan varios regioisómeros, por ej., - 1,2,3-TA 1,4- y 1,5-disustituidos, que son de interés especial en el presente proyecto (Figura 3).

Figura 3. Sistema de 1,2,3-TA: los tautómeros y los regioisómeros de TA disustituidos.



El 1,2,3-triazol es un heterociclo de nitrógeno insaturado, aromático, de cinco miembros, con exceso de enlaces π con un sistema de anillo de 6π electrones. Todos los átomos en los 1,2,3-triazoles tienen hibridación sp^2 y los 6 electrones π disponibles están deslocalizados alrededor del anillo, lo que es responsable de su carácter aromático.⁵⁰ Este heterociclo es un líquido incoloro, altamente soluble en agua, con un punto de fusión de 23-25 °C y punto de ebullición de 203 °C. En estado sólido existe como una mezcla 1:1 de tautómeros 1*H*- y 2*H*-.⁵⁰ Es químicamente inerte contra la oxidación, reducción e

⁴⁹ SOUZA, Rodrigo O. y MIRANDA, Leandro S. Strategies Towards the Synthesis of N2-Substituted 1, 2, 3-Triazoles. *An. Acad. Bras. Cienc.* **2019**, 91, p. 1–6.

⁵⁰ RAM, Vishnu Ji, *et al.* Chapter 5 - Five-Membered Heterocycles. *The Chemistry of Heterocycles*, Elsevier, **2019**, p.149–478.

hidrólisis tanto en condiciones ácidas como básicas, lo que lo hace un compuesto bastante estable.⁹ El 1,2,3-triazol es tanto una base débil ($pK_b = 1.17$) como un ácido débil ($pK_a = 9.4$) de fuerza comparable al fenol. Sus propiedades anfóteras se pueden deducir del examen de las estructuras mesoméricas o de resonancia.⁵¹ Su primera preparación se logró en 1910 calentando una solución alcohólica de ácido hidrazoico (HN_3) con una solución de acetona de acetileno a 100°C durante 70 h.⁵² Sin embargo, sus primeros derivados fueron sintetizados antes en 1893 a partir de la fenil azida y el dietil acetilencarboxilato de dietilo.⁹ Estos métodos no recibieron mucha atención hasta los años 70, cuando el Prof. Rolf Huisgen en los años 60 estudió en profundidad su síntesis usando alquinos y diferentes dipolos, incluyendo organoazidas, que luego acuñó con el término cicloadición 1,3-dipolar.⁵³ Sin embargo, los compuestos basados en triazoles han sido de gran interés en diferentes campos de la investigación como la ciencia de materiales, la química medicinal, química agrícola, farmacológica entre otras, debido a la amplia gama de actividades biológicas que exhiben, tales como actividades antimicrobiana, anticancerígena, antibacteriana, antiepiléptica, antifúngica, analgésica, antiinflamatoria, anestésica local, antipalúdica y antiviral.^{5, 6, 7, 54}

Terminando la descripción de los 1,2,3-triazoles, vale la pena mencionar que actualmente, hay varios 1*H*-1,2,3-triazoles en ensayos clínicos que pueden convertirse en nuevos fármacos en los próximos años (Figura 4). Entre estos agentes triazólicos se

⁵¹ WAMHOFF, H. I. 1,2,3-Triazoles and their benzo derivatives. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, **1984**, p. 669–732.

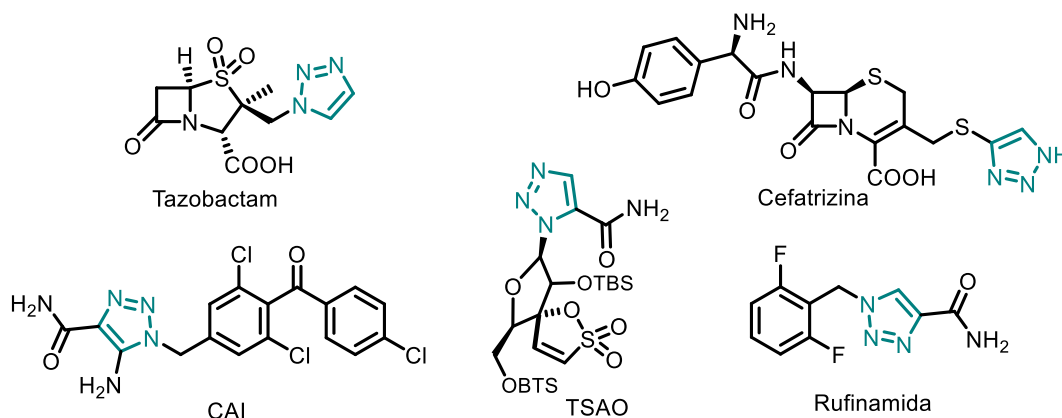
⁵² DIMROTH, Otto. Triazole and tetrazole from hydrazoic acid (Engl. Transl.). *Berichte Dtsch. Chem. Gesellschaft*. **1910**, *43*, p. 2899-2904.

⁵³ HUISGEN, Rolf. 1, 3-Dipolar cycloadditions. Past and future. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1963**, *2*, p. 565–598.

⁵⁴ DE CARVALHO DA SILVA, Fernando, *et al.* Biological Properties of 1*H*-1,2,3- and 2*H*-1,2,3-Triazoles. *Top. Heterocyclic Chem.* **2014**, *40*, p. 117–166.

encuentran los siguientes: tazobactam (antibiótico), cefatrizina (anticancerígeno), carboxiamidotriazol o CAI (anticanceroso) y *terc*-butildimetilsililspiroaminoxatioledióxido o TSAO (inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH). La rufinamida ha sido aprobada tanto en Europa como en Estados Unidos para el tratamiento del síndrome de Lennox-Gastaut (una encefalopatía epiléptica). Todo eso demuestra la significancia de este sistema heterocíclico y la actualidad de nuestra investigación.

Figura 4. Estructuras de los 1*H*-1,2,3-triazoles que están actualmente en ensayos clínicos y se usan en práctica (BTS - *terc*-butildimetilsililo).



Numerosos derivados del 1,2,3-triazol como híbridos moleculares triazólicos con múltiples usos, son ahora fácilmente asequibles gracias a las modificaciones catalíticas de la reacción de alquinos terminales y organoazidas (reacción de Huisgen) que forma parte de la filosofía de síntesis de la química clic (o click), cuyo contenido será discutido en la siguiente sección.

2.4 Cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen. Química clic (Click chemistry)

Después del reporte de Huisgen;⁵³ la reacción de cicloadición 1,3 dipolar térmica entre organoazidas y alquinos terminales fue usada ampliamente para sintetizar 1,2,3-triazoles, pero carecía de eficiencia, puesto que se obtiene la mezcla de regioisómeros de 1,2,3-

triazoles 1,4- y 1,5-disustituidos, al emplear altas temperaturas y tiempos de reacción largos (12-60 h) lo que limitó su practicidad (Esquema 5A).⁸

El vertiginoso desarrollo de la reacción de Huisgen regioselectiva comenzó en 2002, cuando dos equipos, el de Sharpless y Fokin⁵⁵ en EE.UU. y el de Meldal⁵⁶ en Dinamarca, informaron de forma simultánea e independientemente que, mediante la presencia de catalizadores de Cu(I) en la reacción de azidas y alquinos terminales, se obtenían 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos con alta regioselectividad y eficiencia, incluso a temperatura ambiente, con el aumento hasta 10^7 veces la velocidad de reacción (Esquema 5B). Además, las condiciones desarrolladas permitían realizar esta reacción de 1,3-cicloaddición tanto en disolventes próticos (como el agua) como apróticos.

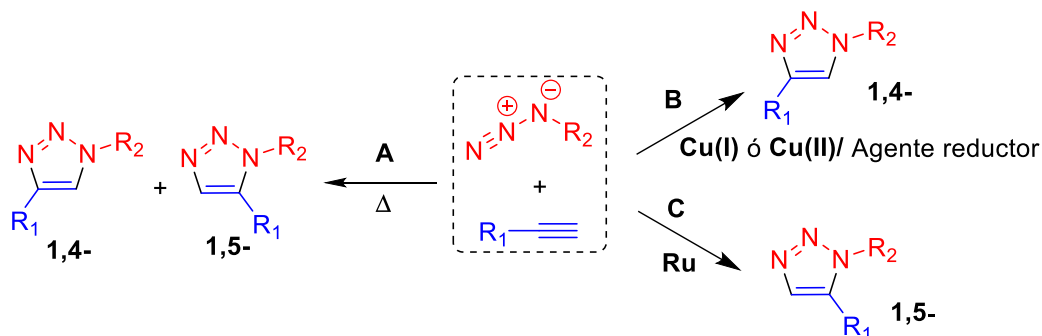
La reacción catalizada por cobre (CuAAC) se ha convertido en una de las reacciones más usadas para la generación de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos.^{8, 9, 10} Por otro lado, se ha reportado la síntesis de 1,2,3-triazoles 1,5-disustituidos selectivamente usando catalizadores de rutenio, $Cp^*RuCl(PPh_3)_2$ (Fokin, 2005); en esta reacción (Esquema 5C), sin embargo, no se han obtenido muchas aplicaciones hasta ahora.⁵⁷

⁵⁵ Rostovtsev, Vsevolod V., *et al.* A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, p. 2596–2599.

⁵⁶ TORNØE, Christian W.; CHRISTENSEN, Caspar y MELDAL, Morten. Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, p. 3057–3064.

⁵⁷ ZHANG, Li, *et al.* Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Alkynes and Organic Azides. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, p. 15998–15999.

Esquema 5. Cicloadición 1,3-dipolar de azidas y alquinos bajo **A)** condiciones térmicas, **B)** catalizada por Cu(I) ó Cu(II)/Agente reductor y **C)** catalizada por rutenio.



Meldal y colaboradores emplearon como catalizador el cobre monovalente (Cu⁺), por ej., CuI en la reacción CuAAC,⁵⁶ mientras que Sharpless, Fokin y colaboradores usaron el cobre divalente (Cu²⁺), principalmente, - el sulfato de cobre pentahidratado (CuSO₄·5H₂O) y ascorbato de sodio para generar *in situ* el catalizador, - sales de Cu(I) en esta reacción,⁵⁵ formando en ambos casos 1,2,3-triazoles 1,4-disustituídos selectivamente. El ascorbato de sodio es un reductor suave que funciona bien para la reducción de sales de Cu(II) a sales de Cu(I) y ha sido una muy buena alternativa para la preparación *in situ* de sales de Cu(I) en medios acuosos y a temperatura ambiente ya que forma 1,2,3-triazoles 1,4-disustituídos con muy buenos rendimientos, además de que las sales de Cu(II) son más económicas y un tanto más puras que las de Cu(I); generalmente la sal de Cu(II) que se usa es el sulfato de cobre pentahidratado.^{8, 9}

La cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen catalizada por cobre se ha introducido dentro de las reacciones de *química clic*,⁵⁸ concepto propuesto por Kolb, Finn y Sharpless en 2001⁵⁹ que ha revolucionado la ingeniería molecular, incluidas las aplicaciones en la química

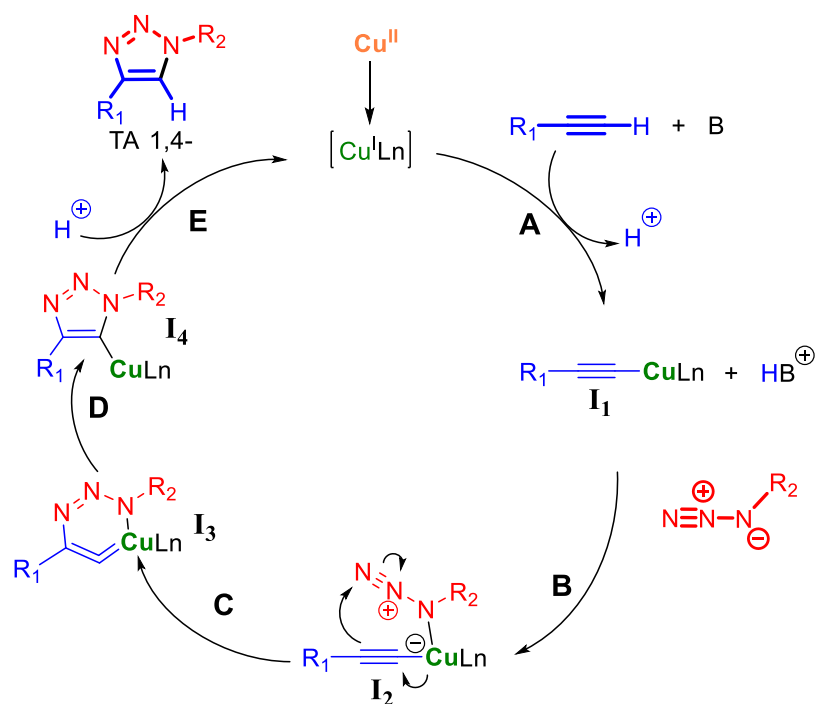
⁵⁸ KOLB, Hartmuth. C. y SHARPLESS, K. Barry. The growing impact of click chemistry on drug discovery. *Drug Discov. Today*. **2003**, 8, p. 1128–1137.

⁵⁹ KOLB, Hartmuth C.; FINN, M. G. y SHARPLESS, K. Barry. Click Chemistry : Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, p. 2004–2021.

orgánica y química medicinal, ciencia de polímeros y ciencia de materiales. El concepto describe un conjunto de reacciones que cumplen varios criterios como: producir altos rendimientos, ser altamente selectivas, regio- y estereo-específicas, condiciones de reacción simples, disolventes benignos, no necesitar mucho tratamiento para purificar, ser exotérmicas, tener alta eficiencia y amplio alcance, generar poco o ningún subproducto, generar productos estables, entre otros.^{58,59}

El mecanismo de la reacción CuAAC es muy complejo y todavía está en discusión; en el siguiente Esquema se presenta el mecanismo simplificado aceptado por muchos científicos (Esquema 6):

Esquema 6. Mecanismo simplificado para la reacción de AAC catalizada por iones de cobre.



El mecanismo de la reacción CuAAC comienza en la reducción de la sal de Cu(II) a Cu(I) (si es que el catalizador es una sal de Cu(II)) y seguidamente se produce la desprotonación del alquino terminal en medio acuoso o bien sea por una base que la produzca, formándose el acetiluro de cobre **I**₁ (Esquema 6, paso A); luego se produce la coordinación de la azida al átomo de cobre generando el complejo acetiluro de cobre-azida **I**₂ (paso B). Posteriormente, debido al acoplamiento con el cobre, la azida se activa y promueve el ataque nucleofílico del nitrógeno terminal al carbono del acetiluro conduciendo a un metalociclo **I**₃ (paso C) que luego, por procesos de contracción se convierte en triazolida de cobre (I) **I**₄ (paso D). Finalmente, tras un proceso de protonación, se libera el producto triazol 1,4-disustituido y se regenera el catalizador para iniciar un nuevo ciclo (paso E).^{58, 59, 60, 61}

Las primeras reacciones de CuAAC se realizaron en una fase homogénea y aunque los protocolos descritos por grupos garantizan la eficiencia del proceso, casi enseguida aparecieron las versiones de este tipo de reacciones en una fase heterogénea. En actualidad, se desarrollaron un sinnúmero de sistemas catalíticos heterogéneos para la síntesis “clic” de 1,2,3-triazoles mediante la inmovilización de los iones de cobre (I o II) sobre diferentes soportes sólidos como sílice, carbono, zeolita, alúmina, nanocompuestos magnéticos y polímeros sintéticos.^{10, 62, 63} No obstante, el continuo interés en consolidar

⁶⁰ KUANG, Gui-Chao, *et al.* Chelation-Assisted, Copper(II)-Acetate-Accelerated Azide-Alkyne Cycloaddition. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, p. 6540–6548.

⁶¹ WANG, Changlong, *et al.* Metal-catalyzed azide-alkyne “click” reactions: Mechanistic overview and recent trends. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, 316, p. 1–20.

⁶² DERVAUX, Bart y DU PREZ, Filip. E. Heterogeneous azide–alkyne click chemistry: towards metal-free end products. *Chem. Sc.* **2012**, 3, p. 959–966.

⁶³ AFLAK, Noura, *et al.* Sustainable Construction of Heterocyclic 1,2,3-Triazoles by Strict Click [3+2] Cycloaddition Reactions between Azides and Alkynes on Copper/Carbon in Water. *Front. Chem.* **2019**, 7, p. 1–13.

el concepto de la sostenibilidad de las reacciones “clic” ha llevado a la exploración de materias primas renovables y recursos más idóneos con el medio ambiente, como los polisacáridos naturales, - la celulosa y el quitosano (Figura 2), - los objetos del presente estudio.

En este contexto, últimamente, los estudios enfocados en la sostenibilidad de los procesos catalizados por iones de cobre inmovilizados en estos biopolímeros se han intensificado: es así, Baig y Varma utilizaron, por primera vez, iones de cobres soportados en el quitosano, Cu@quitosano para realizar las reacciones de CuAAC,⁶⁴ Bahsis *et al.* emplearon iones de cobres soportados en la celulosa, Cu@celulosa con el mismo propósito⁶⁵ y Desai y su equipo de colaboradores demostraron, por primera vez, que el sistema de las nanopartículas (NP) de yoduro cuproso soportadas en celulosa (CuI/NP@celulosa) es eficiente en la síntesis clic de los 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos mediante una reacción de tres componentes en un solo recipiente entre bromuros de alquilo, alquinos y azida de sodio en agua.⁶⁶ Cabe notar que ningún reporte menciona la preparación de los triazoles con fragmento eugenilo usando aceite de clavo, fuente natural renovable, como un reactivo químico.

⁶⁴ NASIR BAIG, R. B. y VARMA, Rajender. Copper on Chitosan: A Recyclable Heterogeneous Catalyst for Azide-Alkyne Cycloaddition Reactions in Water. *Green Chem.* **2013**, *15*, p. 1839–1843.

⁶⁵ BAHISIS, Lahoucine, *et al.* Cellulose-copper as bio-supported recyclable catalyst for the clickable azide-alkyne [3+2] cycloaddition reaction in water. *Inter. J. Biol. Macromol.* **2018**, *119*, p. 849–856.

⁶⁶ CHAVAN, Pramod. V., *et al.* Cellulose supported cuprous iodide nanoparticles (Cell-CuI NPs): a new heterogeneous and recyclable catalyst for the one pot synthesis of 1,4-disubstituted–1,2,3-triazoles in water. *RSC Adv.* **2014**, *4*, p. 42137–42146.

3 HIPÓTESIS

Al examinar la literatura científica reciente relacionada con el tipo de triazoles que se presentan en este proyecto, es pertinente resumir y destacar la importancia y la actualidad del desarrollo de los métodos sintéticos sostenibles para la obtención de nuevos híbridos triazólicos con posibles bioactividades, por lo tanto, en esta investigación se pretendió formular y dar respuesta a los siguientes interrogantes:

1. Basado en la química verde y unos de sus fundamentos que acentúan el uso de fuentes naturales renovables y la disminución del uso de los catalizadores metálicos, en este caso, aceite de clavo y metal (cobre) inmovilizado en polímeros provenientes de la biomasa, ¿Será posible introducir y transformar el aceite de clavo en nuevos heterociclos mediante las reacciones de CuAAC?
2. Teniendo en cuenta las ventajas de la catálisis heterogénea, ¿Será posible que los catalizadores seleccionados (Cu(II)@quitosano, Cu(I)@quitosano, Cu(II)@celulosa y Cu(I)@celulosa) sean eficientes en la síntesis de los heterociclos propuestos? ¿Y cuál catalizador resultará más eficiente?
3. En base a las propiedades biológicas de los 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos discutidas en la literatura científica, ¿Análogos triazólicos con fragmento eugenilo tendrán buenas propiedades antibacterianas como para ser usados en el desarrollo de nuevos agentes biológicos?

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Demostrar la utilidad práctica del eugenol, proveniente del aceite de clavo de frutos secos de clavo (*Eugenia caryophyllus*) en la obtención de nuevos compuestos 4-(4-alil-2-metoxifenoximetil)-1*H*-1,2,3-triazoles 1-*N*-sustituidos por medio de reacciones de CuAAC, acordes a los principios de la química verde, estableciendo nuevos protocolos que involucran el uso de los catalizadores de cobre inmovilizado en celulosa y quitosano.

4.2 Objetivos específicos

- Preparar los catalizadores de cobre soportados en Quitosano y Celulosa y probarlos en la reacción de cicloadición [3+2] azida/alquino.
- Sintetizar el *O*-propargil-eugenol **3** (4-alil-2-metoxi-1-(2-propin-1-iloxi)benceno) a partir del eugenol y el bromuro de propargilo **2** según protocolos descritos comparando este proceso para el eugenol **1** (comercial), así como preparar varias organoazidas tipo RCH₂-N₃ (i.e., (azidometil)benceno, etc.)
- Usar la reacción-modelo de Huisgen entre el *O*-propargil-eugenol **3** y el (azidometil)benceno **4a** en presencia de los catalizadores heterogéneos previamente preparados y establecer el mejor protocolo de síntesis para la obtención del 4-(4-alil-2-metoxifenoximetil)-1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol **5a**.
- Generar diferentes moléculas triazólicas híbridas **5b-d** a partir del *O*-propargil-eugenol **3** variando la naturaleza química de las organoazidas **4b-d** y empleando el sistema catalítico seleccionado.
- Caracterizar los compuestos obtenidos por métodos espectroscópicos (IR, RMN ¹H)

5 METODOLOGÍA

Todos los reactivos utilizados estaban disponibles en el laboratorio LQOBio, provenientes de las marcas Aldrich, Alfa Aesar y Merck. El control de las reacciones se realizó mediante cromatografía de capa fina (CCF) en láminas de aluminio recubiertas de gel de sílice de 0.25 mm de grosor de la marca Kieselgel 60 F₂₅₄ las cuales fueron reveladas por una fuente de luz UV de 254 nm y en Yodo metálico. La purificación y separación de los compuestos se realizó por medio de cromatografía en columna (CC) empleando gel de sílice como fase estacionaria de la marca Merck de 60 Mesh y como eluyentes se emplearon mezclas de acetato de etilo y éter de petróleo en proporciones apropiadas.

Para la medición de los puntos de fusión se empleó un fusiómetro Fisher-Johns. Los espectros infrarrojos (IR) de los compuestos se midieron en el equipo Nicolet iS50 FT-IR con módulo de reflectancia total atenuada (ATR), los rangos de los espectros estuvieron entre 4000-400 cm⁻¹. Los espectros de resonancia magnética nuclear RMN (¹H) fueron tomados en un espectrómetro Bruker Avance-400 usando CDCl₃ como disolvente. Los desplazamientos químicos (δ) de los espectros de resonancia se indican en ppm, las constantes de acoplamiento (*J*) se indican en Hz y las multiplicidades de las señales se determinan por s: singlete, d: doblete, t: triplete, q: cuartete, quin: quintuplete, m: multiplete, dd: doblete de dobletes, dt: doblete de tripletes, ddt: doblete de tripletes.

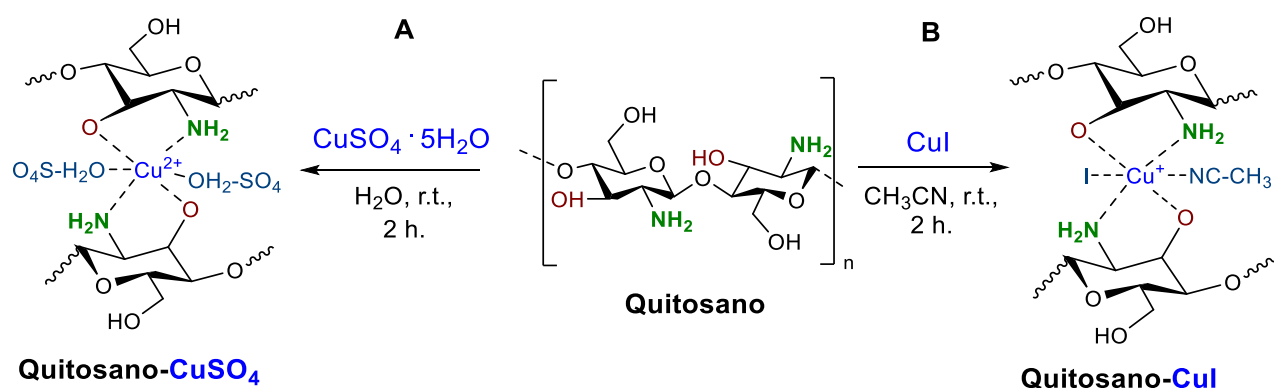
5.1 Síntesis de Quitosano@CuSO₄ y Quitosano@CuI.

Metodología general

En un balón de 50 mL con agitador magnético, se agregó 5 equivalentes de quitosano, 1 equivalente del CuSO₄·5H₂O o CuI, se agregó 20 mL de solvente (agua para el quitosano

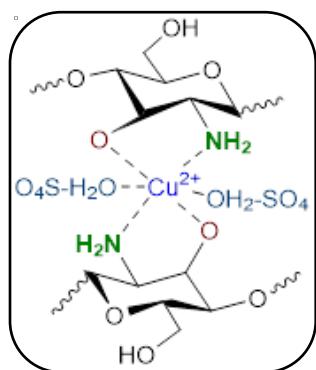
con $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ y acetonitrilo para el quitosano con CuI) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El catalizador se centrifugó a 5000 rpm por 5 min, se filtró y luego se secó al vacío a $50\text{ }^\circ\text{C}$ (Esquema 7).

Esquema 7. A. Síntesis del catalizador Quitosano@ CuSO_4 ; B. Síntesis del catalizador Quitosano@ CuI .



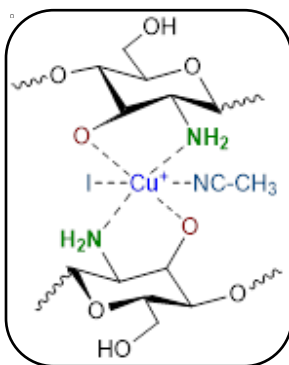
A continuación, se dan las características de los productos obtenidos:

Chitosano@ CuSO_4



Catalizador preparado de acuerdo a la metodología general a partir del quitosano (1 g) y el CuSO_4 (0.2 g) en agua (20 mL). Se obtuvieron 1,20 g de un sólido color turquesa (Chitosano@ CuSO_4); $\text{pf}_{\text{exp.}}: >300\text{ }^\circ\text{C}$. IR (ATR, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3358 $\nu(\text{O-H})$, 3288 $\nu(\text{N-H})$, 2875 $\nu(\text{C-H})$, 1644 $\nu(\text{C=O})$, 1570 $\nu(\text{N-H})$, 1410 $\nu(\text{C-N})$, 1023,53 $\nu(\text{C-O-C})$, 556 $\nu(\text{C-H})$.

Quitosano@CuI



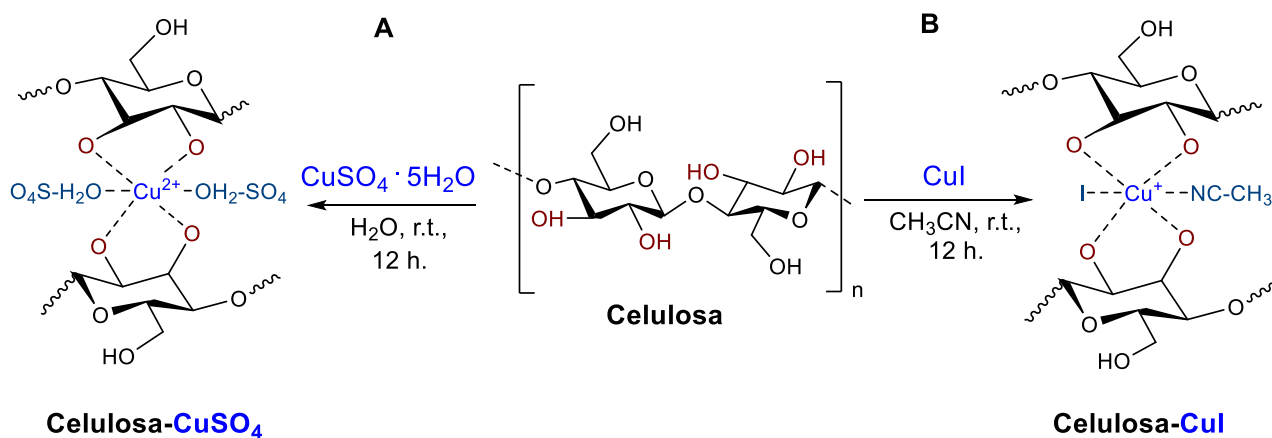
Catalizador preparado de acuerdo a la metodología general a partir del quitosano (3 g) y el CuI (0.6 g) en CH₃CN (20 mL). Se obtuvieron 3,20 g de un sólido color crema (Quitosano@CuI); $p_{\text{fexp.}} > 300$ °C. IR (ATR, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3354 $\nu(\text{O-H})$, 3287 $\nu(\text{N-H})$, 2877 $\nu(\text{C-H})$, 1648 $\nu(\text{C=O})$, 1578 $\nu(\text{N-H})$, 1426 $\nu(\text{C-N})$, 1024 $\nu(\text{C-O-C})$, 552 $\nu(\text{C-H})$.

5.2 Síntesis de Celulosa@CuSO₄ y Celulosa@CuI.

Metodología general

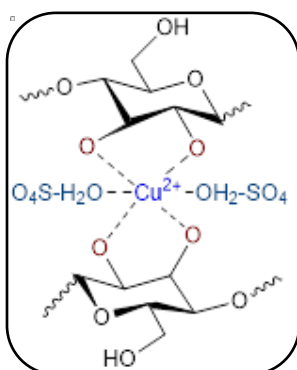
Se agregó a un balón de 50 mL con agitador magnético, 5 equivalentes de celulosa, 1 equivalente del CuSO₄·5H₂O o CuI, se agregó 20 mL de solvente (agua para la celulosa con CuSO₄·5H₂O y acetonitrilo para la celulosa con CuI) y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El catalizador se centrifugó a 5000 rpm por 5 min, se filtró y luego se secó al vacío a 50 °C (Esquema 8).

Esquema 8. A. Síntesis del catalizador Celulosa@CuSO₄; B. Síntesis del catalizador Celulosa@CuI.



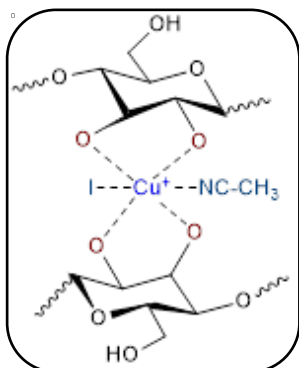
A continuación, se dan las características de los productos obtenidos:

Celulosa@CuSO₄



Catalizador preparado de acuerdo a la metodología general a partir de la celulosa (4 g) y el CuSO_4 (0.8 g) en agua (100 mL). Se obtuvieron 4,50 g de un sólido color blanco opaco (Celulosa@CuSO₄); $p_{\text{fexp.}} > 300$ °C. IR (ATR, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3333 $\nu(\text{O-H})$, 2895 $\nu(\text{C-H})$, 1629 $\nu(\text{C=O})$, 1026 $\nu(\text{C-O-C})$, 558 $\nu(\text{C-H})$.

Celulosa@CuI



Catalizador preparado de acuerdo a la metodología general a partir de la celulosa (2 g) y el CuI (0.4 g) en CH₃CN (100 mL). Se obtuvieron 2,30 g de un sólido color blanco (Celulosa@CuI); $p_{f_{exp.}}$: >300 °C. IR (ATR, ν_{max}/cm^{-1}): 3334 $\nu(O-H)$, 2891 $\nu(C-H)$, 1732 $\nu(C=O)$, 1023 $\nu(C-O-C)$, 557 $\nu(C-H)$.

5.3 Síntesis del precursor principal, 4-aliil-2-metoxi-1-(2-propin-1-iloxi)benceno.

Metodología general

Se agregó a un balón de 25 mL con agitador magnético, 1 mmol de eugenol **1** y se diluyó en 2 mL de DMF, seguidamente se adicionó 1 mmol de carbonato de potasio (K₂CO₃) como base, se colocó el balón de reacción en baño de hielo y se dejó en agitación por 10 min. Luego, se adicionó lentamente 1,2 mmol de bromuro de propargilo **2** y se dejó en agitación entre 18-24 h hasta temperatura ambiente. Se controló la reacción por cromatografía en capa fina (CCF).

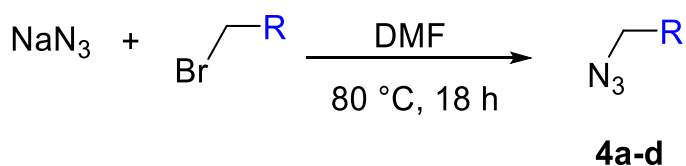
Una vez terminada la reacción, se filtró en columna corta lavando con diclorometano y se extrajo con diclorometano y salmuera. Se separó la fase orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄), se concentró el crudo a 45 °C primero para sacar el diclorometano y posteriormente, se aplicó vacío para eliminar el disolvente restante. La purificación del producto **3** se realizó mediante cromatografía en columna (CC) sobre gel de sílice utilizando como fase móvil una mezcla de éter de petróleo-acetato de etilo (4:1) (Esquema 9).

5.4 Síntesis de organoazidas tipo R-CH₂-N₃.

Metodología general

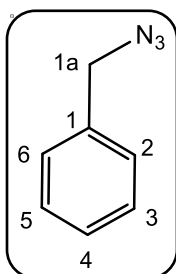
En un balón de 25 mL con agitador magnético, se agregó 3 mmol de azida de sodio (NaN₃) se disolvió en 5 mL de DMF y se agitó en un baño de aceite calentado a 80 °C por unos minutos. Luego se añadió 1 mmol del respectivo bromuro de alquilo (R-CH₂Br), se selló el sistema de reacción y se dejó en agitación por 18 h a una temperatura de 80 °C. Se realizó control de la reacción por cromatografía en capa fina (CCF) y una vez terminada la reacción, se filtró en columna corta haciendo lavados con diclorometano. Posteriormente, se hizo la extracción con diclorometano y salmuera, se recogió la fase orgánica y se añadió sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄), se filtró nuevamente en columna corta con celita lavando con diclorometano y luego se rotoevaporó el producto a 45 °C hasta evaporar todo el diclorometano, por último, se aplicó vacío suavemente hasta eliminar el disolvente restante. Los productos obtenidos **4a-d** se usó sin purificar (Esquema 10).

Esquema 10. Síntesis de las organoazidas **4a-d**.



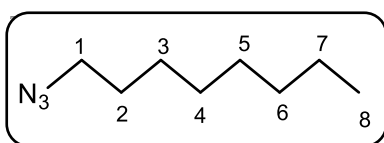
A continuación, se dan las características de los productos obtenidos:

(Azidometil)benceno (4a)



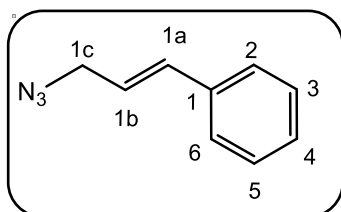
Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de azida de sodio (NaN_3) (293 mg, 3 mmol) y bromuro de bencilo (PhCH_2Br) (0.18 mL, 1 mmol) en DMF (5 mL). Se obtuvieron 164 mg de la (azidometil)benceno **4a**, un líquido incoloro con un rendimiento del 82 %; $R_f = 0.20$ (5:1 éter de petróleo-acetato de etilo); Fórmula condensada $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_3$ (133,15 g/mol); IR (ATR, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 2097 $\nu(\text{N}=\text{N}=\text{N})$; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 con 1% TMS, 400 MHz, δ ppm): 7,36 (m, 5H, H_{Ar}); 4,34 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ar}$ (1a)).

1-Azidooctano (4b)



Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de azida de sodio (NaN_3) (251 mg, 3 mmol) y 1-bromooctano ($\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_6\text{-CH}_2\text{-Br}$) (0.22 mL, 1 mmol) en DMF (5 mL). Se obtuvieron 152 mg de 1-azidooctano **4b**, un líquido amarillo claro con un rendimiento del 76 %; $R_f = 0.26$ (5:1 éter de petróleo-acetato de etilo); Fórmula condensada $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_3$ (155,25 g/mol); IR (ATR, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 2935-2850 $\nu(\text{C-H})$, 2099 $\nu(\text{N}=\text{N}=\text{N})$, 1254 $\nu(\text{C-N})$, 706 $\nu(\text{C-H})$; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 con 1% TMS, 400 MHz, δ ppm): 3,27 (t, 2H, $^3J = 7,0$ Hz, H-1); 1,61 (quin, 2H, $^3J = 14,5$ Hz, $^3J = 6,9$ Hz, H-2); 1,32 (m, 10H, H-3-7); 0,89 (t, 3H, $^3J = 6,9$ Hz, H-8).

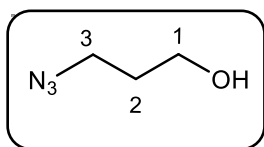
(3-Azidoprop-1-en-1-il)benceno (4c)



Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de azida de sodio (NaN_3) (245 mg, 3 mmol) y *trans*-(3-bromoprop-1-en-1-il)benceno ($\text{Ph-CH}=\text{CH-CH}_2\text{-Br}$) (248 mg, 1 mmol) en DMF (5 mL). Se obtuvieron 160 mg de (3-azidoprop-1-en-1-il)benceno **4c**, un líquido viscoso color café con un rendimiento del 80 %; $R_f = 0.23$ (4:1 éter de petróleo-acetato de etilo); Fórmula condensada $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3$ (159,19 g/mol); IR

(ATR, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3042 $\nu(\text{=C-H})$, 2910-2850 $\nu(\text{C-H})$, 2100 $\nu(\text{N=N=N})$, 1498-1447 $\nu(\text{C=C})$, 1246 $\nu(\text{C-N})$, 950 $\nu(\text{=C-H})$, 746-699 $\nu(\text{C-H})$; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 con 1% TMS, 400 MHz, δ ppm): 7,35 (m, 5H, 2-6- H_{Ar}); 6,67 (d, 1H, $^3J = 15,7$ Hz, H-1a); 6,26 (dt, 1H, $^3J = 15,7$ Hz, $^3J_{\text{alil}} = 6,6$ Hz, H-1b); 3,96 (dd, 2H, $^4J = 6,6$ Hz, $^4J = 0,8$ Hz, H-1c).

3-Azidopropan-1-ol (4d)



Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de azida de sodio (NaN_3) (386 mg, 3 mmol) y 3-bromopropan-1-ol ($\text{HO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Br}$) (275 mg, 1 mmol) en DMF (5 mL). Se obtuvieron 170 mg de 3-azidopropan-1-ol **4d**, un líquido amarillo un rendimiento del 85 %; $R_f = 0,26$ (4:1 éter de petróleo-acetato de etilo); Fórmula condensada $\text{C}_3\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$ (101,11g/mol); IR (ATR, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3394 $\nu(\text{O-H})$, 2930-2890 $\nu(\text{C-H})$, 2098 $\nu(\text{N=N=N})$, 1057 $\nu(\text{C-O})$, 650 $\nu(\text{C-H})$; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 con 1% TMS, 400 MHz, δ ppm): 3,74 (t, 2H, $^3J = 6,0$ Hz, H-1); 3,45 (t, 2H, $^3J = 6,6$ Hz, H-3); 2,22 (s, 1H, OH); 1,83 (quin, 2H, $^3J = 6,6$ Hz, $^3J = 6,3$ Hz, H-2).

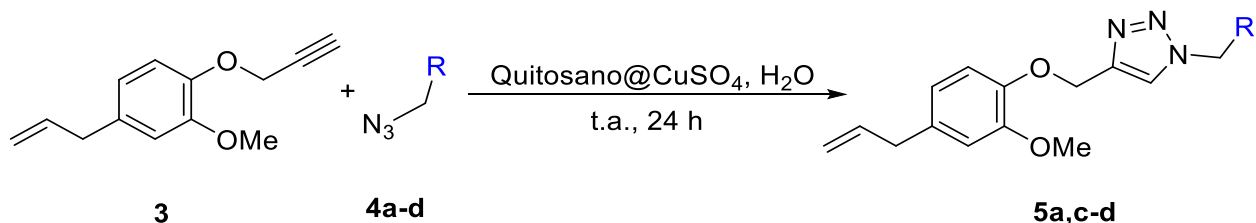
5.5 Síntesis de los 4-(4-alil-2-metoxifenoximetil)-1H-1,2,3-triazoles N-sustituidos con organoazidas

Metodología general

Se agregó a un balón de 25 mL con agitador magnético, 1 mmol de 4-alil-2-metoxi-1-(2-propin-1-iloxi)benceno **3** y se disolvió en 5 mL de H_2O , seguidamente se añadió 5 mg del catalizador Quitosano@ CuSO_4 y se dejó en agitación por unos minutos a temperatura ambiente. Luego se agregó 1 mmol de las respectivas organoazidas **4a-d**, se selló el sistema de reacción y se dejó en agitación a temperatura ambiente por 24 h. Se controló la reacción por cromatografía en capa fina (CCF), terminada la reacción se filtró en columna corta y se extrajo con acetato de etilo y salmuera, se separó la fase orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4), finalmente se concentró a vacío. El

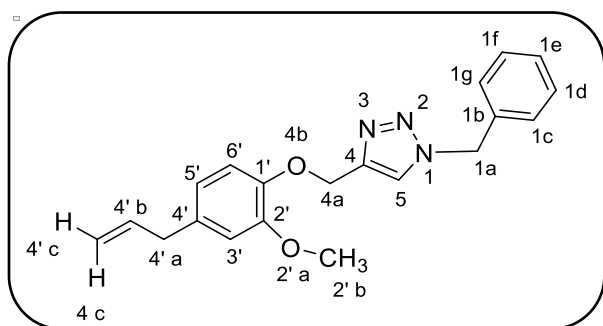
producto **5** se purificó según si fue necesario, por cromatografía en columna (CC) sobre gel de sílice (Esquema 11).

Esquema 11. Síntesis de los 4-(4-alil-2-metoxifenoximetil)-1*H*-1,2,3-triazoles *N*-sustituidos **5a,c-d**, a través de la reacción 1,3-dipolar de Huisgen, i.e., reacción de [3+2]-cicloadición azida/alquino catalizada por iones de cobre.



A continuación, se dan las características de los productos obtenidos:

4-(4-Alil-2-metoxifenoximetil)-1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol (**5a**)

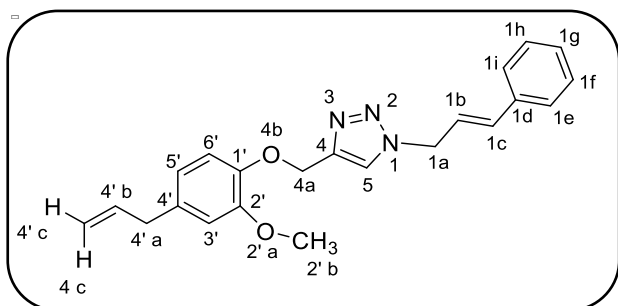


Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir del 4-alil-2-metoxi-1-(2-propin-1-iloxi)benceno **3** (121 mg, 1 mmol), Qitosano@CuSO₄ (5 mg) y (azidometil)benceno **4a** (79 mg, 1 mmol) en H₂O (5 mL). Se obtuvieron 124 mg de 4-(4-

alil-2-metoxifenoximetil)-1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol **5a**, un sólido rosáceo con un rendimiento del 62 % (no se necesitó purificar); $R_f = 0.40$ (3:1 éter de petróleo-acetato de etilo); p.f. = 75-78 °C; Fórmula condensada C₂₀H₂₁N₃O₂ (335,41 g/mol); ¹H-RMN (CDCl₃ con 1% TMS, 400 MHz, δ ppm): 7,57 (s, 1H, 5-H_{TzI}); 7,33 (m, 5H, H_{Bn}); 6,96 (d, 1H, ³J = 7,9 Hz, 6'-H_{Ar}); 6,72 (s, 1H, 3'-H_{Ar}); 6,69 (d, 1H, ³J = 7,9 Hz, 5'-H_{Ar}); 5,96 (ddt, 1H, ³J_{trans} = 16,8 Hz, ³J_{cis} = 10,1 Hz, ³J = 6,7 Hz, H-4'b); 5,52 (s, 2H, H-1a); 5,25 (s, 2H, H-4a); 5,10 (ddt, 1H, ³J_{trans} = 16,8 Hz, ²J_{gem} = 1,8 Hz, ⁴J_{alil} = 1,3 Hz, H-4c); 5,07 (ddt, 1H, ³J_{cis} = 10,1

Hz, $^2J_{gem} = 1,8$ Hz, $^4J_{alil} = 1,3$ Hz, H-4c'); 3,83 (s, 3H, H-2'b); 3,34 (d, 2H, $^3J = 6,7$ Hz, H-4'a).

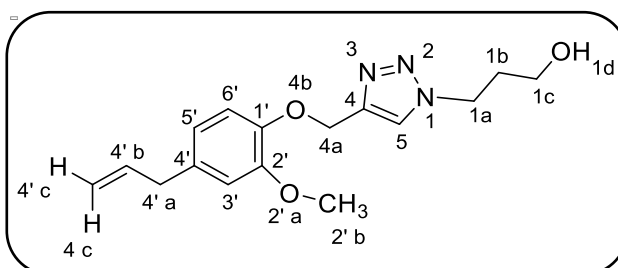
4-(4-Alil-2-metoxifenoximetil)-1-cinamil-1*H*-1,2,3-triazol (5c)



Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir del 4-alil-2-metoxi-1-(2-propin-1-iloxi)benceno **3** (112 mg, 1 mmol), Quitosano@CuSO₄ (5 mg) y (3-azidoprop-1-en-1-il)benceno **4c** (88 mg, 1 mmol) en H₂O (5 mL). Se obtuvieron 112 mg

de 4-(4-alil-2-metoxifenoximetil)-1-cinamil-1*H*-1,2,3-triazol **5c**, un sólido color crema con un rendimiento del 56 %; R_f = 0.33 (3:1 éter de petróleo-acetato de etilo); p.f. = 92-95 °C; Fórmula condensada C₂₂H₂₃N₃O₂ (361,44 g/mol); ¹H-RMN (CDCl₃ con 1% TMS, 400 MHz, δ ppm): 7,72 (s, 1H, 5-H_{TzI}); 7,35 (m, 5H, H_{Bn}); 6,99 (d, 1H, $^3J = 7,9$ Hz, 6'-H_{Ar}); 6,73 (s, 1H, 3'-H_{Ar}); 6,71 (d, 1H, $^3J = 7,9$ Hz, 5'-H_{Ar}); 6,67 (d, 1H, $^3J = 15,8$ Hz, H-1c); 6,35 (dt, 1H, $^3J = 15,8$ Hz, $^3J = 6,7$ Hz, H-1b) 5,96 (ddt, 1H, $^3J_{trans} = 16,8$ Hz, $^3J_{cis} = 10,1$ Hz, $^3J = 6,7$ Hz, H-4'b); 5,29 (s, 2H, H-4a); 5,14 (dd, 2H, $^3J = 6,7$ Hz, $^4J = 1,3$ Hz, H-1a); 5,11 (ddt, 1H, $^3J_{trans} = 16,8$ Hz, $^2J_{gem} = 1,8$ Hz, $^4J_{alil} = 1,3$ Hz, H-4c); 5,07 (ddt, 1H, $^3J_{cis} = 10,1$ Hz, $^2J_{gem} = 1,8$ Hz, $^4J_{alil} = 1,3$ Hz, H-4c'); 3,85 (s, 3H, H-2'b); 3,34 (d, 2H, $^3J = 6,7$ Hz, H-4'a).

3-(4-(4-Alil-2-metoxifenoximetil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propan-1-ol (5d)



Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir del 4-alil-2-metoxi-1-(2-propin-1-iloxi)benceno **3** (133 mg, 1 mmol), Quitosano@CuSO₄ (5 mg) y 3-azidopropan-1-ol **4d** (67 mg, 1 mmol) en

H₂O (5 mL). Se obtuvieron 62 mg de 3-(4-(4-alil-2-metoxifenoximetil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propan-1-ol **5d**, un líquido viscoso color café con un rendimiento del 31 %; R_f = 0.50

(acetato de etilo); Fórmula condensada $C_{16}H_{21}N_3O_3$ (303,36 g/mol); 1H -RMN (CD Cl_3 con 1% TMS, 400 MHz, δ ppm): 7,69 (s, 1H, 5- H_{TzI}); 6,96 (d, 1H, $^3J = 8,1$ Hz, 6'- H_{Ar}); 6,73 (s, 1H, 3'- H_{Ar}); 6,71 (d, 1H, $^3J = 8,1$ Hz, 5'- H_{Ar}); 5,96 (ddt, 1H, $^3J_{trans} = 16,8$ Hz, $^3J_{cis} = 10,1$ Hz, $^3J = 6,7$ Hz, H-4'b); 5,25 (s, 2H, H-4a); 5,09 (ddt, 1H, $^3J_{trans} = 16,8$ Hz, $^2J_{gem} = 1,8$ Hz, $^4J_{alil} = 1,3$ Hz, H-4c); 5,06 (ddt, 1H, $^3J_{cis} = 10,1$ Hz, $^2J_{gem} = 1,8$ Hz, $^4J_{alil} = 1,3$ Hz, H-4c'); 4,51 (t, 2H, $^3J = 6,8$ Hz, H-1c); 3,86 (s, 3H, H-2'b); 3,63 (t, 2H, $^3J = 5,8$ Hz, H-1a); 3,34 (d, 2H, $^3J = 6,7$ Hz, H-4'a); 2,60 (s, 1H, OH (1d)); 2,12 (quin, 2H, $^3J = 6,7$ Hz, $^3J = 6,4$ Hz, 1H-b).

6 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los nuevos 4-(4-alil-2-metoxifenoximetil)-1*H*-1,2,3-triazoles *N*-sustituídos **5a,c-d** fueron sintetizados a partir del 4-alil-2-metoxi-1-(2-propin-1-iloxi)benceno **3**, un derivado del fenol natural, eugenol, y las organoazidas: el (azidometil)benceno **4a**, el (3-azidoprop-1-en-1-il)benceno **4c** y el 3-azidopropan-1-ol **4d**, mediante la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen, utilizando catalizadores de cobre soportados por los biopolímeros celulosa y quitosano. El 1-azidooctano **4b**, planeado usar en la investigación, no reaccionó en la reacción de cicloadición.

La primera etapa de este trabajo consistió en la preparación de estos catalizadores heterogéneos, en la segunda etapa se realizó la síntesis del precursor 4-alil-2-metoxi-1-(2-propin-1-iloxi)benceno **3**, la siguiente etapa es la síntesis de las organoazidas **4a,c-d** y luego se estudiaron las mejores condiciones de reacción para la síntesis de 4-(4-alil-2-metoxifenoximetil)-1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol **5a** empleando **3** y **4a**.

Finalmente, en la última etapa se realizó la síntesis de los nuevos 4-(4-alil-2-metoxifenoximetil)-1*H*-1,2,3-triazoles *N*-sustituídos con las mejores condiciones de reacción. Se discutirán cada una de estas etapas, así como los espectros obtenidos mediante caracterización por espectroscopía infrarroja (IR) y resonancia magnética nuclear (RMN).

6.1 Síntesis y caracterización de los catalizadores heterogéneos.

Los catalizadores fueron preparados siguiendo las condiciones reportadas en los artículos Baig y Varma (2013, p. 6) y Bahsis et al. (2018, p. 7).^{64,65} Como se observa en la Tabla 1, la síntesis de los catalizadores se realizó a temperatura ambiente y el tiempo de reacción en los catalizadores de cobre soportados en quitosano fue de 2 h mientras que los catalizadores de cobre soportados en celulosa fueron de 12 horas. Para la preparación de los catalizadores de Cu^{2+} , Quitosano@CuSO₄ y Celulosa@CuSO₄, se utilizó agua como solvente debido a la solubilidad del sulfato de cobre (II) y en la obtención de los catalizadores de Cu^+ , Quitosano@CuI y Celulosa@CuI, se empleó CH₃CN como solvente por la solubilidad del yoduro de cobre (I) en acetonitrilo. En la Tabla 1 se muestran la cantidad en masa recuperada de cada catalizador.

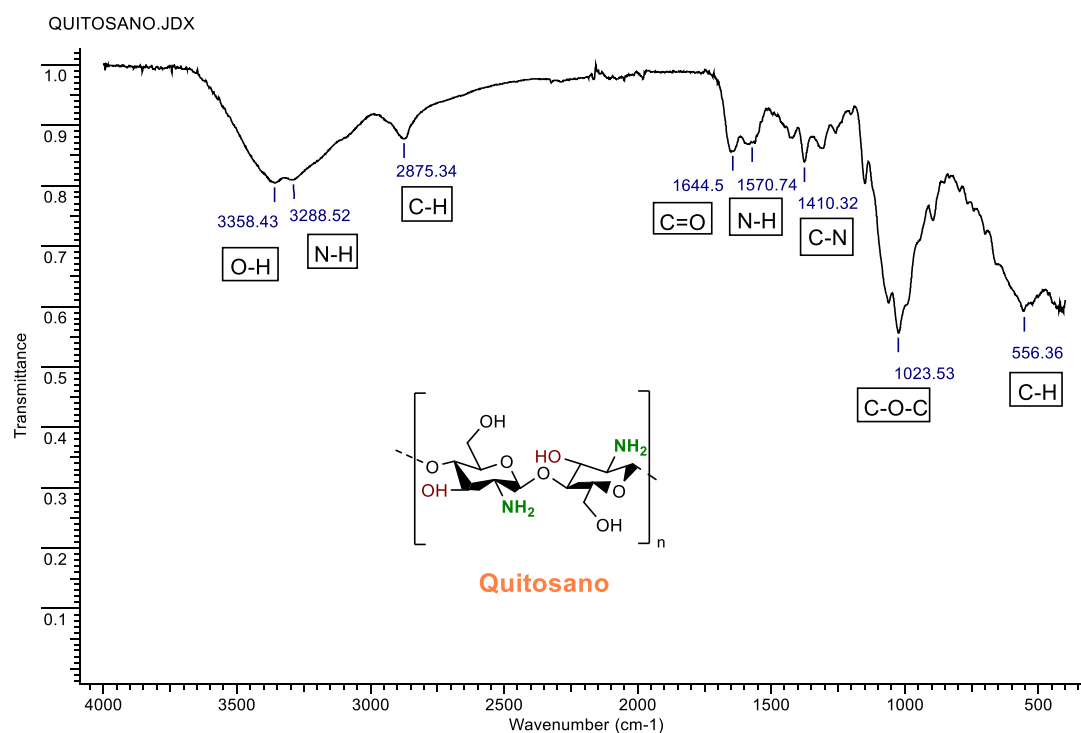
Tabla 1. Experimentos realizados de la síntesis de los catalizadores heterogéneos.

Catalizador	Cantidad (g)	Solvente	Volumen (mL)	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	% Masa
Quitosano@CuSO ₄	1,20	H ₂ O	20	t.a	2	96
Quitosano@CuI	3,20	CH ₃ CN	20	t.a	2	91
Celulosa@CuI	2,30	CH ₃ CN	100	t.a	12	92
Celulosa@CuSO ₄	4,50	H ₂ O	100	t.a	12	85

Para poder caracterizar los materiales preparados, recurrimos al estudio comparativo de la espectroscopia de Infrarrojo (IR). En las Figuras 5-7 se puede observar los espectros IR de los catalizadores quitosano, quitosano@CuI y quitosano@CuSO₄, respectivamente. En el espectro IR del Quitosano (Figura 5) se puede notar la superposición de dos bandas en las regiones 3358 cm⁻¹ y 3288 cm⁻¹ correspondientes a los grupos N-H y O-H del polímero Quitosano, en la región 2875 cm⁻¹ hay una banda de estiramiento que corresponde al grupo C-H y otras bandas en las regiones 1644 cm⁻¹ correspondiente al estiramiento C=O, flexión de N-H en 1570 cm⁻¹ y estiramiento C-N en

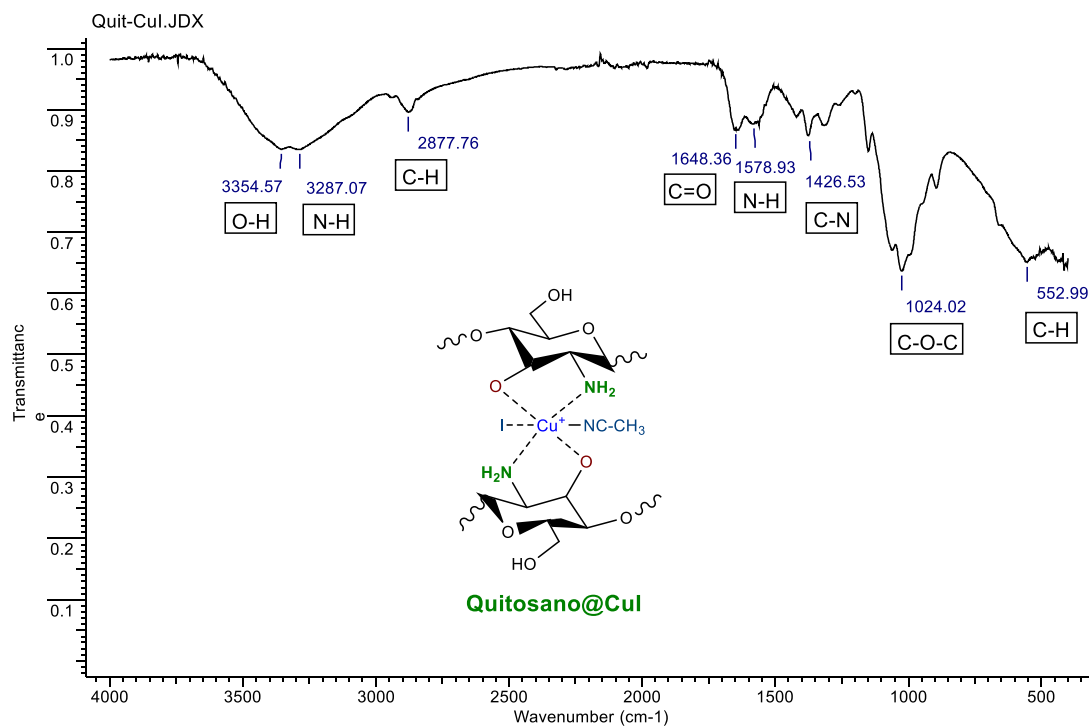
1410 cm^{-1} . Las bandas presentes en 1023 cm^{-1} y 556 cm^{-1} se atribuyen a los grupos C-O-C y C-H, respectivamente del quitosano.

Figura 5. Espectro IR del quitosano.



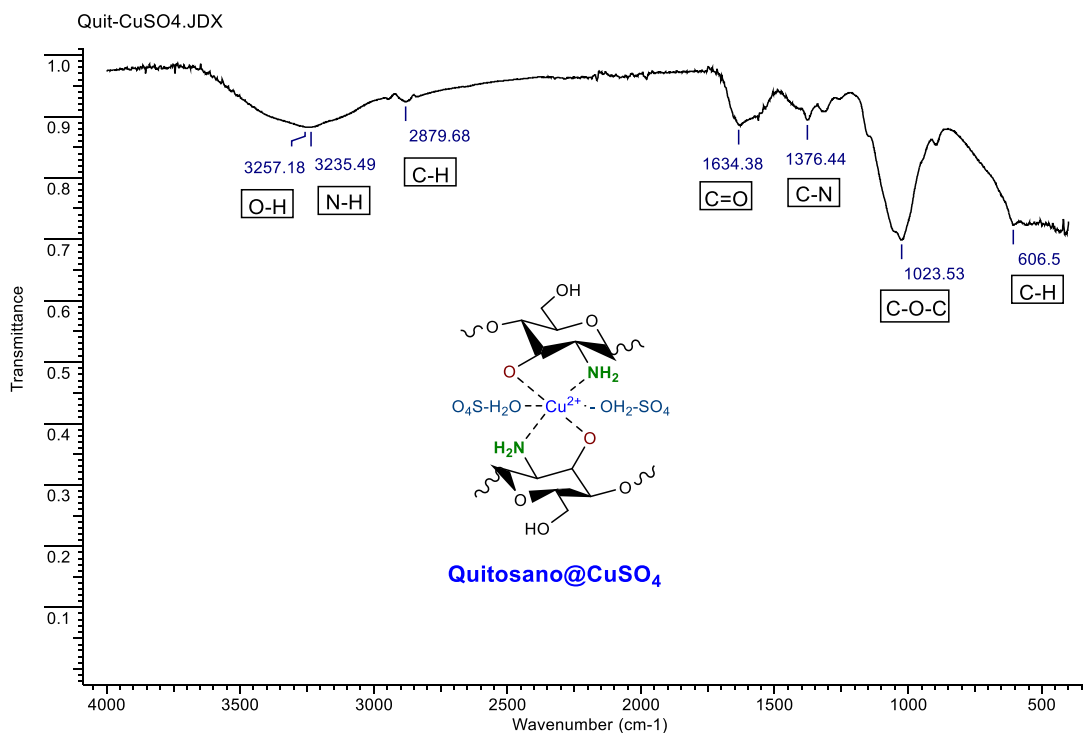
En el espectro IR del catalizador Quitosano@CuI preparado en nuestra investigación (Figura 6) se pueden observar bandas de absorción muy parecidas a las del Quitosano (ver, Figura 5) lo que demuestra que el proceso de coordinación del ion Cu^+ con los grupos funcionales principales de soporte no fue muy efectivo lo que refleja un rendimiento relativamente bajo en la preparación del catalizador Quitosano@CuI.

Figura 6. Espectro IR de quitosano@CuI.



En contraste, el espectro IR del catalizador quitosano@CuSO₄ (Figura 7) puede notarse una disminución en la intensidad de las bandas 3257 cm⁻¹ y 3235 cm⁻¹ lo que indica la coordinación eficiente entre el ion Cu²⁺ del catalizador (soporte) con los grupos O-H y N-H del quitosano.

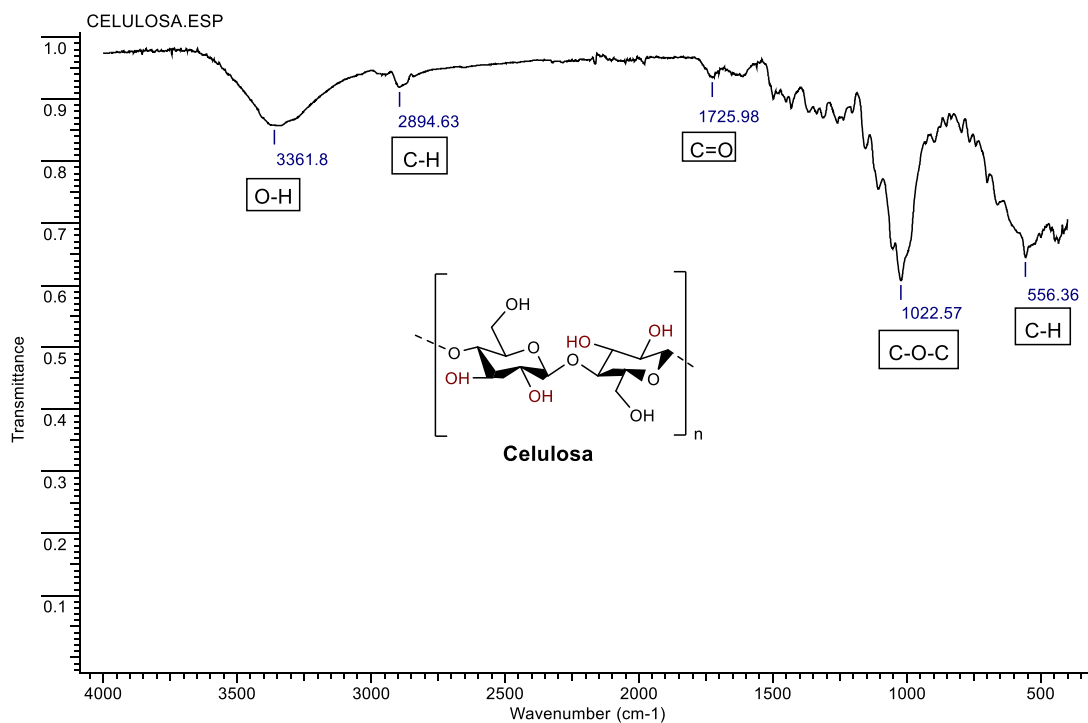
Figura 7. Espectro IR de quitosano@CuSO₄.



En el caso de la celulosa, el mismo estudio mostró los siguientes resultados, los cuales fueron obtenidos observando los espectros IR de los catalizadores celulosa, celulosa@CuI y celulosa@CuSO₄ (Figuras 8, 9 y 10).

El espectro de la celulosa (Figura 8) muestra una banda en 3361 cm⁻¹ correspondiente al estiramiento de los grupos O-H de la celulosa, otra señal en 2894 debido al estiramiento de los enlaces C-H, el pico en 1725 cm⁻¹ se asocia al estiramiento del grupo C=O, la banda que aparece en 1022 cm⁻¹ corresponde a los enlaces C-O-C y en 556 cm⁻¹ se observa la señal de flexión del grupo C-H.

Figura 8. Espectro IR de celulosa.



Según la literatura, la comparación de los espectros FT-IR antes y después de la inmovilización de iones de cobre en la “columna vertebral” de la celulosa, es posible confirmar que el mecanismo de inmovilización se debe a la coordinación de los iones de cobre con los grupos hidroxilo (-OH) de la celulosa.⁶⁵

Sin embargo, en nuestro caso, las bandas correspondientes de la celulosa en los catalizadores celulosa@CuI (Figura 9) y celulosa@CuSO₄ (Figura 10) con respecto a las señales IR de la misma celulosa no difieren tanto, las intensidades son muy similares por lo que se puede decir que probablemente no se logró la inmovilización efectiva, lo que se refleja en su eficiencia catalítica en la reacción de Huisgen.

Figura 9. Espectro IR de celulosa@CuI.

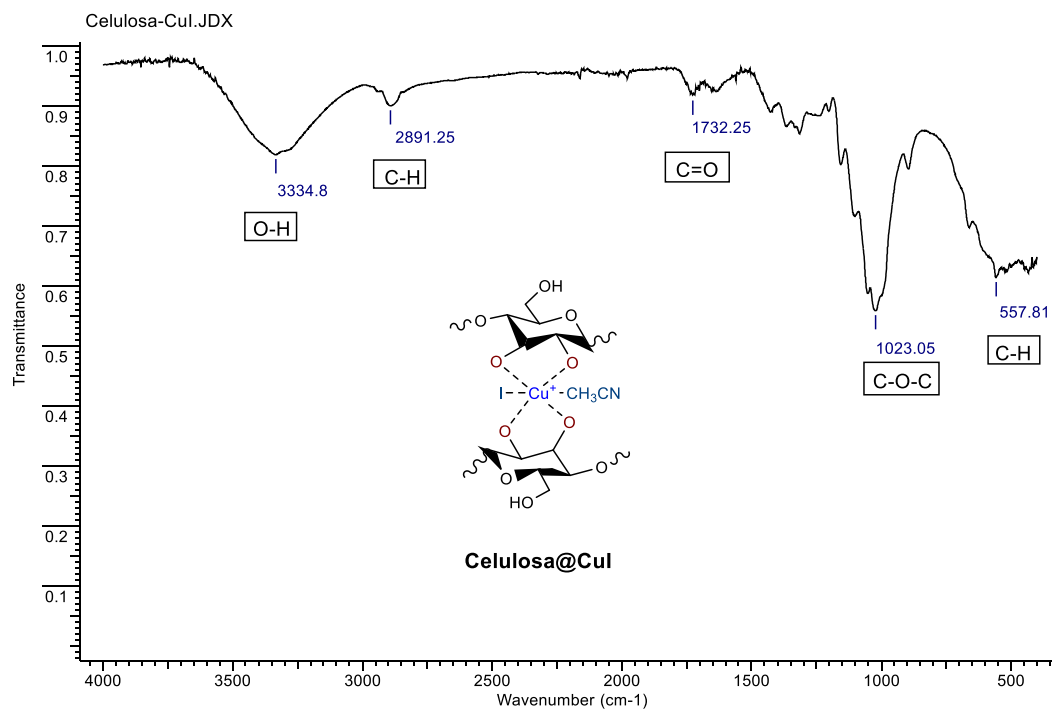
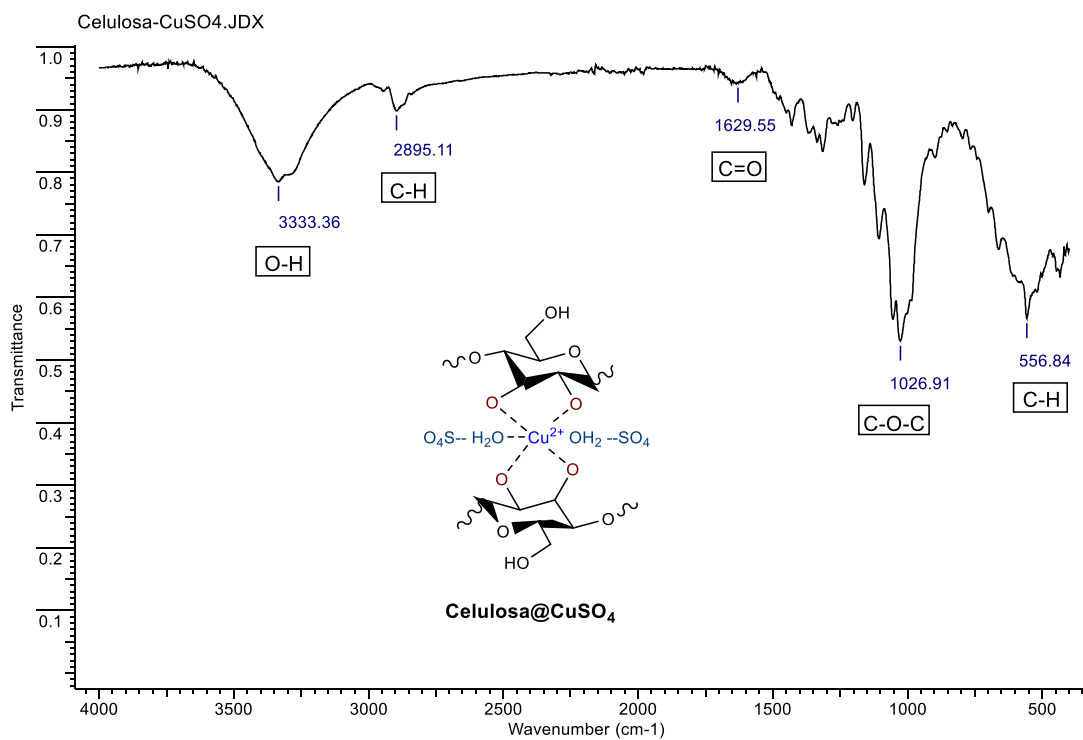


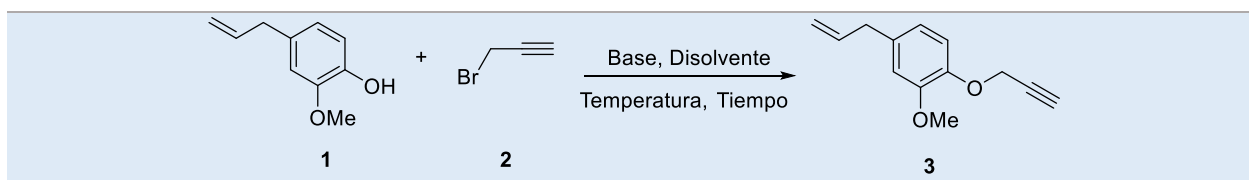
Figura 10. Espectro IR de celulosa@CuSO₄.



6.2 Síntesis y caracterización del 4-alil-2-metoxi-1-(2-propin-1-ilo)benzeno **3**

La síntesis del 4-alil-2-metoxi-1-(2-propin-1-ilo) benzeno **3** se realizó siguiendo el protocolo descrito por Irfan et al. (2015, p. 248),⁶⁷ a partir del eugenol **1** y el bromuro de propargilo **2**. En la reacción se emplearon dos bases diferentes, el carbonato de potasio K_2CO_3 y el carbonato de cesio Cs_2CO_3 . Estas bases reaccionan con el grupo OH del eugenol y mediante sustitución nucleofílica bimolecular S_N2 se crea el enlace O-propargilo formando así el producto **3**. Se propuso probar en la reacción la base de carbonato de cesio Cs_2CO_3 debido a que este tiene una mayor solubilidad en disolventes apróticos como el DMF lo que aumenta la reactividad produciendo mejores rendimientos en el producto.⁶⁸ Como se observa en la Tabla 2, se obtuvo un rendimiento del 73% de **3** utilizando como base el K_2CO_3 y un 80% utilizando el Cs_2CO_3 como base.

Tabla 2. Experimentos realizados de la síntesis del 4-alil-2-metoxi-1-(2-propin-1-ilo)benzeno **3**.



Exp.	Base	Equiv.	Disolvente	Volumen (mL)	Temperatura °C	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	K_2CO_3	1	DMF	2	0-t.a	24	73
2	Cs_2CO_3	1	DMF	5	0-t.a	24	80

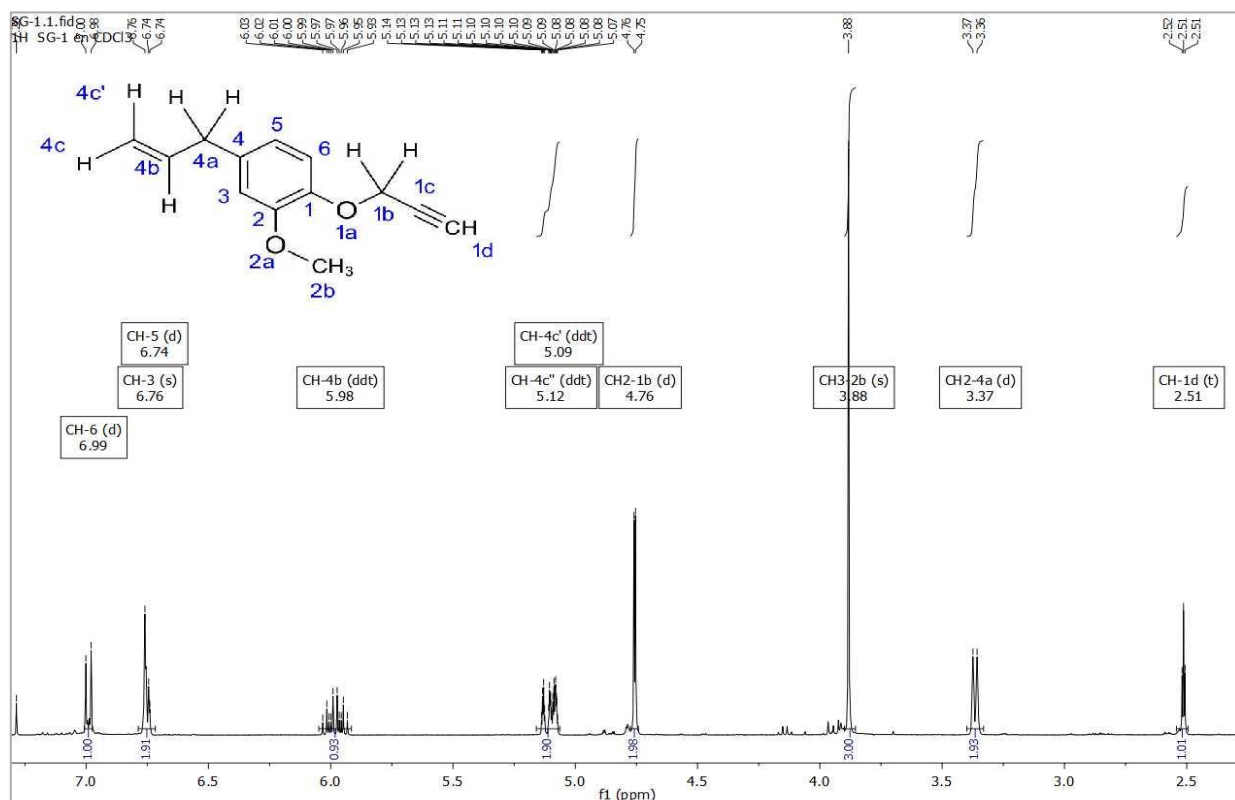
En la Figura 11 se observa el espectro 1H -RMN del precursor propargílico **3**. La señal que se encuentra a 6.99 ppm corresponde al hidrógeno del carbono C-6 del anillo aromático

⁶⁷ IRFAN, Mohammad, *et al.* Synthesis, QSAR and Anticandidal Evaluation of 1,2,3-Triazoles Derived from Naturally Bioactive Scaffolds. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 93, p. 246–254.

⁶⁸ ORREGO HERNÁNDEZ, Jessica. Estudio de la síntesis de nuevas pirazolo- e imidazoazepinas. *Trabajo de maestría en química, Universidad de los Andes.* **2013**, p. 9–11.

el cual acopla con el H que está en el carbono C-5 del anillo aromático dando un doblete con constante de acoplamiento J de 7,0 Hz.

Figura 11. Espectro ^1H -RMN del 4-alil-2-metoxi-1-(2-propin-1-ilo)benzeno **3**.



La señal que aparece a 6,76 ppm corresponde al H del carbono aromático C-3 el cual no acopla con otro hidrógeno dando así un singulete. La siguiente señal 6,74 ppm corresponde al H del carbono C-5 el cual acopla con el protón del carbono C-6 dando un doblete con constante J de 7,0 Hz. La señal a 5,98 ppm corresponde al protón unido al carbono C-4b, el cual acopla con los protones del carbono C-4a resultando un triplete con J de 6,7 Hz y a su vez también acopla con los hidrógenos H-4c y H-4c' resultando un doblete por cada protón con constantes de acoplamiento J_{trans} de 16,8 Hz y J_{cis} de 10,1 Hz, dando como señal un doblete de tripletes. Las señales que se encuentran en 5,12 y 5,09 ppm corresponden a los hidrógenos H-4c' y H-4c, respectivamente; cada uno

de estos protones da señales de doble doblete de triplete debido a que estos protones acoplan con el protón vecino geminal dando un doblete con J de 1,8 Hz.


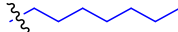
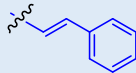
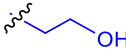
Estos acoplan también con el protón unido al carbono C-4b de forma *trans*- y *cis*- dando otro doblete con constantes de acoplamiento J_{trans} de 16,8 Hz para el protón H-4c' y, $^3J_{cis}$ de 10,1 Hz para el protón H-4c y alcanzan a acoplar también con los protones del carbono C-4a dando triplete con constantes J_{all} de valor igual a 1,3 Hz. El doblete que aparece en 4,76 ppm corresponde a los H unidos al carbono C-1b los cuales acoplan con el H del carbono C-1d con una constante J de 2,4 Hz. Los H que están unidos al carbono C-2b no acoplan con ningún otro protón por lo que da un singulete que corresponde a la señal que aparece en 3,88 ppm. Los protones del carbono C-4a acoplan con el protón del carbono C-4b generando una señal de doblete en la región de 3,37 ppm con constante J de 6,7 Hz. Por último, se encuentra la señal en 2,51 ppm que corresponde al protón del carbono C-1d que acopla con los protones del carbono C-1b, generan un triplete con J de 2,4 Hz.

6.3 Síntesis y caracterización de las organoazidas sustituidas.

Se realizó la síntesis de las organoazidas **4a-c** a partir de bromuros de alquilo y azida de sodio siguiendo las condiciones de reacción descritas en Irfan et al. (2015, p. 248).⁶⁷ En esta reacción ocurre también un mecanismo S_N2 en donde la azida (el anión N_3^-), un nucleófilo fuerte, reemplaza al átomo de bromo del bromuro de alquilo dando lugar al enlace alquil-azida. Como se puede observar en la Tabla 3, los compuestos **4a**, **4b** y **4c** se obtuvieron con rendimientos del 82%, 76% y 80%, respectivamente. El compuesto **4d**,

sintetizado previamente en el laboratorio según el reporte de Idowu et al. (2017, p. 9726),⁶⁹ se obtuvo con un 85% de rendimiento.

Tabla 3. Síntesis de organoazidas **4a-d**.

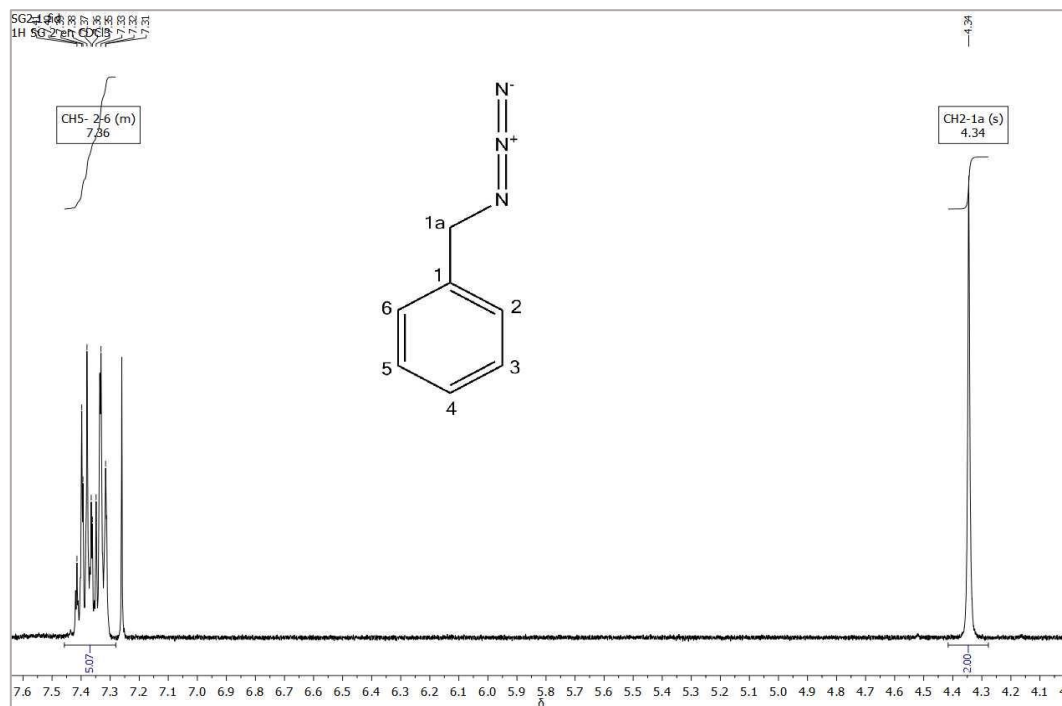
$\text{NaN}_3 + \text{Br}-\text{CH}_2-\text{R} \xrightarrow[80\text{ }^\circ\text{C, 18 h}]{\text{DMF}} \text{N}_3-\text{CH}_2-\text{R}$		
Comp.	R	Rendimiento %
4a		82
4b		76
4c		80
4d		85

Las organoazidas tipo R-CH₂-N₃ son estructuralmente muy sencillas, y sus datos espectroscópicos generalmente no se reportan ya que en muchas veces son utilizadas en las reacciones in situ. Sin embargo, en el contexto del trabajo presente, se decidió intentar caracterizarlas. En caso de la técnica de RMN de protones se encontró que todos los protones parecientes al esqueleto de las organoazidas son fáciles identificables.

Por ejemplo, en el espectro de ¹H-RMN de la bencilazida **4a** (Figura 12), las señales que están en la región de 7,36 ppm corresponden a los protones del anillo aromático que dan señales con forma de multipletes y los protones metilénicos del carbono C-1a genera un singulete característico a 4,34 ppm.

⁶⁹ IDOWU, Temilolu, *et al.* Amphiphilic Modulation of Glycosylated Antitumor Ether Lipids Results in a Potent Triamino Scaffold against Epithelial Cancer Cell Lines and BT474 Cancer Stem Cells. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, p. 9724–9738.

Figura 12. Espectro ^1H -RMN del (azidometil)benceno **4a**.

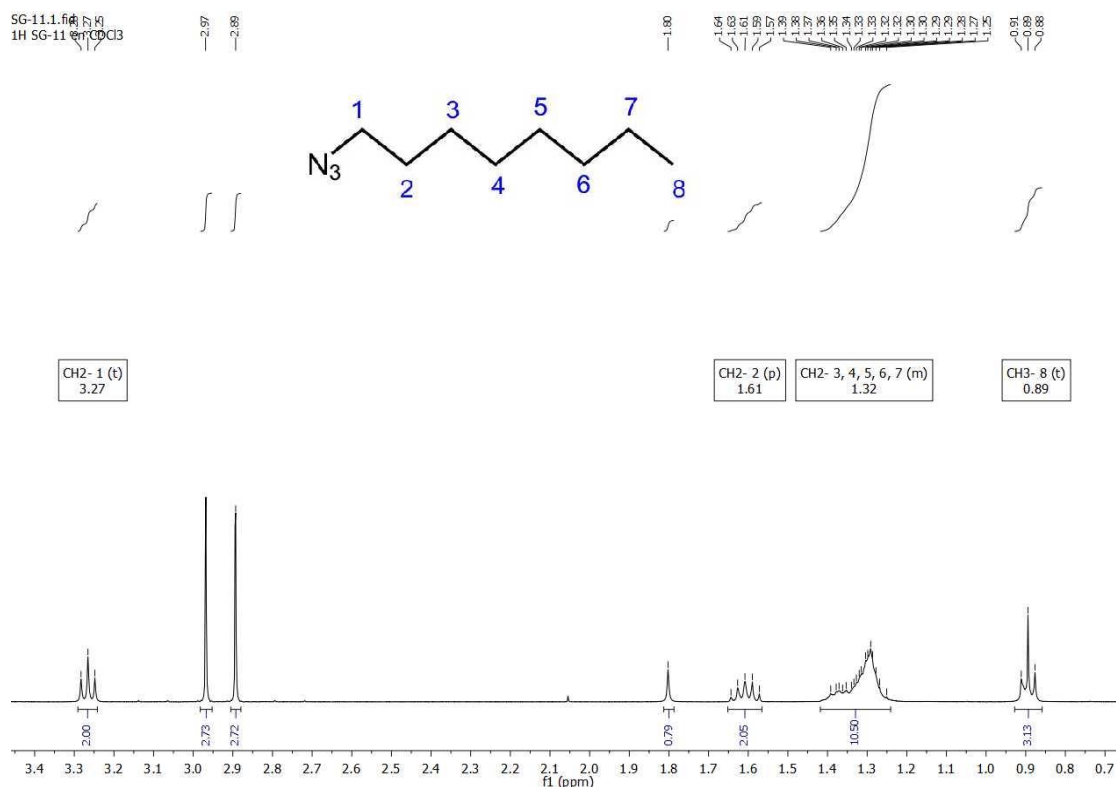


Así mismo, el espectro ^1H -RMN de azida **4b** (Figura 13) indica que la señal a 3,27 ppm corresponde a los protones metilénicos $-\text{CH}_2-\text{N}_3$ del carbono C-1, el cual acopla con los protones del carbono C-2 generando un triplete con constante de acoplamiento J de 6,98 Hz. Los protones $-\text{CH}_2-$ unidos al carbono C-2 aparecen en 1,61 ppm y acoplan con los protones metilénicos de los carbonos C-1 y C-3 generando un quintuplete con constantes J de 14,5 Hz y 6,9 Hz.

Las señales que se ven en la región de 1,32 ppm corresponden al solapamiento de las señales que acoplan los protones de los carbonos C-3,4,5,6 y C-7 entre sus vecinos y se observan como multipletes. Por último, en la región de 0,89 ppm se observa un triplete con constante J de 6,9 Hz el cual corresponde al acople de los protones del grupo metilo perteneciente al carbono C-8 con los protones metilénicos del carbono C-7.

De esta descripción del comportamiento de los protones de la organoazida **4a** se puede concluir que la ubicación y los desdoblamientos de los protones no contradicen con su estructura molecular.

Figura 13. Espectro ^1H -RMN del 1-azidooctano **4b**.



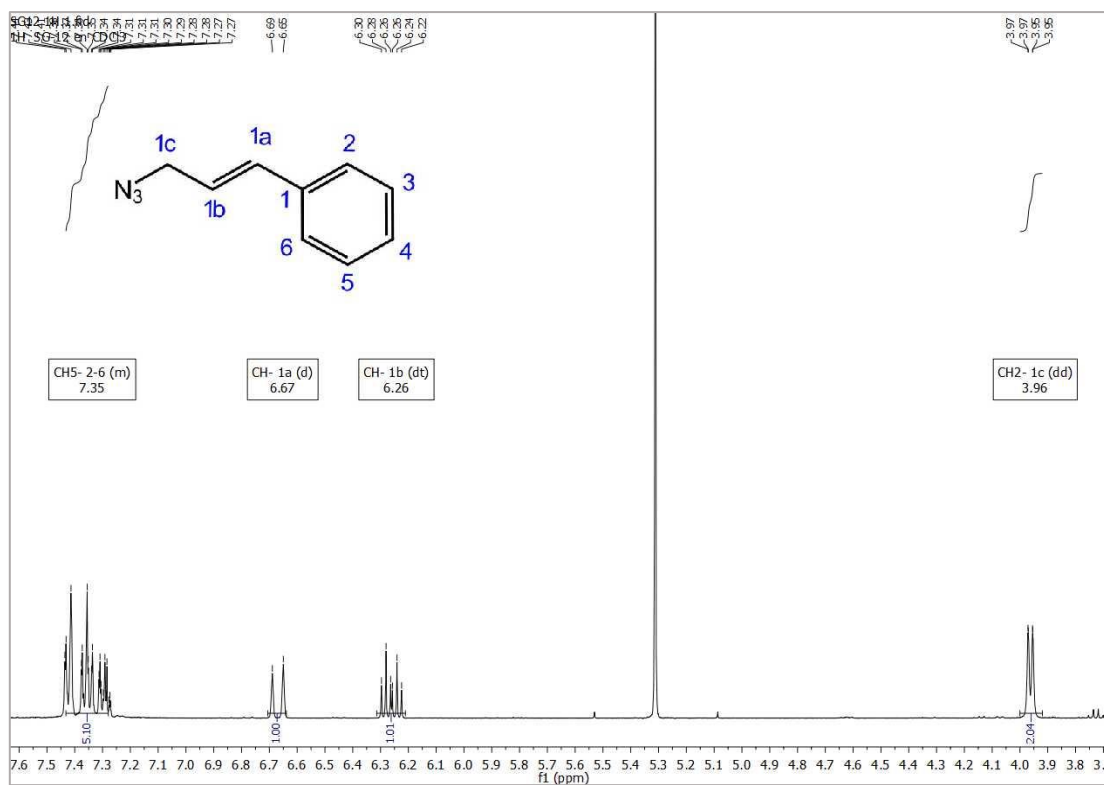
Sin embargo, la presencia de las señales en forma singuletes no identificadas en 1.80, 2.89 y 2.97 ppm indica que el producto **4b** estaba contaminado por sustancias desconocidas.

Según el espectro de ^1H -RMN del (3-azidoprop-1-en-1-il)benceno **4c** (Figura 14), las señales correspondientes a los protones del anillo aromático aparecen en la región 7,35 ppm y se ven en forma de multipletes. El doblete que está en 6,67 ppm corresponde al protón olefínico Ph-CH= del carbono C-1a el cual acopla con otro protón olefínico -CH₂-CH= del carbono C-1b, el cual aparecen en 6,26 ppm. Estos forman un sistema vinílico

característico e interactúan generando una constante de acoplamiento J de 15,7 Hz que confirma la geometría *trans*-.

El protón olefínico del carbono C-1b acopla también con los protones metilénicos N₃-CH₂- del carbono C-1c generando un triplete con J de 6,6 Hz y toda esta señal unida forma un doblete de tripletes a 6,26 ppm. A 3,96 ppm aparece el acople de los protones metilénicos que están unido al carbono C-1c el cual acopla con los protones olefínicos de los carbonos C-1b y C-1a formando un doblete de dobletes con constantes J de 6,6 Hz y 0,8 Hz.

Figura 14. Espectro ¹H-RMN del (3-azidoprop-1-en-1-il)benceno **4c**.

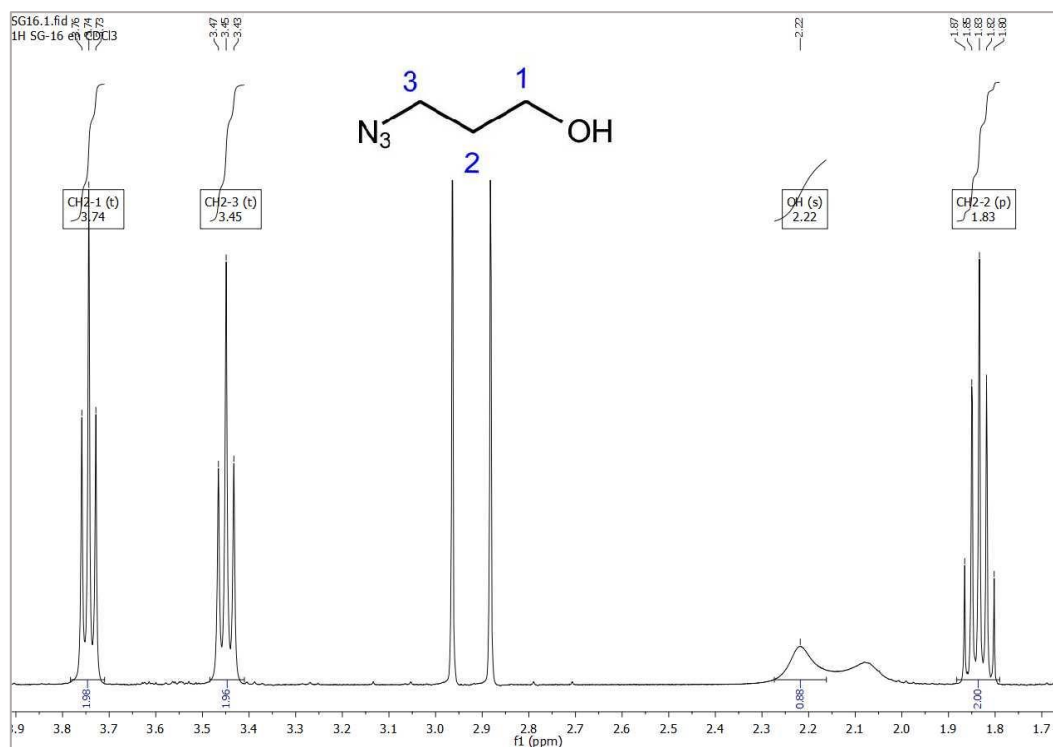


Generalmente, la ubicación y los desdoblamientos de los protones del **4c** comprueban su estructura molecular; sin embargo, la señal a 5,30 ppm perteneciente del disolvente de extracción (CH₂Cl₂) indica que el producto no fue bien secado.

Analizando el espectro de ^1H -RMN de otra azida bifuncional, 3-azidopropan-1-ol **4d** (Figura 15), se encontraron las señales en 3,74 ppm y 3,45 ppm correspondientes a los protones metilénicos de los carbonos C-1 y C-3, unidos grupos funcionales electroaceptores (azida e hidroxilo, respectivamente). Estos acoplan con los hidrógenos $-\text{CH}_2-$ del carbono C-2 generando tripletes con constantes J de 6,0 Hz y 6,6 Hz.

En 2,22 ppm se observa una banda pequeña que se puede asignar como singulete ancho el cual corresponde al protón del grupo hidroxilo y luego está la señal en 1,8 ppm que corresponde a los protones del carbono C-2 que acoplan con los protones metilénicos de los carbonos C-1 y C-3, generando un quintuplete con constantes J de 6,6 Hz y 6,3 Hz.

Figura 15. Espectro ^1H -RMN del 3-azidopropan-1-ol **4d**.



De la literatura se sabe que la caracterización IR de las organoazidas ($R-CH_2-N=N=N$) se logra encontrándose las bandas de una gran absorción entre $2200-2000\text{ cm}^{-1}$.^{70, 71} Así, nos propusimos analizar los espectros IR de las organoazidas preparadas **4a**, **4b**, **4c** y **4d** con el fin de identificar los grupos funcionales presentes en los esqueletos carbonados de azidas, especialmente, el grupo azida N_3 (Figuras 16, 17, 18 y 19).

En el espectro de IR de **4a** (Figura 16) se observa una banda en 2097 cm^{-1} , la cual corresponde al grupo funcional N_3 ; sin embargo, tiene muy poca intensidad debido a que este compuesto estaba contaminado de disolvente DMF y por tanto se observa esa banda poco pronunciada.

En el espectro IR de **4b** (Figura 17) si se logra notar una fuerte banda en 2099 cm^{-1} correspondiente al grupo azida, también se observan otras señales como las de los enlaces C-H entre $2935-2850\text{ cm}^{-1}$, la señal de absorción del enlace C-N en 1254 cm^{-1} y señal de flexión de C-H en 706 cm^{-1} .

El espectro IR de **4c** (Figura 18) también muestra una banda fuerte a 2100 cm^{-1} correspondiente al enlace de la azida, así mismo muestra las otras señales correspondientes a ($=C-H$) en 3042 cm^{-1} , la señal de $C=C$ entre $1498-1447\text{ cm}^{-1}$, en 1246 cm^{-1} se observa la señal de absorción del C-N, flexión del ($=C-H$) en 950 cm^{-1} y flexión de C-H en $746-699\text{ cm}^{-1}$.

⁷⁰ DUTTA, Samrat, *et al.* Two-dimensional ultrafast vibrational spectroscopy of azides in ionic liquids reveals solute-specific solvation. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, *17*, p. 26575–26579.

⁷¹ RAMACHANDRA RAO, C. N., CHAO, T. S. y HOFFMAN, C. W. W. Infrared spectra of organic azides. *Anal. Chem.* 1957, *29*, p. 916–918.

Por último, se observa el espectro de IR de **4d** (Figura 19) donde también aparece una banda fuerte correspondiente al grupo azida en 2098 cm^{-1} . Las demás señales corresponden a la absorción del grupo O-H en 3394 cm^{-1} , estiramiento del C-H entre $2930\text{-}2890\text{ cm}^{-1}$, estiramiento C-N en 1248 cm^{-1} , señal del enlace o grupo C-O en 1057 cm^{-1} y flexión del C-H en 650 cm^{-1} . El pico que está a 1650 cm^{-1} aproximadamente se debe a una impureza de disolvente DMF.

Estas organoazidas no se purificaron por cromatografía en columna, ya que son compuestos muy sensibles a descomponerse, igualmente en el proceso de retirar el solvente por medio de rotoevaporación, se pierde el producto o se descompone a temperaturas muy elevadas.

Figura 16. Espectro IR de la (azidometil)benceno **4a**.

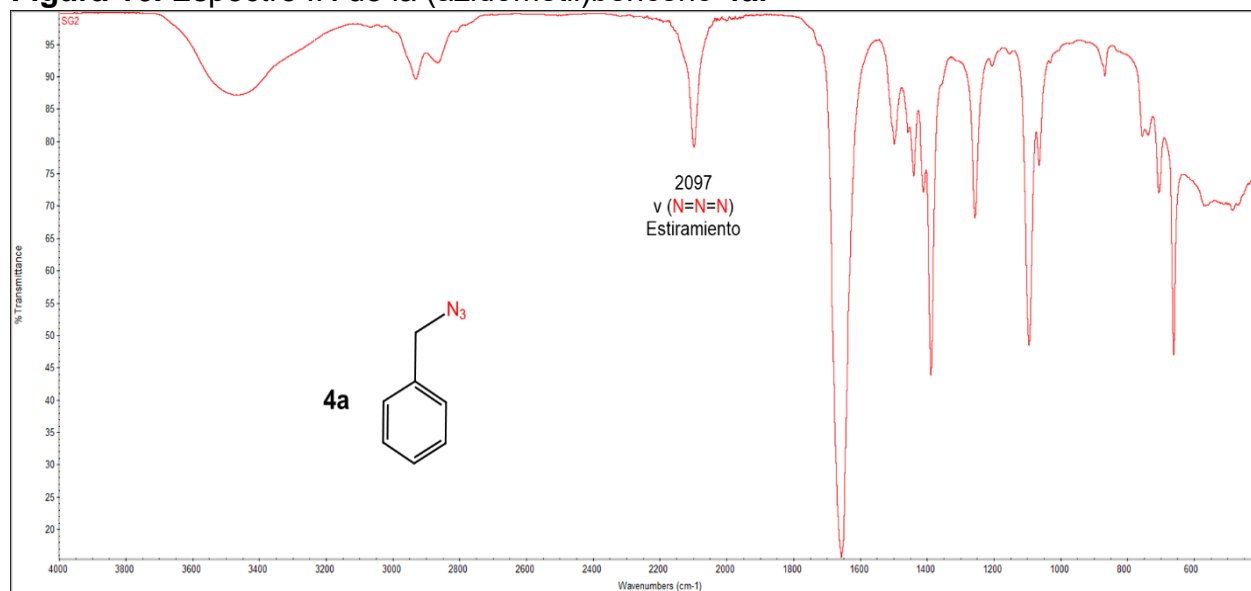


Figura 17. Espectro IR del 1-azidooctano **4b**.

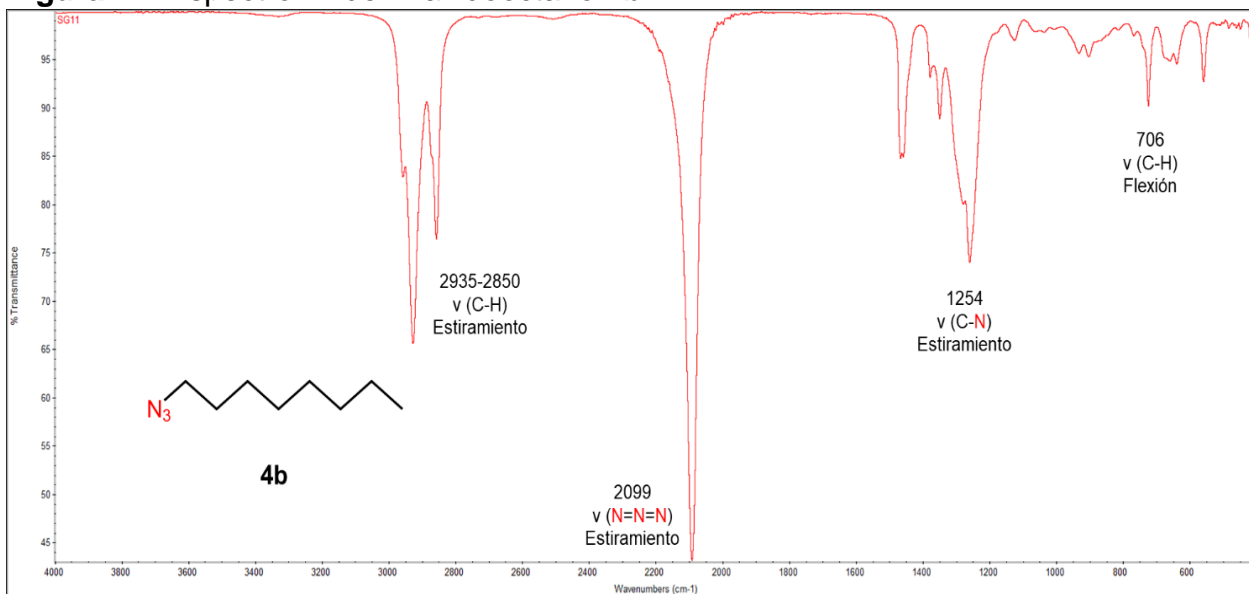


Figura 18. Espectro IR del (3-azidoprop-1-en-1-il)benceno **4c**.

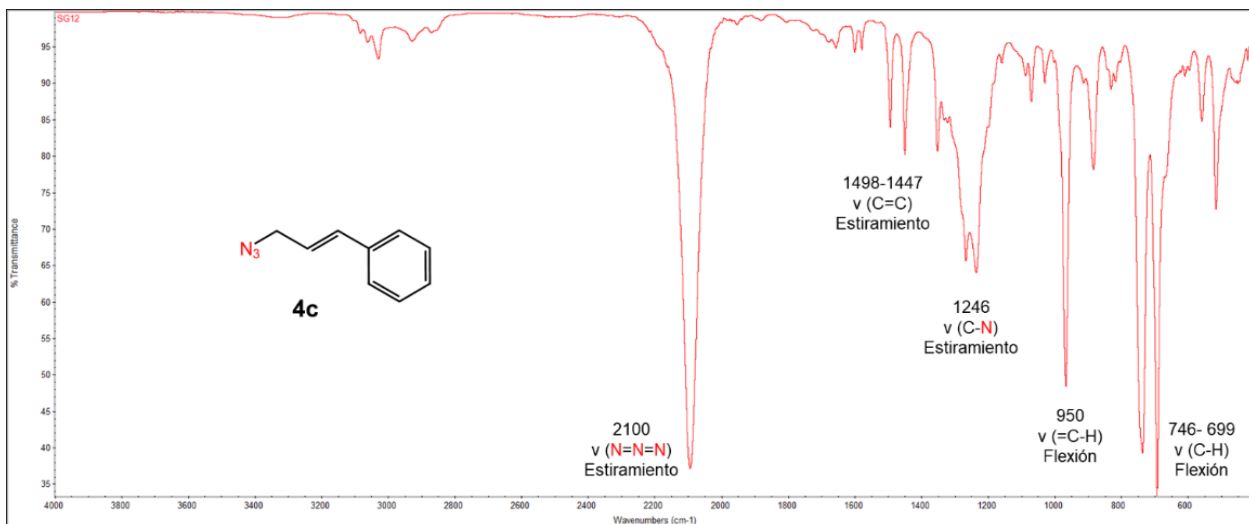
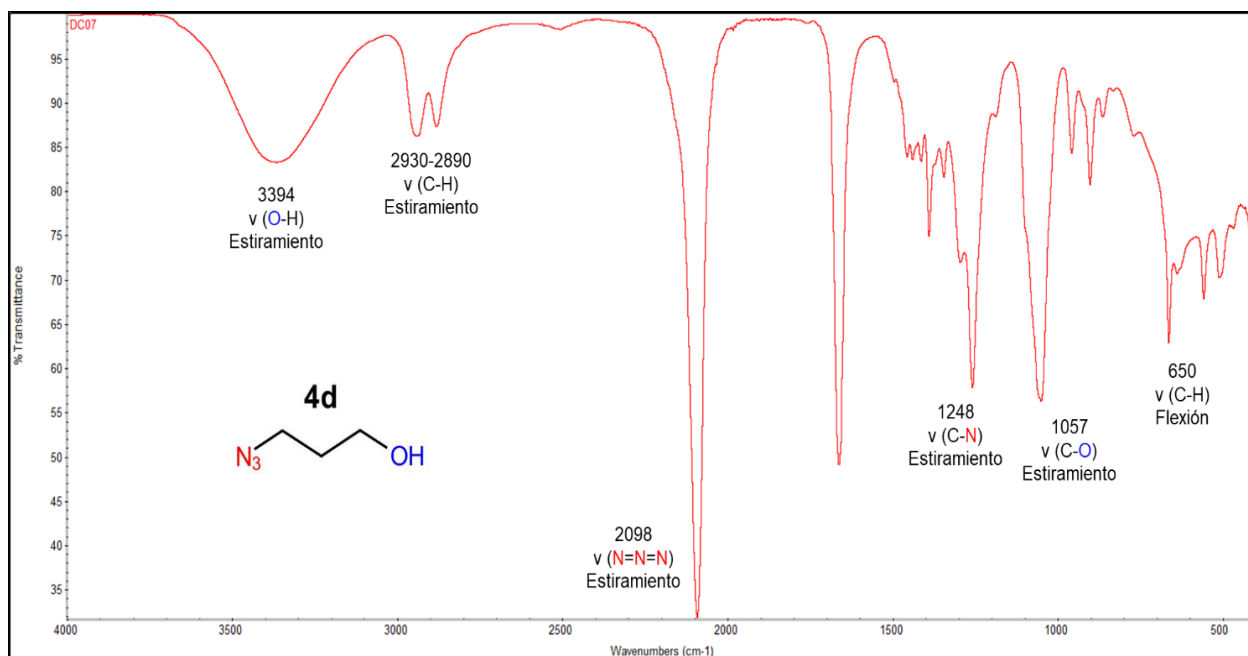


Figura 19. Espectro IR del 3-azidopropan-1-ol **4d**.

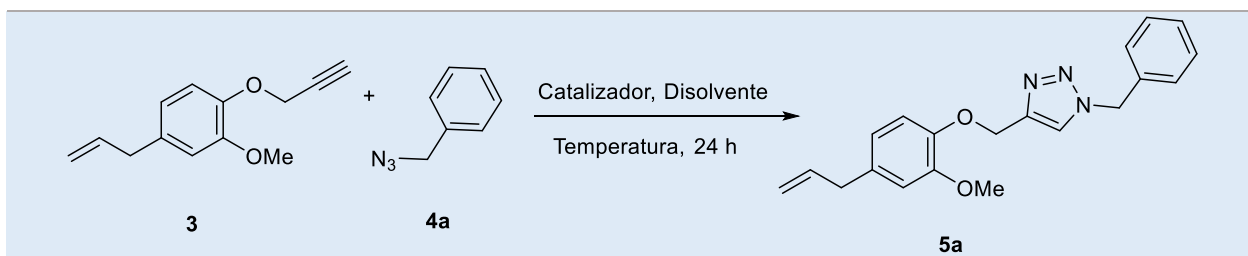


6.4 Síntesis del 4-(4-alil-2-metoxifenoximetil)-1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol buscando las mejores condiciones de reacción de Cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen.

La síntesis del 4-(4-alil-2-metoxifenoximetil)-1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol **5a** se realizó como se muestra en el Esquema 3, la reacción se llevó a cabo empleando cuatro catalizadores heterogéneos diferentes en donde se variaron la naturaleza de solventes y la temperatura de reacción. Los solventes utilizados fueron agua desionizada (H₂O) y acetonitrilo (CH₃CN) y se manejó a dos temperaturas: temperatura ambiente (t.a ~25 °C) y 80 °C. Todas las reacciones se llevaron a cabo por 24 horas.

Como indica la Tabla 4, en los experimentos 1 y 2 se utilizó el catalizador de sulfato de cobre (II) soportado en quitosano, - Quitosano@CuSO₄; en ambos casos, se usó agua como solvente. Se observó un mejor rendimiento del producto **5a** cuando la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente (62 %).

Tabla 4. Experimentos en busca de las mejores condiciones de reacción para la síntesis del 4-(4-alil-2-metoxifenoximetil)-1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol **5a** a partir del 4-alil-2-metoxi-1-(2-propin-1-ilo)benzoceno **3** y el (azidometil)benzoceno **4a**.



Exp.	Catalizador	Cantidad (mg)	Solvente	Temperatura (°C)	Rendimiento (%)
1	Quitosano@CuSO ₄	5	H ₂ O	t.a	62
2	Quitosano@CuSO ₄	5	H ₂ O	80	39
3	Celulosa@CuI	5	CH ₃ CN	t.a	N.R*
4	Celulosa@CuI	5	CH ₃ CN	80	25
5	Celulosa@CuSO ₄	5	H ₂ O	t.a	N.R
6	Celulosa@CuSO ₄	5	H ₂ O	80	17
7	Quitosano@CuI	5	CH ₃ CN	t.a	N.R
8	Quitosano@CuI	5	CH ₃ CN	80	N.R
9	Quitosano@CuI	5	H ₂ O	t.a	N.R
10	Celulosa@CuI	5	H ₂ O	t.a	N.R
11	Quitosano@CuI	5	H ₂ O	80	8
12	Celulosa@CuI	5	H ₂ O	80	10
13	CuSO ₄ ·5H ₂ O; Ascorbato de sodio	0,05 mmol; 0,40 mmol	<i>terc</i> - BuOH/H ₂ O	t.a	50
14	Quitosano@CuSO ₄	5	MeOH/H ₂ O	t.a	34

* No hubo reacción.

En los experimentos 3 y 4 se emplearon el catalizador el yoduro de cobre(I) soportado en celulosa, - Celulosa@CuI y solvente acetonitrilo. Se encontró que el producto deseado

en la reacción llevada a temperatura ambiente no se formó, pero a 80 °C la formación del producto **5a** ha sido confirmado, pero con un bajo rendimiento (25 %).

En los experimentos 5 y 6 se utilizaron el catalizador el sulfato de cobre (II) soportado en celulosa, -Celulosa@CuSO₄ y agua como solvente. Como se observa en la Tabla 4 que mientras a temperatura ambiente las condiciones de reacción no generaron el producto deseado, a 80 °C se obtuvo producto deseado, pero con bajo rendimiento (17 %).

En los experimentos 7 y 8 se usaron el yoduro de cobre(I) soportado en quitosano, -Quitosano@CuI como catalizador y acetonitrilo como solvente. Como se puede ver en la Tabla 4, las condiciones de reacción empleadas (t.a y a 80 °C) no fueron apropiadas para hacer reaccionar los sustrato y reactivos. Los catalizadores Quitosano@CuI y Celulosa@CuI en solvente agua a temperatura ambiente tampoco son capaces de activar las moléculas **3** y **4a** que participan en la reacción de cicloadición (exp. 9,10). Empleando, sin embargo, temperatura de reacción (80 °C) se observó la formación de producto **5a** con un muy bajo rendimiento (8-10 %) (exp. 11,12).

En el experimento 13 se utilizaron las condiciones tradicionales para la reacción CuAAC (ver, Esquema 5 y el texto respectivo), se empleó el protocolo de Sharpless-Fokin que incluye el uso de CuSO₄·5H₂O como catalizador y un agente reductor: ascorbato de sodio, solvente *tert*-butanol/H₂O y la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente. Se observó la formación de producto deseado (50 %).

Realizando el último experimento para la formación del producto **5a**, en el cual se empleó como solvente metanol-agua (MeOH/H₂O), catalizador Quitosano@CuSO₄ llevado a cabo a temperatura ambiente por 24 horas, se observó que el producto se forma con un rendimiento del 34 %.

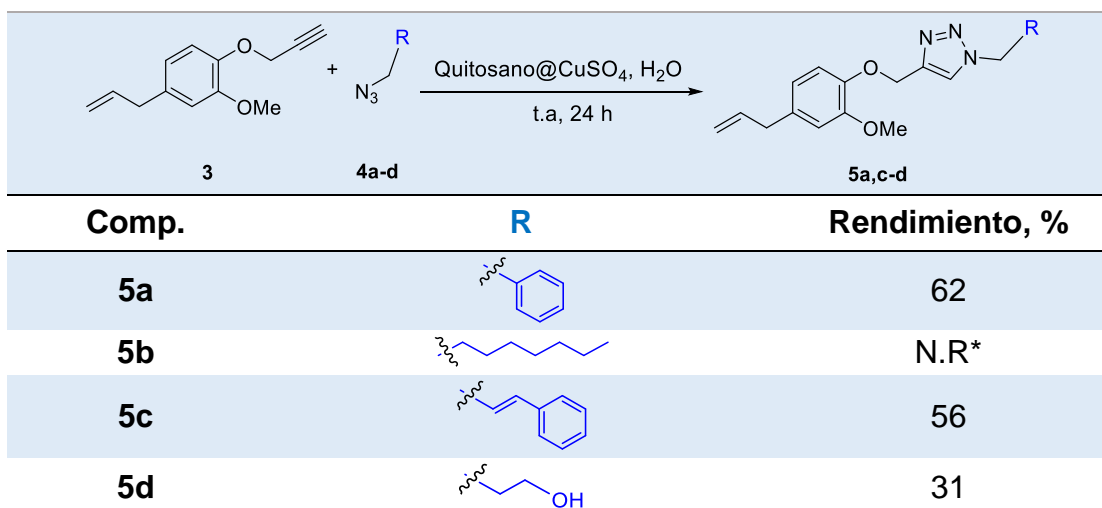
Considerando los resultados obtenidos y los objetivos del presente trabajo, se puede concluir que el protocolo evaluado, basado en el uso del Quitosano@CuSO₄ en agua (exp. 1), es atractivo para desarrollar los métodos sintéticos eficientes de la obtención de nuevas moléculas híbridas eugenol-triazólicas.

6.5 Síntesis y caracterización de los nuevos 4-(4-alil-2-metoxifenoximetil)-1*H*-1,2,3-triazoles *N*-sustituidos a partir del 4-alil-2-metoxi-1-(2-propin-1-iloxi)benceno y organoazidas, bajo las condiciones óptimas de reacción.

La síntesis de los nuevos 4-(4-alil-2-metoxifenoximetil)-1*H*-1,2,3-triazoles *N*-sustituidos **5** se realizaron mediante la reacción de Huisgen catalizada por cobre entre el precursor *O*-proparguil-eugenol **3** y las organoazidas preparadas **4b-d** según el protocolo estudiado que incluye las mejores condiciones de reacción de cicloadición (Quitosano@CuSO₄ como catalizador heterogéneo, H₂O como solvente y temperatura ambiente) (Tabla 5).

Como se observa en la Tabla 5, el protocolo elegido permitió generar fácilmente los productos planeados **5c** y **5d** con los rendimientos aceptables (56 % y 31 %, respectivamente) teniendo cuenta que los procedimientos no fueron estandarizados. En contraste, la cicloadición del *O*-proparguil-eugenol **3** con el 1-azidooctano **4b** falló debido a la presencia de los contaminantes en la azida o/y su poca reactividad.

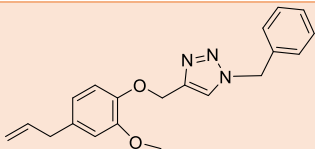
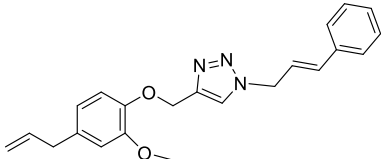
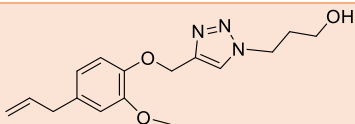
Tabla 5. Síntesis de los nuevos 4-(4-alil-2-metoxifenoximetil)-1*H*-1,2,3-triazoles *N*-sustituidos **5a,c-d** a partir de **3** y **4a-d** bajo las condiciones óptimas de reacción.



*No hubo reacción

En la Tabla 6 se muestran las propiedades fisicoquímicas de los compuestos purificados. El *N*-bencil derivado de eugenol-triazol híbrido **5a** es un sólido de color rosáceo con el punto de fusión bajo, su análogo *N*-cinamil sustituido **5c** se presenta como un compuesto sólido de color crema con el punto de fusión definido, mientras que el *N*-3-hidroxipropil derivado **5d** es un líquido viscoso de color café.

Tabla 6. Propiedades fisicoquímicas de los nuevos 4-(4-*alil*-2-metoxifenoximetil)-1*H*-1,2,3-triazoles *N*-sustituidos.

Comp.	Estructura	Fórmula Molecular	Peso Molecular (g/mol)	Punto de fusión (°C)	Rf
5a		C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₂	335,40	75-78	0,40 ^a
5c		C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₂	361,45	93-95	0,33 ^a
5d		C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₃	303,36	--*	0,50 ^{**}

^aEluyente con polaridad 3:1 éter de petróleo: acetato de etilo.

*Producto líquido viscoso.

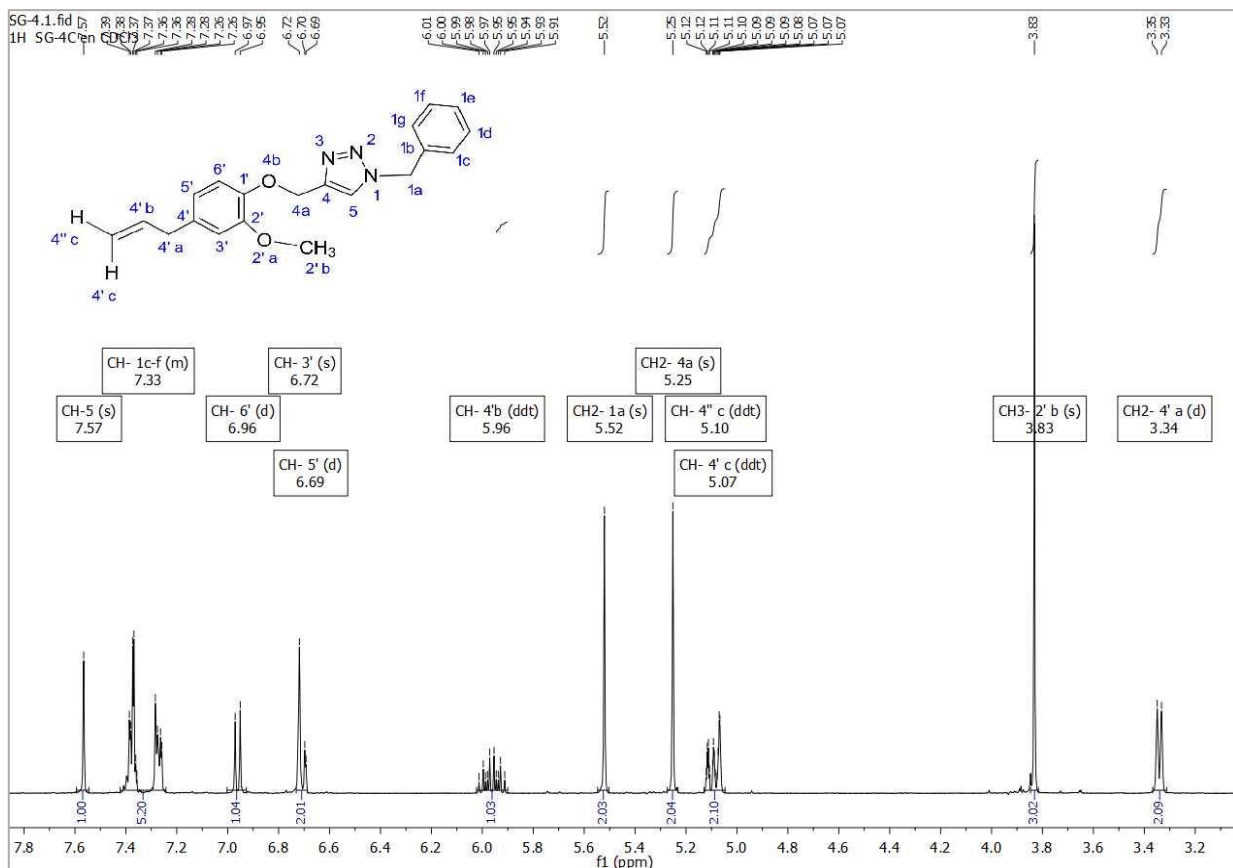
**Eluyente acetato de etilo.

Las estructuras moleculares y las composiciones químicas de los productos híbridos **5a,c-d** se confirmaron usando la técnica de RMN de protones. Las figuras 20, 21 y 22 muestran sus espectros de ¹H-RMN.

Analizando el espectro ¹H-RMN de la molécula híbrida eugenol-triazólica con el *N*-sustituyente bencílico **5a** (Figura 20), primera en sintetizar, se puede ver una señal del campo más bajo que aparece en 7,57 ppm como un singulete. Es una señal característica del protón único del carbono C-5 en el anillo triazólico (Tzl), cuya presencia evidencia claramente el esqueleto triazólico 1,4-disustituido, i.e., confirma la formación del anillo de 1,2,3-triazol durante la reacción de cicloadición. En 7,33 ppm se observa varias señales en forma de multipletes, las cuales se deben a los acoplamiento entre los cinco protones aromáticos del anillo bencílico (H_{Bn}-1c - H_{Bn}-1g). Los protones aromáticos de los carbonos C-6' y C-5', presentes en el anillo eugenilo, se acoplan entre sí formando cada uno un doblete en las regiones 6,96 ppm y 6,69 ppm, respectivamente con *J* de 7,9

Hz. El protón unido al carbono aromático C-3' se presenta como un singulete en 6,72 ppm.

Figura 20. Espectro ^1H -RMN del 4-(4-alil-2-metoxifenoximetil)-1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol 5a.



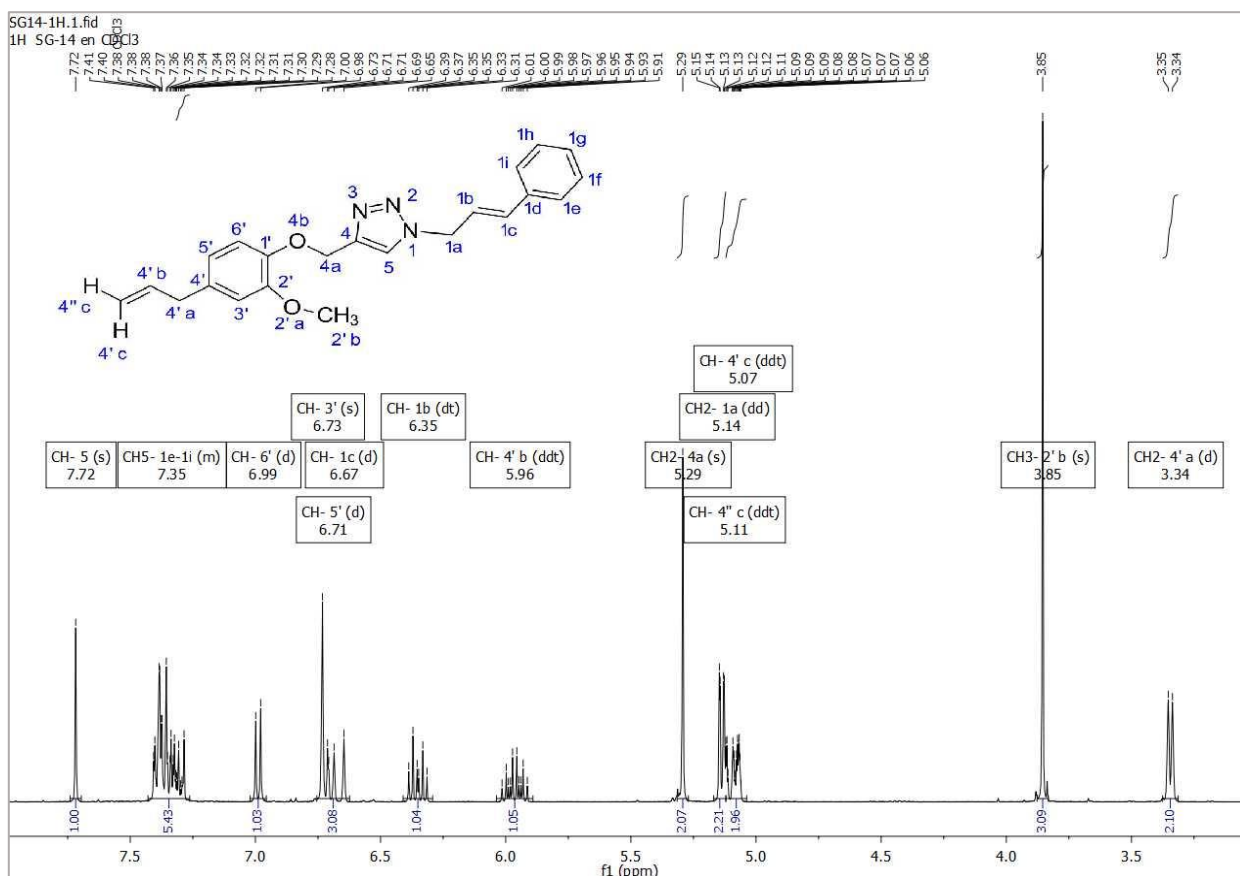
En campo mediano, la señal que se observa en 5,96 ppm corresponde al protón alílico del carbono C-4'b que acopla con sus vecinos H-4'c, H-4''c y a los protones metilénicos del grupo alilo unidos al carbono C-4'a generando un doble doblete de tripletes con constantes de acoplamiento de $J_{trans} = 16,8$ Hz, $J_{cis} = 10,1$ Hz y $J = 6,7$ Hz. También, otros dos singuletes se pueden encontrar presentes en 5,52 y 5,25 ppm los cuales corresponden cada uno a los hidrógenos metilénicos de los fragmentos $\text{Ar-CH}_2\text{-N}_{TzI}$ y $\text{TzI-CH}_2\text{-O}_{Ar}$, unidos a los carbonos C-1a y C-4a, respectivamente. Los protones alílico H-4''c

y H-4'c se acoplan entre sí de forma geminal y con sus vecinos alilícos de los carbonos C-4'b y C-4'a generando unas señales en 5,10 y 5,07 ppm en forma de doble doblete de tripletes con constantes $J_{trans} = 16,8$ Hz, $J_{gem} = 1,8$ Hz, $J_{alil} = 1,3$ Hz y $J_{cis} = 10,1$ Hz. En campo alto, en la región 3,83 ppm hay otro singulete el cual corresponde, esta vez, a los protones del grupo metoxilo unidos al carbono C-2'b y, por último, se encuentra una señal a 3,34 ppm correspondiente a los protones metilénicos del grupo alilo del carbono C-4'a que acoplan con el protón alilíco del carbono C-4'b generando un doblete con J de 6,7 Hz.

Terminando la descripción de los aspectos estructurales del compuesto-modelo **5a**, se puede concluir que su estructura molecular fue confirmada.

Cuando se analiza el espectro RMN protónico del compuesto **5c** comparando con el del producto **5a** caracterizado arriba, se pueden ver las mismas señales características de los protones del compuesto **5a** como la señal del H en el carbono C-5 del anillo triazólico que aparece como un singulete en 7,72 ppm, las señales de los protones de los carbonos C-6' y C-5' que aparecen cada una como dobletes a 6,99 y 6,71 ppm con J de 7,9 Hz (Figura 21). Es lógico, ya que la única diferencia estructural entre los eugenol-triazoles *N*-sustituídos **5a** y **5c** es la presencia del doble enlace entre anillos triazólico y bencénico del *N*-cinamil derivado **5c**.

Figura 21. Espectro ^1H -RMN del 4-(4-alil-2-metoxifenoximetil)-1-cinamil-1*H*-1,2,3-triazol **5c**.



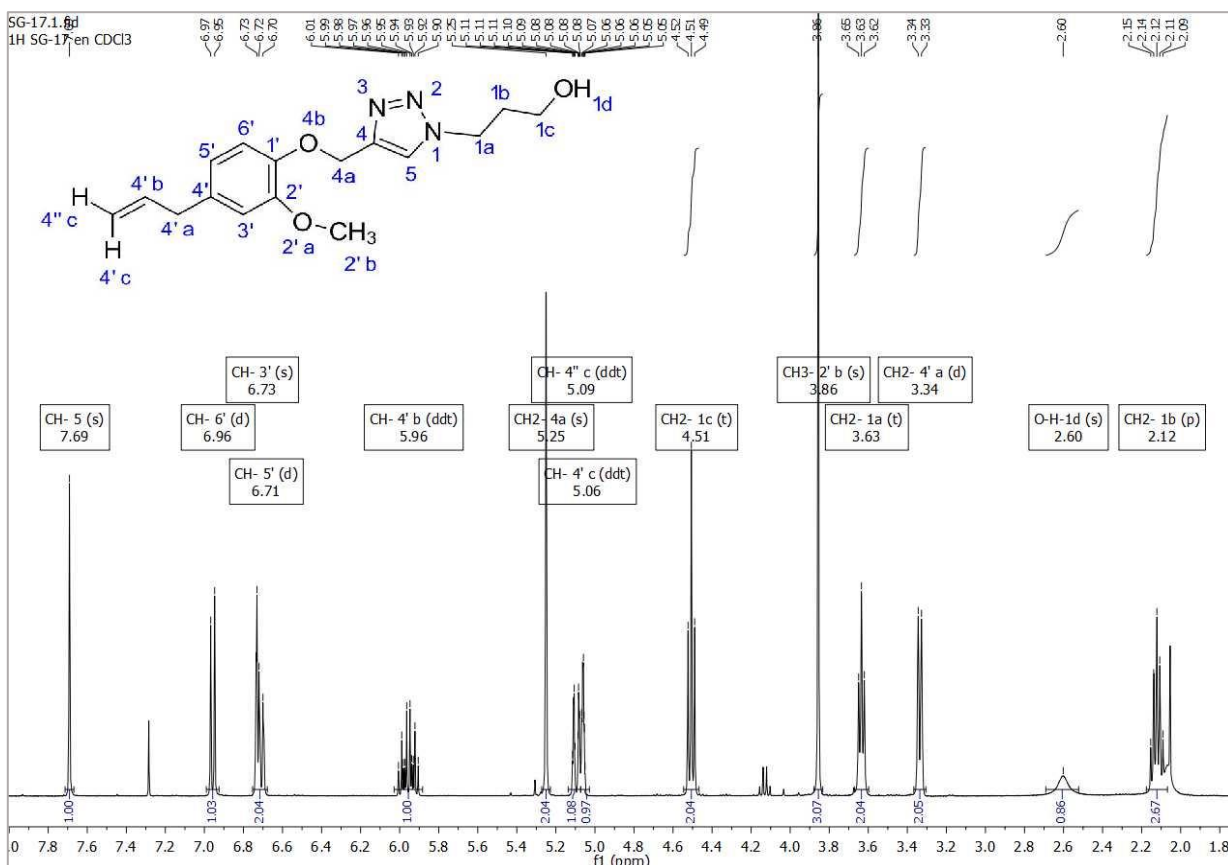
Así que, se encuentran también las señales que se observan como singuletes como el protón a del carbono C-3' del anillo eugenol a 6,72 ppm y los protones metilénicos y del grupo metoxilo de los carbonos C-4a y C-2'b en las regiones 5,29 ppm y 3,85 ppm, respectivamente. La señal del H alílico del carbono C-4'b está también en 5,96 ppm la cual da un doble doblete de tripletes con $J_{trans} = 16,8$ Hz, $J_{cis} = 10,1$ Hz y $J = 6,7$ Hz, las señales de doble doblete de tripletes de los protones alílicos H-4''c y H-4'c en 5,11 y 5,07 ppm, respectivamente y el doblete que se encuentra en 3,34 ppm que corresponde a los protones metilénicos del carbono C-4'a con $J = 6,7$ Hz. En la región 7,35 ppm se observa una señal de multipletes las cuales hacen referencia a los protones aromáticos del sustituyente cinamilo.

Además de estos protones, el grupo cinamilo genera las señales adicionales, muy características del doble enlace, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}$, los cuales están bien definidas en el espectro. Por ej., en 6,67 ppm se encuentra un doblete el cual corresponde al protón olefínico del carbono C-1c que acopla con su vecino del carbono C-1b y tiene una constante J de 15,8 Hz. La señal que está en 6,35 ppm, corresponde al acoplamiento del H del carbono C-1b con los protones $-\text{CH}_2-$ del carbono C-1a y con el protón $-\text{CH}=\text{}$ del carbono C-1c generando un doblete de tripletes con J de 15,8 Hz y $J = 6,7$ Hz. Por último, se observa en 5,14 ppm un doblete de dobletes los cuales son generados por el acoplamiento del protón H-1a con los protones olefínicos de los carbonos C-1b y C-1c con J de 6,7 Hz y 1,3 Hz.

En conclusión, a pesar de cierta similitud estructural de los híbridos **5a** y **5c**, el espectro del último es más complejo debido a la naturaleza química de su N-sustituyente. Su análisis espectroscópico detallado permite afirmar que la estructura asignada a este derivado es correcta.

El análisis del espectro RMN protónico del 3-(4-(4-alil-2-metoxifenoximetil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propan-1-ol **5d** (Figura 22), un eugenol-triazol híbrido estructuralmente diferente, nos dio la siguiente información. Ya que los esqueletos carbonados de los anillos participantes en la construcción de la molécula híbrida son iguales, se puede ver las "repeticiones" de las señales, i.e., se puede observar la presencia de las primeras 8 señales que están en la región entre 7,80 a 5,0 ppm las cuales corresponden a los protones, pertenecientes a los anillos mencionados, que también se encuentran en los espectros de los compuestos **5a** y **5c**. También se encuentra la señal de singulete en 3,86 ppm correspondiente a los protones del carbono C-2'b (el grupo metoxilo) y la señal de doblete en 3,34 ppm correspondiente a los protones metilénicos del carbono C-4'a (el grupo alilo).

Figura 22. Espectro ^1H -RMN del 3-(4-(4-*alil*-2-metoxifenoximetil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propan-1-ol **5d**.



Sin embargo, en campo mediano, a partir de la región 4,51 ppm se puede encontrar las señales adicionales, por ej., un triplete el cual corresponde al acoplamiento de los protones metilénicos del carbono C-1c (fragmento terminal $-\text{CH}_2\text{-OH}$) con sus vecinos del carbono C-1b con constante J de 6,8 Hz. En la región 3,63 ppm hay otro triplete el cual corresponde al acoplamiento de los protones metilénicos del carbono C-1a con los del C-1b con constante $J = 5,8$ Hz. La señal ancha que aparece en 2,60 ppm como un singulete hace referencia al protón del OH. Finalmente, se encuentra la señal de los protones metilénicos unidos al carbono C-1b en la región 2,12 ppm los cuales hacen acoplamiento con los de H-1a y H-1c generando un quintuplete con constantes de acoplamiento $J = 6,7$ Hz y $J = 6,4$ Hz. Estas señales y los desdoblamientos de los

protones encontrados comprueban la presencia del fragmento 3-hidroxiprop-1-il como *N*-sustituyente del anillo de triazol.

Las características encontradas en los espectros ^1H RMN de los eugenol-triazoles 1,4-disustituidos **5a,c-d** durante su análisis espectroscópico serán útiles en el desarrollo posterior de nuevas moléculas heterocíclicas de naturaleza híbrida con el potencial fármaco-biológico.

7 CONCLUSIONES

- ✚ Se diseñaron y se sintetizaron los nuevos híbridos moleculares combinados con el fenol natural (eugenol) y el anillo de 1,2,3-triazol, poco distribuido en la naturaleza, aplicando la estrategia de hibridación molecular, vital en el desarrollo de nuevos fármacos, y los principios de la química verde.
- ✚ Se estudiaron nuevos protocolos sintéticos para obtener tanto el precursor clave, *O*-propargil-eugenol **3** (4-alil-2-metoxi-1-(2-propin-1-iloxi)benceno) como los productos híbridos finales, eugenol-triazoles 1,4-disustituidos **5** empleando varios principios de la química verde (el uso de reactivos renovables y solvente verdes, por ej., agua, catálisis heterogénea y economía de átomos).
- ✚ Durante el estudio de las nuevas condiciones de reacción de cicloadición 1,3-dipolar (Huisgen) catalizada por cobre (CuAAC) entre propargil-eugenol **3** y organoazidas tipo $\text{R-CH}_2\text{-N}_3$ **4** se encontraron las condiciones favorables de cicloadición, acordes a la filosofía de la química verde, las cuales incluyen el uso del catalizador biocompatible, Quitosano@CuSO₄ en agua a temperatura ambiente (t.a ~25 °C), lo que presenta un gran interés en desarrollar los métodos sintéticos eficientes de la obtención de nuevas moléculas híbridas eugenol-triazólicas.
- ✚ A pesar del uso solamente de las dos técnicas analíticas más comunes, IR y RMN de protones, las estructuras moleculares y la composición química de los productos iniciales y finales fueron confirmadas generando la información detallado de ^1H -RMN,

que puede ser valiosa tanto en la caracterización de los productos naturales, especialmente, metabolitos fenólicos, como en el análisis de nuevos fármacos basados en el anillo de eugenol.

✚ Los compuestos híbridos bifuncionales obtenidos (**5c-d**) no son solo moléculas con la capacidad fármaco-biológica, sino que pueden ser explotadas como precursores atractivos en la preparación de nuevos derivados del sistema híbrido de eugenol-triazol.

BIBLIOGRAFÍA

AFLAK, Noura, *et al.* Sustainable Construction of Heterocyclic 1,2,3-Triazoles by Strict Click [3+2] Cycloaddition Reactions between Azides and Alkynes on Copper/Carbon in Water. *Front. Chem.* **2019**, 7, p. 1–13.

AHMED, Shakeel; AHMAD, Mudasir y IKRAM, Saiqa. Chitosan: a natural antimicrobial agent-a review. *J. Appl. Chem.* **2014**, 3, p. 493–503.

ALMA, M. Hakki, *et al.* Chemical Composition and Content of Essential Oil from the Bud of Cultivated Turkish Clove (*Syzygium Aromaticum* L.). *BioResources*, **2007**, 2, p. 265–269.

ARORA, Pragi, *et al.* Importance of heterocyclic chemistry: A review. *Inter. J. Pharma Sc. Res.* **2012**, 3, p. 2947–2954.

BAHSIS, Lahoucine, *et al.* Cellulose-copper as bio-supported recyclable catalyst for the clickable azide-alkyne [3+2] cycloaddition reaction in water. *Inter. J. Biol. Macromol.* **2018**, 119, p. 849–856.

CHAUHAN, Sandeep. Modification of Chitosan for Sorption of Metal Ions. *J. Chem. Pharm. Res.* **2015**, 7, p. 49–55.

CHAVAN, Pramod. V., *et al.* Cellulose supported cuprous iodide nanoparticles (Cell-CuI NPs): a new heterogeneous and recyclable catalyst for the one pot synthesis of 1,4-disubstituted-1,2,3-triazoles in water. *RSC Adv.* **2014**, 4, p. 42137–42146.

CHU, Xue Mei, *et al.* Triazole derivatives and their antiplasmodial and antimalarial activities. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, p. 168, 206–223.

CIRTIU, Ciprian M.; DUNLOP-BRIERE, Alexandre F. y MOORES, Audrey. Cellulose nanocrystallites as an efficient support for nanoparticles of palladium: application for catalytic hydrogenation and Heck coupling under mild conditions. *Green Chem.* **2011**, 13, p. 288–291.

CORTÉS ROJAS, Diego F.; FERNANDES DE SOUZA, Claudia R. y PEREIRA

- OLIVEIRA, Wanderley. Clove (*Syzygium Aromaticum*): A Precious Spice. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* **2014**, *4*, p. 90–96.
- DE CARVALHO DA SILVA, Fernando, *et al.* Biological Properties of 1H-1,2,3- and 2H-1,2,3-Triazoles. *Top. Heterocyclic Chem.* **2014**, *40*, p. 117–166.
- DERVAUX, Bart y DU PREZ, Filip. E. Heterogeneous azide–alkyne click chemistry: towards metal-free end products. *Chem. Sc.* **2012**, *3*, p. 959–966.
- DHEER, Divya; SINGH, Virender y SHANKAR, Ravi. Medicinal attributes of 1, 2, 3-triazoles: Current developments. *Bioorg. Chem.* **2017**, *71*, p. 30–54.
- DÍAZ DÍAZ, David, *et al.* Cicloadición 1,3-Dipolar de Azidas y Alquinos. I: Principales Aspectos Sintéticos. *An. Real Soc. Esp. Quím.* **2008**, *104*, p. 173–180.
- DIMROTH, Otto. Triazole and tetrazole from hydrazoic acid (Engl. Transl.). *Berichte Dtsch. Chem. Gesellschaft.* **1910**, *43*, p. 2899-2904.
- DUTTA, Samrat, *et al.* Two-dimensional ultrafast vibrational spectroscopy of azides in ionic liquids reveals solute-specific solvation. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, *17*, p. 26575–26579.
- ELSABEE, Maher Z.; MORSI, Rania y AL-SABAGH, A. M. Surface active properties of chitosan and its derivatives. *Colloids Surf. B.* **2009**, *74*, p. 1–16.
- GUIBAL, E. Heterogeneous catalysis on chitosan-based materials: a review. *Progress in Polymer Science* **2005**, *30*, p. 71–109.
- HAGEN, Jens. *Industrial Catalysis: A Practical Approach*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2006**, p. 1–14.
- HEIN, Jason. E. y FOKIN, Valery V. Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition (CuAAC) and beyond: New Reactivity of Copper(I) Acetylides. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, p. 1302–1315.
- HUISGEN, Rolf. 1, 3-Dipolar cycloadditions. Past and future. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1963**, *2*, p. 565–598.

IBRAHIM, H. M. y EL-ZAIRY, E. M. R. Chitosan as a Biomaterial — Structure, Properties, and Electrospun Nanofibers. *Concepts, Compounds and the Alternatives of Antibacterial*. **2015**, p. 81–101.

IDOWU, Temilolu, *et al.* Amphiphilic Modulation of Glycosylated Antitumor Ether Lipids Results in a Potent Triamino Scaffold against Epithelial Cancer Cell Lines and BT474 Cancer Stem Cells. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, p. 9724–9738.

ILNICKA, Anna; WALCZYK, Mariusz y LUKASZEWICZ, Jersy P. The Fungicidal Properties of the Carbon Materials Obtained from Chitin and Chitosan Promoted by Copper Salts. *Mater. Sci. Eng. C*. **2015**, *52*, p. 31–36.

IRFAN, Mohammad, *et al.* Synthesis, QSAR and Anticandidal Evaluation of 1,2,3-Triazoles Derived from Naturally Bioactive Scaffolds. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *93*, p. 246–254.

JAMPILEK, Josef. Heterocycles in Medicinal Chemistry. *Molecules*. **2019**, *24*, 3839, p. 1, 2.

KAUFMANN, Stefan. H., *et al.* Host-directed therapies for bacterial and viral infections. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2018**, *17*, p. 35–56.

KHALIL, Anees Ahmed, *et al.* Essential Oil Eugenol: Sources, Extraction Techniques and Nutraceutical Perspectives. *RSC Adv.* **2017**, *7*, p. 32669–32681.

KHARB, Rajeev; SHARMA, Prabodh C. y YAR, Mohammed S. Pharmacological significance of triazole scaffold. *J. Enz. Inhib. Med. Chem.* **2011**, *26*, p. 1–21.

KLEMM, Dieter, *et al.* Cellulose: fascinating biopolymer and sustainable raw material. *Angew. Chem.Int. Ed.* **2005**, *44*, p. 3358–3393.

KOLB, Hartmuth C.; FINN, M. G. y SHARPLESS, K. Barry. Click Chemistry : Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, p. 2004–2021.

KOLB, Hartmuth. C. y SHARPLESS, K. Barry. The growing impact of click chemistry on

drug discovery. *Drug Discov. Today*. **2003**, 8, p. 1128–1137.

KOUZNETSOV, Vladimir V. Conexión de Biología y Química vía Síntesis Orgánica dirigida a la Diversidad molecular. *Rev. Acad. Colomb. Cienc. Ex. Fis. Nat.*, **2014**, 38 (Supl.), p. 129–141.

Kouznetsov, Vladimir V., *et al.* Rational Design of New Molecules of Biological Significance from Phenolic Constituents of Some Tropical Plants as Renewable Materials. *Chemistry and Pharmacology of Naturally Occurring Bioactive Compounds*, Brahmachari G. (Ed). CRC Press, Boca Raton, **2013**, p. 146–172.

KOUZNETSOV, Vladimir. V. Essential Oils as Chemical Reagents in Heterocyclic Synthesis. *Nat. Prod. Commun.* **2019**, 14, p. 91–96.

KUANG, Gui-Chao, *et al.* Chelation-Assisted, Copper(II)-Acetate-Accelerated Azide-Alkyne Cycloaddition. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, p. 6540–6548.

LÁREZ VELÁSQUEZ, Cristóbal. Quitina y quitosano: materiales del pasado para el presente y el futuro. *Avances en química*. **2006**, 1, p. 15–21.

LEE, Mengshan; CHEN, Bo-Yen y DEN, Walter. Chitosan as a natural polymer for heterogeneous catalysts support: a short review on its applications. *Appl. Sci.* **2015**, 5, p. 1272–1283.

LI, Q. *et al.* Applications and properties of chitosan. *J. Bioact. Compat. Polymers.* **1992**, 7, p. 370–397.

LÓPEZ MALO, A. y AGUILAR GONZÁLEZ, A. Extractos y Aceite Esencial Del Clavo de Olor (*Syzygium Aromaticum*) y Su Potencial Aplicación Como Agentes Antimicrobianos En Alimentos. *Temas Sel. Ing. Aliment.* **2013**, 2, p. 35–41.

MALLESHAM, Baithy; RAIKWAR, Deepak y SHEE, Debaprasad. The role of catalysis in green synthesis of chemicals for sustainable future. *Advanced Functional Solid Catalysts For Biomass Valorization*. **2020**, p. 1–37.

MANDOLI, Alessandro. Recent advances in recoverable systems for the copper-

catalyzed azide-alkyne cycloaddition reaction (CuAAC). *Molecules*. **2016**, *21*, 1174, p. 1-30.

Merchán Arenas, D. R.; Kouznetsov, V. V. Diastereoselective Synthesis of Dihydroisoindolo[2,1-a]quinolin-11-ones by Solvent-Free AMCell-SO₃H-Catalyzed Imino Diels–Alder/Intramolecular Amide Cyclization Cascade Reactions. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, p. 5327–5333.

MERCHAN ARENAS, Diego R., *et al.* Scavenger activity evaluation of the clove bud essential oil (*Eugenia caryophyllus*) and eugenol derivatives employing ABTS+• decolorization. *Scientia Pharm.* **2011**, *79*, p. 779–791.

MERCHÁN ARENAS, Diego R.; ROJAS RUÍZ, Fernando. A. y KOUZNETSOV, Vladimir V. Highly diastereoselective synthesis of new heterolignan-like 6,7-methylenedioxy-tetrahydroquinolines using the clove bud essential oil as raw material. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *5*, p. 1388–1391.

MUÑOZ, Arturo, *et al.* Cytotoxic effects of new trans-2,4-diaryl-r-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines and their interaction with antitumoral drugs gemcitabine and paclitaxel on cellular lines of human breast cancer. *Chemico-Biol. Inter.* **2011**, *189*, p. 215–221.

NASIR BAIG, R. B. y VARMA, Rajender. Copper on Chitosan: A Recyclable Heterogeneous Catalyst for Azide-Alkyne Cycloaddition Reactions in Water. *Green Chem.* **2013**, *15*, p. 1839–1843.

NEJAD, Solmaz M.; ÖZGÜNEŞ, Hilal y BAŞARAN, Nursen. Pharmacological and toxicological properties of eugenol. *Turk. J. Pharm. Sci.* **2017**, *14*, p. 201–206.

NUÑEZ, L. y D'AQUINO M. Microbicide activity of clove essential oil (*Eugenia caryophyllata*). *Braz. J. Microbiol.* **2012**, *43*, p.1255-1260.

ORREGO HERNÁNDEZ, Jessica. Estudio de la síntesis de nuevas pirazolo- e imidazoazepinas. *Trabajo de maestría en química, Universidad de los Andes.* **2013**, p. 9–11.

- ORTIZ VILLAMIZAR, Marlyn C, *et al.* Study of Metal-Free and Palladium-Catalysed Synthesis of Benzochromenes Via Direct C-H Arylation Using Unactivated Aryl Benzyl Ethers Derived from Essential Oils as Raw Materials. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, p. 1736–1744.
- O'RYAN G., Miguel y FARFÁN U., Mauricio. Impacto de la investigación infectológica en la salud y el bienestar del ser humano. *Revista Médica Clínica Las Condes* **2014**, *25*, p. 397–401.
- PEÑARANDA GÓMEZ, Angélica, *et al.* One-pot diastereoselective synthesis of tetrahydroquinolines from star anise oil in choline chloride/zinc chloride eutectic mixture. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2019**, *7*, p. 18630–18639.
- PRAMOD, Kannisery; ANSARI, Shahid H. y ALI, Javed. Eugenol: a natural compound with versatile pharmacological actions. *Nat. Prod. Commun.* **2010**, *5*, p. 1999–2006.
- RAM, Vishnu Ji, *et al.* Chapter 5 - Five-Membered Heterocycles. *The Chemistry of Heterocycles, Elsevier*, **2019**, p.149–478.
- RAMACHANDRA RAO, C. N., CHAO, T. S. y HOFFMAN, C. W. W. Infrared spectra of organic azides. *Anal. Chem.* **1957**, *29*, p. 916–918.
- RAUT, Jayant y KARUPPAYIL, Sankunny. A status review on the medicinal properties of essential oils. *Ind. Crops Prod.* **2014**, *62*, p. 250-264.
- REDDY, K. Rajender, *et al.* Cellulose supported palladium (0) catalyst for Heck and Sonogashira coupling reactions. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *252*, p. 12–16.
- RINAUDO, Marguerite. Chitin and Chitosan: Properties and Applications. *J. Sci. Ind. Res.* **2004**, *63*, p. 20–31.
- ROSADO SOLANO, Doris. N., *et al.* Synthesis, Biological Evaluation and in silico Computational Studies of 7-Chloro-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)quinoline Derivatives. Search for new controlling agents against *Spodoptera frugiperda* (Lepidoptera: Noctuidae) larvae. *J. Agric. Food Chem.* **2019**, *67*, p. 9210–9219.

Rostovtsev, Vsevolod V., *et al.* A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, p. 2596–2599.

SAINI, Mukhtyar S., *et al.* A review: biological significances of heterocyclic compounds. *Inter. J. Pharma Sc. Res.* **2013**, *4*, 66–77.

SOUZA, Rodrigo O. y MIRANDA, Leandro S. Strategies Towards the Synthesis of N2-Substituted 1, 2, 3-Triazoles. *An. Acad. Bras. Cienc.* **2019**, *91*, p. 1–6.

THECONVERSATION, Big Pharma emits more greenhouse gases than the automotive industry. [Sitio web]. Lotfi Belkhir. [Actualizado: 27 de mayo de 2019]. [Consulta: 5 de diciembre de 2020] Disponible en: <https://theconversation.com/big-pharma-emits-more-greenhouse-gases-than-the-automotive-industry-115285>.

TORNØE, Christian W.; CHRISTENSEN, Caspar y MELDAL, Morten. Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, p. 3057–3064.

VARGAS MÉNDEZ, Leonor, *et al.* Bioactivity of semisynthetic eugenol derivatives against *Spodoptera frugiperda* (Lepidoptera: Noctuidae) larvae infesting maize in Colombia. *Saudi J. Biol. Sci.*, **2019**, *26*, p. 1613–1620.

WAMHOFF, H. I. 1,2,3-Triazoles and their benzo derivatives. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, **1984**, p. 669–732.

WANG, Changlong, *et al.* Metal-catalyzed azide-alkyne "click" reactions: Mechanistic overview and recent trends. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *316*, p. 1-20.

ZARGAR, Vida; ASGHARI, Morteza y DASHTI, Amir. A review on chitin and chitosan polymers: structure, chemistry, solubility, derivatives, and applications. *ChemBioEng Rev.* **2015**, *2*, p. 204–226.

ZHANG, Bo. Comprehensive review on the anti-bacterial activity of 1,2,3-triazole hybrids. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *168*, p. 357–372.

ZHANG, Li, *et al.* Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Alkynes and Organic Azides. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, p. 15998–15999.