



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

ACTA DE EXAMEN DE GRADO

Nº. 0009

México 21/10/2011

SINTESIS DE 1,2,3-TRIAZOLES
DERIVADOS DE ACIDOS BILIARES
Y NUCLEOBASIS CATALIZADA POR
HIDROXIDO DOBLE LAMINAR Cu/Al

En la Ciudad de México, se presentaron a las 10:00 horas del día 25 del mes de abril del año 2016 en la Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del jurado:

DRA. ROSA LUISA SANTILLAN BACA
DRA. DEYANIRA ANGELES BELTRAN
DR. EDUARDO GONZALEZ ZAMORA

Bajo la Presidencia del primero y con carácter de Secretario el último, se reunieron para proceder al Examen de Grado cuya denominación aparece al margen, para la obtención del grado de:

MAESTRA EN CIENCIAS (QUIMICA)

DE: CLAUDIA IVETTE URQUIZA CASTRO

y de acuerdo con el artículo 70 fracción III del Reglamento de Estudios Superiores de la Universidad Autónoma Metropolitana, los miembros del jurado resolvieron:

A probar

Acto continuo, el presidente del jurado comunicó a la interesada el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.



CLAUDIA IVETTE URQUIZA CASTRO
ALUMNA

REVISÓ

UC. JULIO CESAR DE LARINASSI
DIRECTOR DE SISTEMAS ESCOLARES

DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CBI

DR. JOSÉ GILBERTO CORDOBA HERRERA

PRESIDENTE

DRA. ROSA LUISA SANTILLAN BACA

VOCAL

DRA. DEYANIRA ANGELES BELTRAN

SECRETARIO

DR. EDUARDO GONZALEZ ZAMORA

Síntesis de 1,2,3-Triazoles Derivados de Ácidos Biliares
y Nucleobases Catalizada por Hidroxido doble laminar Cu/Al

Tesis que presenta

Q. Claudia Ivette Urquiza Castro

Para obtener el grado de

Maestra en Ciencias en Química

Asesor: DRA. LETICIA LOMAS ROMERO

Coasesor: DR. GUILLERMO ENRIQUE NEGRÓN SILVA

Jurado Calificador

Presidente: DRA. ROSA LUISA SANTILLÁN BACA

CINVESTAV

Secretario: DR. EDUARDO GONZÁLEZ ZAMORA

UAM-I

Vocal: DRA. DEYANIRA ÁNGELES BELTRAN

UAM-A

México, D.F. abril 2016

Índice

<i>Abreviaturas</i>	2
<i>Antecedentes</i>	3
<i>Hidrotalcitas</i>	4
<i>Síntesis de Hidróxidos dobles laminares</i>	7
<i>Microondas en la síntesis de HDLs</i>	8
<i>Aplicaciones de los Hidróxidos dobles laminares en química orgánica</i>	11
<i>Hipótesis y Objetivos</i>	17
<i>Discusión de resultados</i>	18
<i>Difracción de rayos x de polvos</i>	18
<i>Espectroscopia infrarroja</i>	19
<i>Microscopía electrónica de barrido</i>	20
<i>Fisisorción de nitrógeno</i>	21
<i>Análisis termogravimétrico</i>	23
<i>Evaluación catalítica</i>	24
<i>Resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C</i>	26
<i>Determinación de la regioselectividad por cromatografía de gases</i>	28
<i>Espectrometría de masas</i>	29
<i>Estudio del material recuperado de la reacción orgánica</i>	33
<i>Conclusiones y Perspectivas</i>	40
<i>Parte experimental</i>	41
<i>Anexo</i>	53
<i>Bibliografía</i>	74

Abreviaturas

<i>BET</i>	Brunauer-Emmett-Teller teoría
<i>CuAAC</i>	<i>Cicloadición alquino-azida catalizada por cobre (I)</i>
<i>DRX</i>	<i>Difracción de rayos X</i>
<i>EM</i>	<i>Espectrometría de masas</i>
<i>FID</i>	<i>Detector de ionización de llama</i>
<i>HDL</i>	<i>Hidróxido doble laminar</i>
<i>HDLs</i>	<i>Hidróxidos dobles laminares</i>
<i>HT</i>	<i>Hidrotalcita</i>
<i>IR</i>	<i>Espectroscopía infrarroja</i>
<i>MEB</i>	<i>Microscopia electrónica de barrido</i>
<i>Min</i>	<i>Minutos</i>
<i>MW</i>	<i>Microondas</i>
<i>ppm</i>	<i>Partes por millón</i>
<i>RMN</i>	<i>Resonancia magnética nuclear</i>
<i>SE</i>	<i>Electrones secundarios</i>
<i>t</i>	<i>Temperatura</i>
<i>TGA</i>	<i>Análisis Termogravimétrico</i>
<i>W</i>	<i>Watts</i>

Antecedentes

La definición de catalizador, según la IUPAC, es: “sustancia que altera la velocidad de una reacción sin modificar la variación de energía libre de Gibbs global de la misma”. Los catalizadores afectan a los parámetros cinéticos de la reacción, no varían la posición del equilibrio termodinámico, y no se ven afectados por el transcurso de la misma. Existen dos tipos de catalizadores: los homogéneos y los heterogéneos.¹

En la catálisis homogénea, el catalizador y los sustratos se encuentran en la misma fase, por lo que una desventaja de estos catalizadores es la separación y recuperación del mismo, lo cual limita su reutilización o disposición de forma correcta como desecho químico. Los catalizadores homogéneos más estudiados son sales solubles de metales de transición como sales de cobre, hierro, manganeso, etc.

Por otra parte, los catalizadores heterogéneos presentan una serie de características que los hacen más atractivos para determinados procesos, como por ejemplo el número de centros activos que puede exponerse a los reactivos por unidad de volumen del reactor es muy elevado, haciéndolos adecuados para procesos que requieren altas actividades y bajas selectividades. La recuperación y reutilización del catalizador después de la reacción es mucho más sencilla, ya que catalizadores y reactivos se encuentran en fases diferentes.

Entre los diferentes soportes o catalizadores heterogéneos podemos mencionar a las arcillas, que son materiales naturales muy abundantes en la corteza terrestre y que han sido ampliamente estudiadas por sus propiedades catalíticas, ya que son económicos y pueden ser aplicados a una amplia gama de procesos químicos, lo que los convierte en herramientas útiles para establecer tecnologías respetuosas con el medio ambiente. Una familia de ese tipo de catalizadores que ha sido ampliamente estudiada son las hidrotalcitas y los hidróxidos dobles laminares (HDL).²

Hidrotalcitas

Las hidrotalcitas (HT) fueron descubiertas en Suecia (1842) y fueron descritas como un conjunto natural de láminas formadas por hidróxidos de magnesio y aluminio.³ Por su estructura química, estos materiales son llamadas arcillas aniónicas. Es importante remarcar que cuando estos materiales son sintetizados en el laboratorio reciben el nombre de hidróxidos doble:

$[M(II)^{1-x}M(III)^x(OH)_2](A^{n-})_{n/x} \cdot mH_2O$, donde $M(II) = Mg^{2+}, Zn^{2+}, Ni^{2+}$ etc., y $M(III) = Al^{3+}, Fe^{3+}, Ga^{3+}$, etc., $A = (CO_3)^{2-}, Cl^-, (NO_3)^{-1}, (SO_4)^{2-}$, etc. Un ejemplo básico de este tipo de materiales son los que contienen Mg^{+2}/Al^{+3} de fórmula: $Mg_6Al_2CO_3(OH)_{16} \cdot 4H_2O$ (Figura 1).⁴

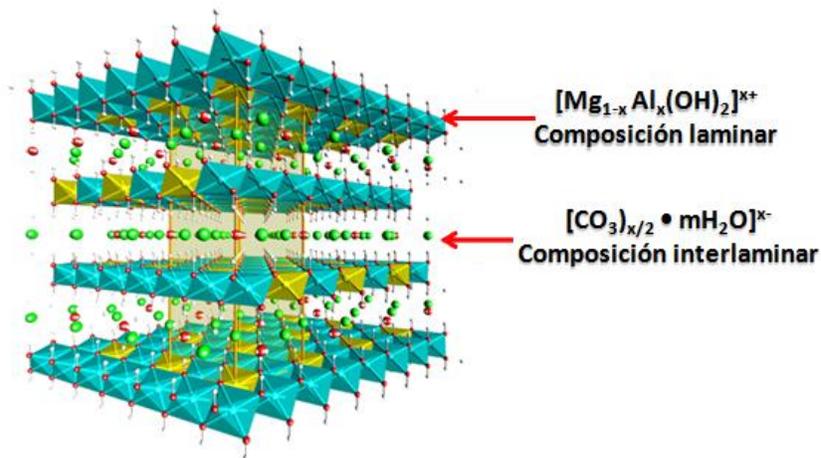


Figura 1. Hidróxido doble laminar Mg/Al.

El peso molecular de la hidrotalcita $Mg_6Al_2CO_3(OH)_{16} \cdot 4H_2O$ es de 603.58 g/mol y está constituida por Aluminio (8.93 %), Magnesio (24.14%), Hidrógeno (4.01 %), Carbono (1.99 %) y Oxígeno (60.93 %), y su sistema cristalino es trigonal-hexagonal escalenoédrico (Figura 2).

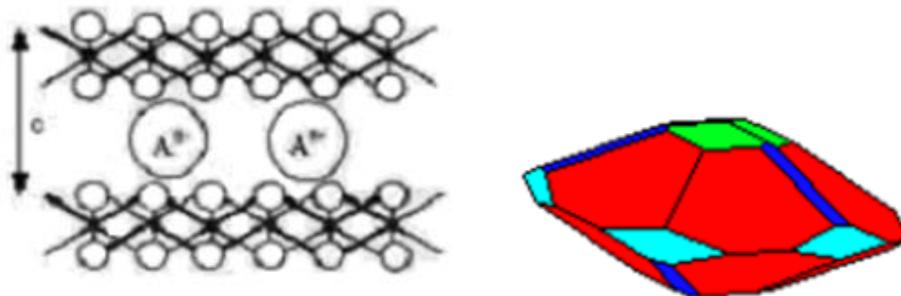


Figura 2. Sistema cristalino de la hidrotalcita.

El material $\text{Mg}_6\text{Al}_2\text{CO}_3(\text{OH})_{16}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ es incoloro o blanco, su densidad es 2.06 g/ml, su fractura es flexible, dureza 2 (escala Mohs), no es fluorescente, su veta es blanca y su índice de refracción es 1.49–1.53. Este material se puede localizar en Austria (Kraubath), Alemania (Niederschlag), Noruega (Snarum), Reino Unido (East Haptree), Suecia (Langban), Canadá (Wakefield).⁵

La estructura de los HDLs es similar a la del hidróxido de magnesio, comúnmente llamado brucita $\text{Mg}(\text{OH})_2$, donde las capas se apilan una sobre otras y se mantienen unidas por interacciones débiles entre los hidrógenos.⁶

A continuación se muestra una sección de una lámina de brucita que muestra los centros de Mg^{2+} coordinados con 6 aniones OH^- y cada OH^- coordinado con 3 cationes Mg^{2+} (lado izquierdo de la figura) y dos láminas contiguas de brucita cuyo espesor corresponde a la distancia basal de 0.48 nm (lado derecho de la figura). Imagen del archivo 903076 de la Crystallograpy Open Database visualizada con Mercury 2.4. (Figura 3).

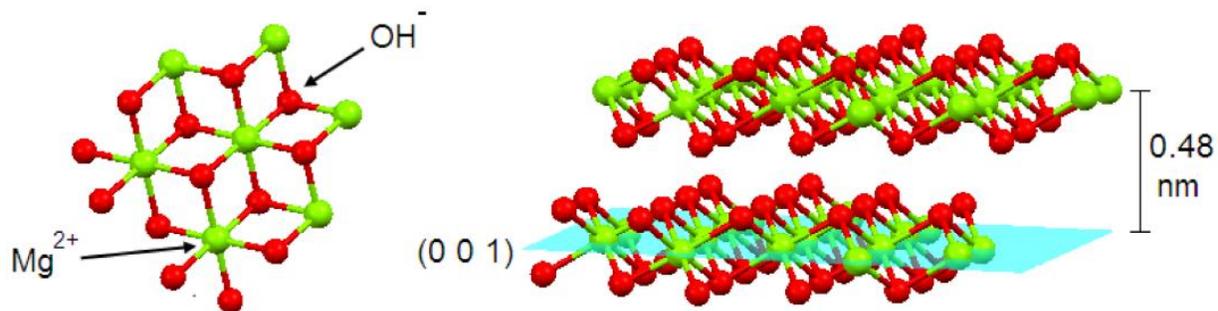


Figura 3. Estructura de la brucita.

Las hidrotalcitas están conformadas por octaedros de $\text{M}(\text{OH})_6$ que comparten sus esquinas entre sí, para formar láminas con estructura tipo brucita $\text{Mg}(\text{OH})_2$, cuando se sustituyen parcialmente cationes Mg^{2+} , por cationes con radio semejante, ocurre una descompensación de cargas, las cuales son balanceadas por aniones que se ubican en la región interlamina, junto con moléculas de agua. (Figura 4).⁷

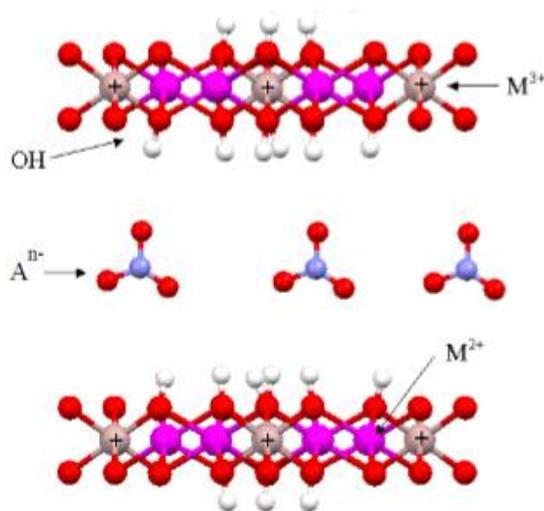


Figura 4. Representación estructural de HDLs. La presencia de los cationes M^{3+} genera los residuos de carga (+) que se estabilizan con los aniones interlaminares A^- , como el NO_3^- .

Los HDLs pueden sufrir reacciones de intercambio iónico, mediante tratamientos químicos y térmicos.⁸ El orden de preferencia por aniones inorgánicos de acuerdo a su basicidad es:



Esta propiedad de intercambio iónico permite modificar las propiedades básicas de los HDLs. La basicidad se pone de manifiesto al someter las hidrotalcitas a calcinación, ya que al perder grupos hidroxilo y carbonatos muestra un carácter de base de Lewis. Por otro lado, al reconstruir la hidrotalcita se adquiere un carácter de base de Brønsted moderada. Al someter a las hidrotalcitas a tratamiento térmico se observan tres tipos de centros básicos: i) Grupos hidroxilos terminales, los cuales se comportan como centros básicos de Brønsted, ii) pares ácido/base (O^{2-} / M^+), donde O^{2-} es el centro básico y el catión M^+ el centro ácido, y iii) oxígenos terminales O^{2-} .⁹

Una de las propiedades más importante que presentan estos materiales, es la reconstrucción de la estructura original doble laminar, a partir del material calcinado, es decir de la mezcla de óxidos metálicos. Este fenómeno se observa una vez que el material calcinado se pone en contacto con disoluciones que contienen el anión inicial u otro diferente, o también se puede reconstruir al tratar

la hidrotalcita con vapor de agua en presencia de CO_2 (Figura 5). A este fenómeno se le conoce como efecto memoria.

Para entender el proceso completo del efecto memoria, se deben considerar las siguientes propiedades del material: i) el material al ser tratado a temperaturas menores de $150\text{ }^\circ\text{C}$, libera las moléculas de agua de la región interlaminar, ii) entre 300 y $500\text{ }^\circ\text{C}$ se presenta una deshidroxilación de las láminas y posteriormente la descomposición del ión carbonato, que trae consigo el colapso del arreglo laminar, iii) entre 500 y $600\text{ }^\circ\text{C}$ se forma una solución sólida de $\text{Mg}(\text{Al})\text{O}$ y iv) a temperaturas superiores a $600\text{ }^\circ\text{C}$ se produce MgO libre y la espinela MgAl_2O_4 .¹⁰ Es el material calcinado entre 500 y $600\text{ }^\circ\text{C}$ el que se puede reconstruir bajo las condiciones antes descritas.

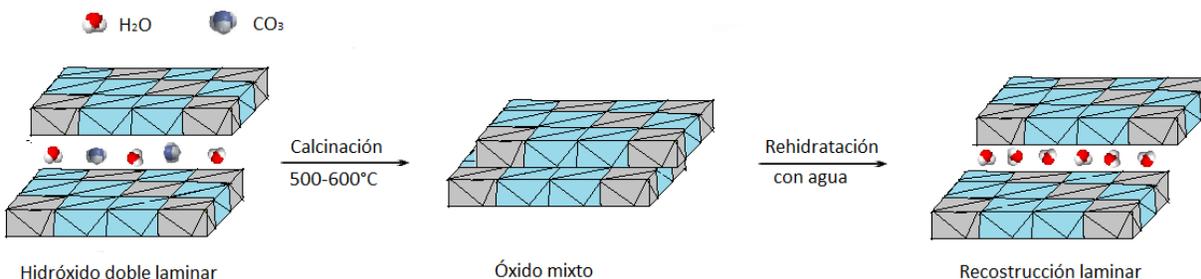


Figura 5. Representación del efecto memoria en los compuestos tipo HDLs.

Síntesis de Hidróxidos dobles laminares.

Los Hidróxidos dobles laminares (HDLs) se pueden sintetizar por diversas rutas, una de ellas es la co-precipitación, la cual consiste en la adición paulatina y por goteo de una solución alcalina (NaOH , NH_4OH o KOH), a una solución que contiene la mezcla de dos sales metálicas (M^{2+} y M^{3+}) con un anión común. Los parámetros que han sido considerados como de mayor importancia en la preparación de los HDLs por este método, son la temperatura, el pH, la concentración de las sales metálicas en la solución, la solubilidad, la velocidad de flujo de reactantes, el lavado, secado y envejecimiento del precipitado. Las HDLs sintetizadas por co-precipitación muestran un alto grado de cristalinidad, bajo tamaño de partícula, área específica elevada y un diámetro de poro promedio elevado. Estas propiedades son atractivas para el desarrollo de nuevos procesos catalíticos, y permiten su aplicación en diversos desarrollos tecnológicos.¹¹

Microondas en la síntesis de HDLs.

Recientemente, se ha observado que puede mejorarse el grado de cristalinidad y la eficiencia de la síntesis de los HDLs si se utiliza el calentamiento vía microondas.¹² Las microondas fueron estudiadas por Maxwell en 1864 a partir de sus famosas ecuaciones. Son ondas electromagnéticas definidas en un intervalo de frecuencias entre 300y 300,000 MHz (Figura 6).

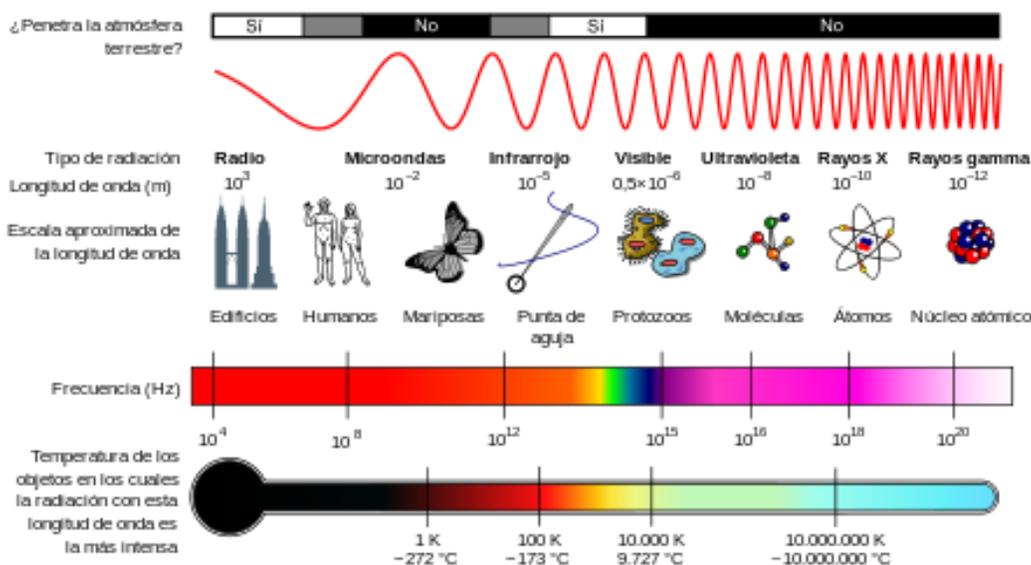


Figura 6. Espectro electromagnético

La irradiación de microondas es un método alternativo para dar energía térmica a una reacción. El calentamiento dieléctrico mediante microondas, usa las propiedades que tienen algunos sólidos o líquidos para transformar la energía electromagnética en calor (Figura 7).

La síntesis en reactores de microondas es un procedimiento que se ha utilizado recientemente para la preparación de compuestos inorgánicos y orgánicos, ya que se ha observado que el calentamiento por esta vía es mucho más eficiente, disminuyendo los tiempos de reacción. La temperatura a la que llega una mezcla de reacción vía microondas después de un minuto de reacción es más alta comparada con un baño de aceite a una temperatura ya establecida, lo anterior se puede comprender al observar los datos comparativos de la tabla 1.^{13a}

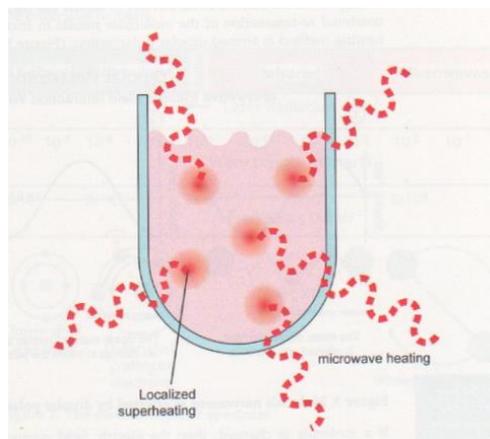


Figura 7. Calentamiento dieléctrico

Tabla 1. Temperatura después de 1 minuto de reacción

Disolvente	Temperatura después de 1 min. (°C)		Temperatura de ebullición (°C)
	Baño de Aceite	Microondas	
Agua	39	81	100
Metanol	58	65	65
Etanol	66	78	78
Ácido acético	55	110	119
Acetato de etilo	65	73	77
Diclorometano	43	41	43
Cloroformo	58	49	61
Tetraclorometano	38	28	77
Acetona	53	56	56
Dimetilformamida	45	131	153

La polaridad del disolvente es un factor importante para determinar ciertas condiciones de reacción y lograr un buen resultado durante la interacción de la mezcla de reacción con las microondas. Un disolvente polar tendrá un dipolo fuerte y tenderá a alinearse con el movimiento del campo eléctrico, causando movimientos de rotación y por lo tanto calor. Por el contrario, un disolvente no polar no absorbe suficiente energía y esto dificulta que se lleve a cabo la reacción de manera satisfactoria (Tabla 2).^{13a}

Tabla 2. Energías de calentamiento en microondas

Energía de calentamiento en microondas	Ejemplos de disolventes	
Alta	próticos	metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol y etilenglicol
	no próticos	nitrobenceno y dimetilsulfóxido
Media	próticos	agua, 1-butanol, 2-butanol, <i>t</i> -butanol, acetona
	no próticos	acetonitrilo, ácido acético y 1,2-dicloroetano
Baja	no próticos	diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, piridina, éter, tolueno, pentano, benceno y hexano

Estas ventajas han sido aprovechadas para preparar sólidos inorgánicos como óxidos metálicos y compuestos de intercalación. El uso de la irradiación microondas para la síntesis de sólidos inorgánicos presenta grandes beneficios: ahorro energético, tiempos cortos de reacción y mayor rendimiento del proceso (Tabla 3).^{13b}

Tabla 3. Tiempo de irradiación en sólidos

	Tiempo de irradiación (min)	T alcanzada/°C
ZnO	5	326
ZnS	5	67
CuO	6	1012
Cu ₂ O	6	89
MnO	6	113
MnO ₂	6	1287
Fe ₂ O ₃	7	182
Fe ₃ O ₄	2.75	1258

Aplicaciones de los Hidróxidos dobles laminares en química orgánica

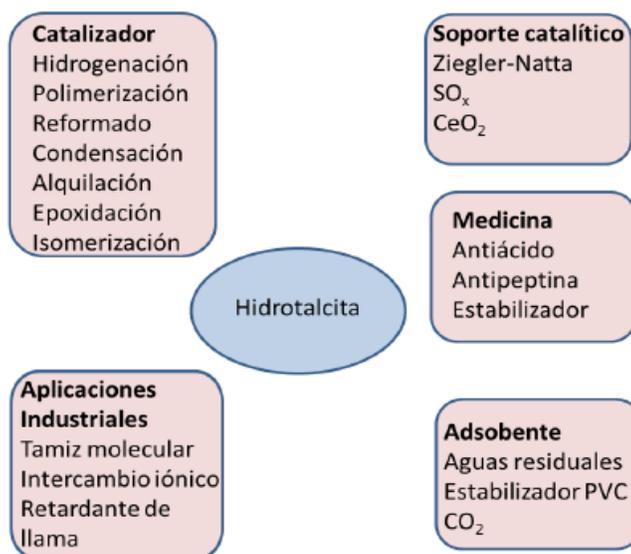


Figura 8. Aplicaciones de la HDL.

Los HDLs son de gran interés debido a su bajo costo, su facilidad de síntesis y su extenso campo de aplicación. La versatilidad de estos materiales se debe fundamentalmente a su composición química laminar, fácilmente modificable en el laboratorio, y a la variabilidad adicional que le otorga la posibilidad de intercambiar el anión laminar. La Figura 8 muestra algunos de sus usos más

comunes.¹⁴ Es en este contexto que nuestro grupo de trabajo ha incursionado en la síntesis y el uso de las hidrotalcitas, como catalizadores heterogéneos en reacciones de transformación y síntesis orgánica.¹⁵⁻²²

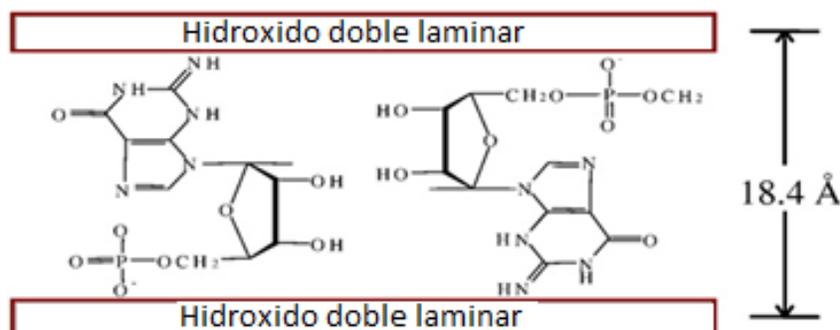
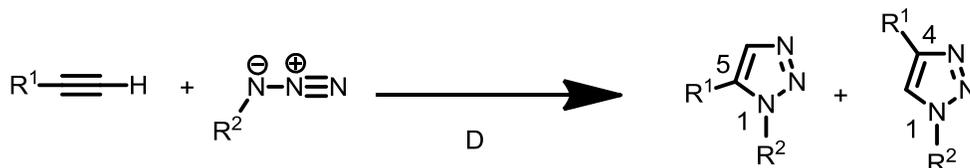


Figura 9. Intercalación de fármacos en la HDL.

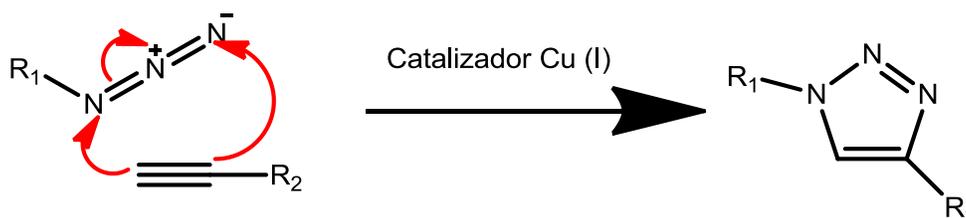
Debido a su naturaleza biocompatible, estos materiales, especialmente los que se componen únicamente de magnesio y aluminio, son empleados en la industria farmacéutica como excipientes, principios activos y en la intercalación de fármacos (Figura 9).²³ En el área de la química orgánica se usan como catalizadores heterogéneos debido a su fácil preparación, su modificación estructural (poro y área específica), la modulación de sus propiedades básicas (base de Brønsted-Lewis), y su reciclaje como en las reacciones de Friedel-Crafts,²⁴ síntesis de pirazoles,²⁵ etc.

Una de las reacciones orgánicas donde se han utilizado los HDLs como catalizadores heterogéneos, es la cicloadición de un alquino a una azida, para dar triazoles, los cuales son heterociclos aromáticos de cinco miembros constituidos por tres átomos de nitrógeno y dos átomos de carbono. Esta reacción es conocida como la reacción de Huisgen²⁶ en su versión original, en donde se obtienen los regioisómeros 1,5 y 1,4 (Esquema 1).



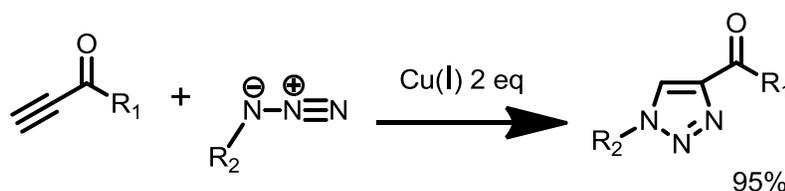
Esquema 1. Reacción de Huisgen.

Existe una variante que hace uso de un catalizador de cobre (I), lo que permite que la reacción se pueda llevar a cabo de forma regioselectiva, dando como único producto los triazoles 1,4-disustituidos (Esquema 2).



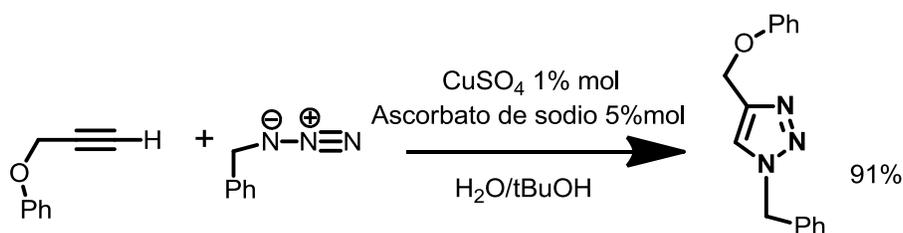
Esquema 2. Reacción catalizada por Cu (I).

En el 2002, Meldal reportó la aplicación de Cu (I) para catalizar la reacción de Huisgen, con buenos rendimientos y obteniendo el regioisómero 1,4.²⁷



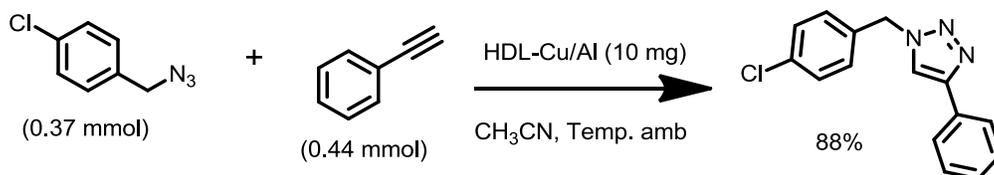
Esquema 3. Reacción de Meldal.

En el mismo año 2002, Sharpless reportó la aplicación de sales Cu (II) con un agente reductor como el ascorbato de sodio, reportando el regio isómero 1,4 como único producto.²⁸



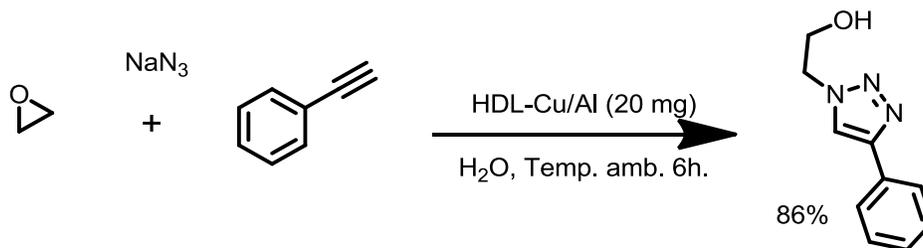
Esquema 4. Reacción de Sharpless.

Recientemente, se ha descrito en la literatura química el uso de HDL Cu/Al como catalizador para la síntesis de 1,2,3 triazoles. En el año de 2009 Pitchumani reportó la aplicación de la HDL Cu/Al en la reacción de derivados de fenilacetileno y bencilazidas para dar los correspondientes triazoles 1,4 disustituídos (Esquema 5).²⁹



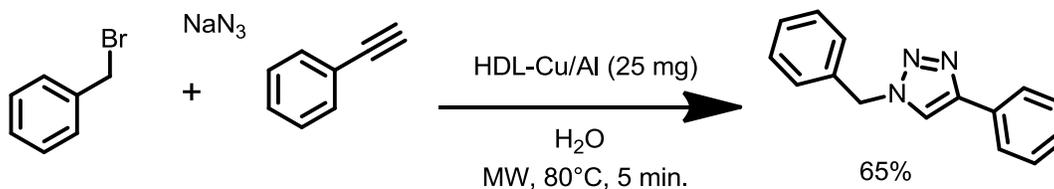
Esquema 5. Cicloadición 1,3-dipolar catalizada por HDL-Cu/Al.

En 2012, Reddy describió la aplicación de este mismo material HDLCu/Al para la síntesis de β -hidroxi triazoles, obteniendo el correspondiente 1,2,3-triazol como único producto en un buen rendimiento (Esquema 6).³⁰



Esquema 6. Síntesis de β -hidroxi-triazoles empleando HDLCu/Al seca.

En el mismo año Jayaram evalúa la HDL Cu/Al en la reacción de Huisgen-multicomponente asistida por microondas, obteniendo el correspondiente 1,2,3-triazol de forma selectiva (Esquema 7).³¹



Esquema 7. Síntesis multicomponente catalizada por HDL-Cu/Al.

El interés para desarrollar esas metodologías y obtener triazoles se sitúa en la presencia de estos heterociclos en diversos compuestos con actividad biológica, tales como fungicidas,³² anticancerígenos,³³ antivirales,³⁴ s antituberculosis^{35a} y antibiótico^{35b} (Figura 10).

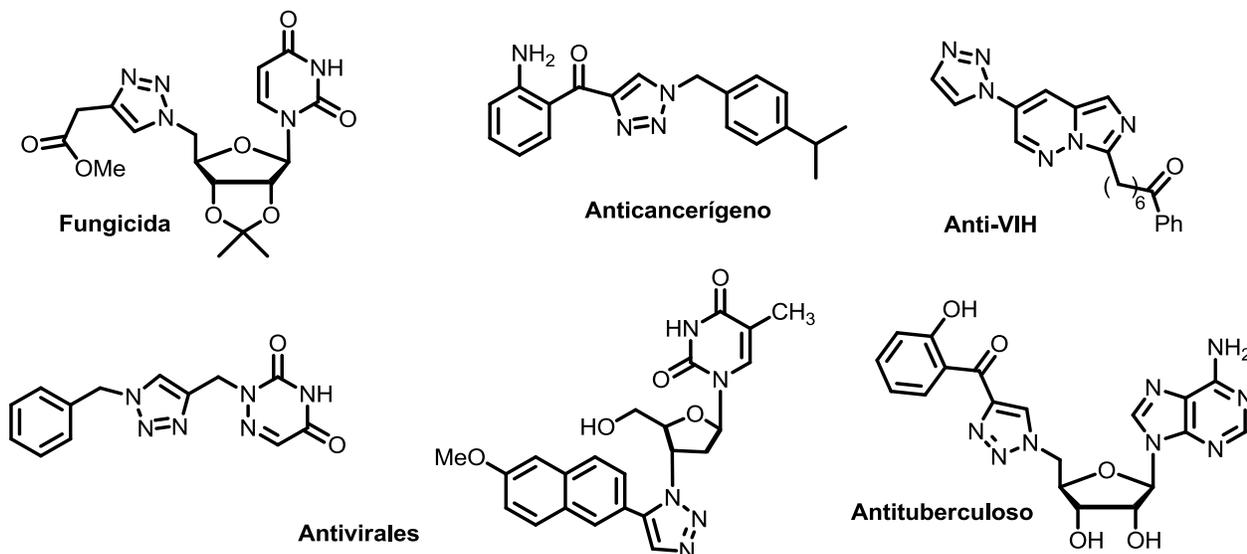


Figura 10. Compuestos que contienen el 1,2,3-triazol.

Los 1,2,3-triazoles son parte estructural de una gran variedad de compuestos orgánicos, por lo que resultan gran interés, en observar el comportamiento del material catalítico heterogéneo HDL Cu/Al en el seno de la reacciones de síntesis. Dentro de este grupo de moléculas con actividad biológica que contienen 1,2,3 triazoles en su estructura, podemos encontrar a derivados de los ácidos biliares los cuales han mostrado ser inhibidores de la hepatitis B.³⁶ Este grupo de esteroides pueden regular una gran variedad de procesos biológicos y por lo tanto son fármacos promisorios en el tratamiento de un gran número de enfermedades, tales como enfermedades cardiovasculares, autoinmunes, tumores cerebrales, cáncer de mama, cáncer de próstata y osteoartritis, entre otras.³⁷ En la literatura hay pocos ejemplos de ácidos biliares que contengan el anillo de 1,2,3-triazol (Figura 11).³⁸⁻⁴⁰

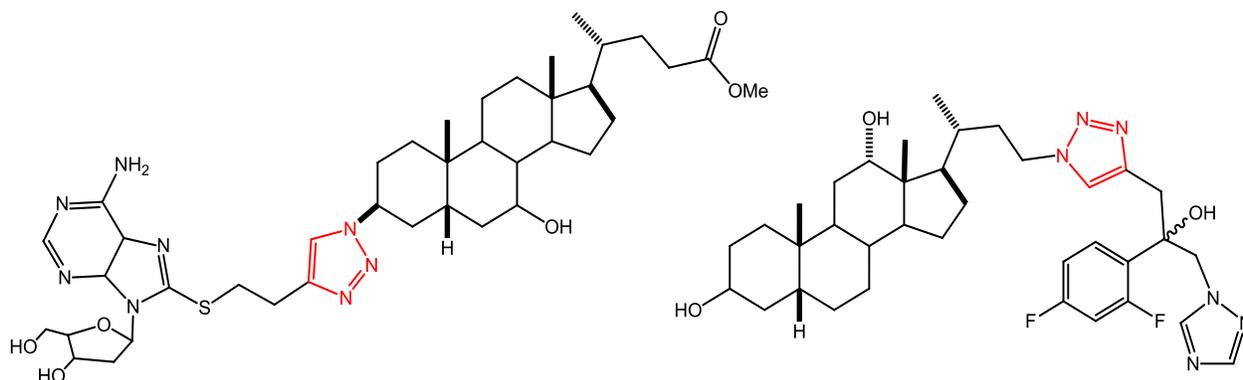


Figura 11. Ejemplos de algunos triazoles con esteroides.

A partir de lo anteriormente descrito, y dando continuidad a una línea de investigación en catálisis heterogénea, es que surge el interés de sintetizar nuevos conjugados de ácidos biliares, en cuya estructura, la unidad situada entre los componentes del conjugado es un 1,2,3 triazol. Esta motivación inspiró el presente trabajo de investigación, el cual abarca el desarrollo metodológico y la aplicación de la síntesis de 1,2,3 triazoles en presencia de un catalizador heterogéneo.

Hipótesis

La HDL-Cu/Al en presencia de ascorbato de sodio, cataliza la reacción Huisgen. El ascorbato de sodio captura el cobre II, el cual forma parte de la estructura del material sólido tipo hidróxido doble laminar. Esto influye directamente en los altos rendimientos de la reacción.

Objetivos

Objetivo general

Sintetizar y caracterizar el hidróxido doble laminar $\text{Cu}^{+2}/\text{Al}^{+3}$, para ser usado como catalizador heterogéneo regioselectivo en la reacción de Huisgen.

Objetivos particulares

- Obtener el hidróxido doble laminar $\text{Cu}^{+2}/\text{Al}^{+3}$.
- Caracterizar el hidróxido doble laminar antes y después de calcinar a 500 °C, mediante difracción de rayos X de polvos, microscopía electrónica de barrido, fisisorción de N_2 y espectroscopía infrarrojo.
- Estudiar la influencia del ascorbato de sodio en el proceso catalítico.
- Sintetizar 1,2,3-triazoles mediante una reacción CuAAC, a partir de azidas esteroidales y alquinos terminales derivados de uracilo y timina.

Discusión de resultados.

Los resultados presentados a continuación se dividen en dos partes, en la primera parte se describe la síntesis y caracterización del material (HDL Cu/Al), y en la segunda parte se describe la aplicación de este material como catalizador en la síntesis de 1,2,3-triazoles.

Difracción de rayos x

Las HDL Cu/Al seca y calcinada se caracterizaron por Difracción de Rayos X de polvos, a continuación se muestran los difractogramas de las correspondientes HDL Cu/Al seca (Figura 12A), con los planos (1 1 0), (0 0 2), (1 1 1), (1 1 2), (0 2 0), (1 0 1) y (1 1 3), los cuales son similares a los de la malaquita $\text{Cu}_2\text{CO}_3(\text{OH})_2$ por el exceso de cobre en la HDLs. La determinación de las distancias interplanares de estos materiales se realizó mediante la ley de Bragg, obteniendo distancias de 8.18 a 1.55 Å.

En la Figura 12B se muestra el difractograma de la HDL Cu/Al calcinada, donde se observan los planos (110), (111), (202), (022), (113), (311), y (220) característicos del CuO. Las correspondientes distancias interplanares calculadas fueron de 2.75 a 1.37 Å.

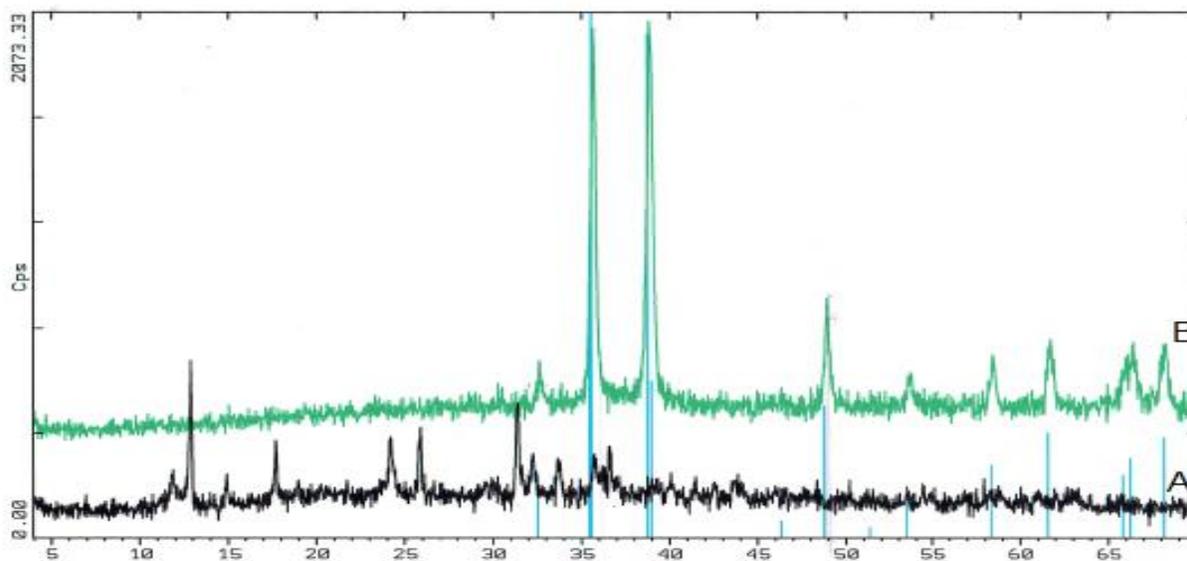


Figura 12. Difractograma de HDL Cu/Al seca (A) y calcinada (B).

Espectroscopía infrarroja.

La HDL Cu/Al seca (A) se caracterizó por IR. El espectro de IR muestra las bandas de 3397 y 3309 cm^{-1} que corresponden a los grupos O-H, 1493 y 1379 cm^{-1} asignadas a los grupos CO_3^{2-} , y las vibraciones de estiramiento y flexión de Al-O y Cu-O se observan en 800 y 400 cm^{-1} respectivamente (Figura 13 A). El espectro de IR de la HDL Cu/Al calcinada (Figura 13 B) no muestra las bandas de 1493 y 1379 cm^{-1} correspondientes a los iones CO_3^{2-} . Por otro lado, se pueden observar las bandas correspondientes a los grupos O-H a 3620, 3523 y 3433 cm^{-1} y las bandas pertenecientes a las vibraciones de estiramiento y flexión Cu-O y Al-O entre 800 y 400 cm^{-1} respectivamente.

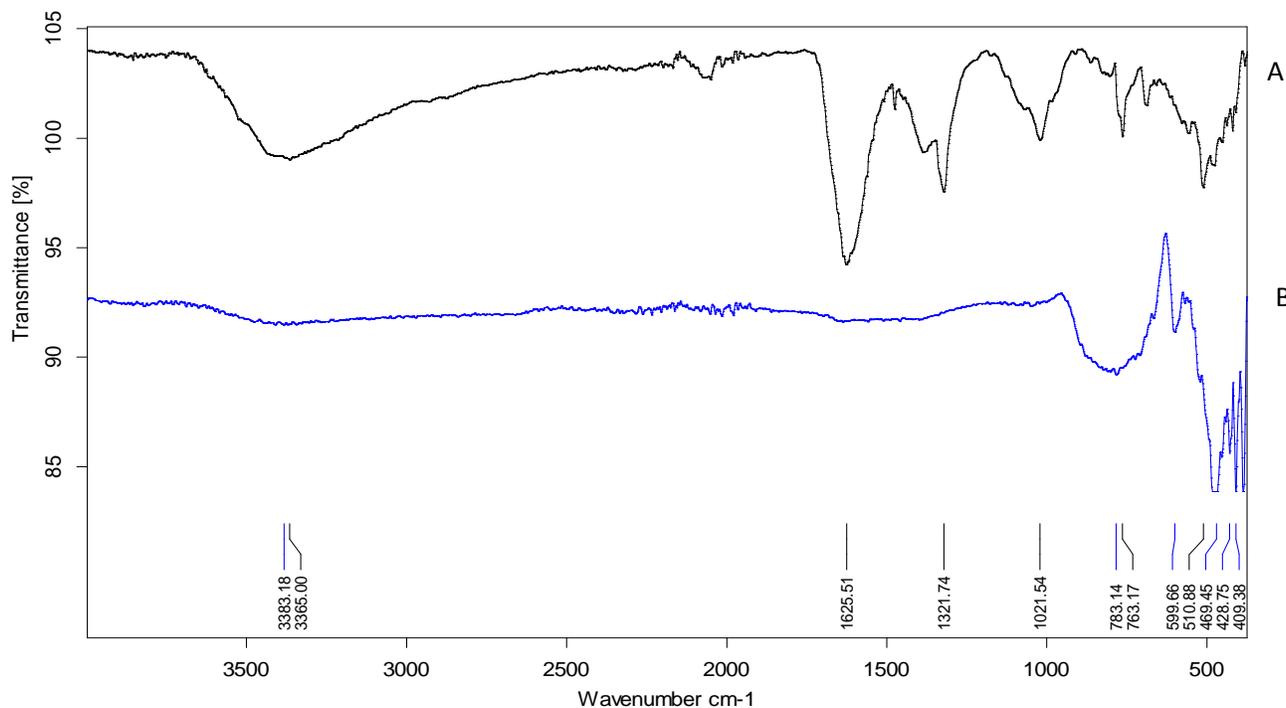


Figura 13. Espectros IR de HDL Cu/Al seca (A) y calcinada (B).

Microscopía Electrónica de Barrido.

La micrografía de la HDL Cu/Al seca (Figura 21) se obtuvo con el detector de electrones secundarios, la cual se observa el tamaño de la partícula es de $2\mu\text{m}$. (Figura 14).

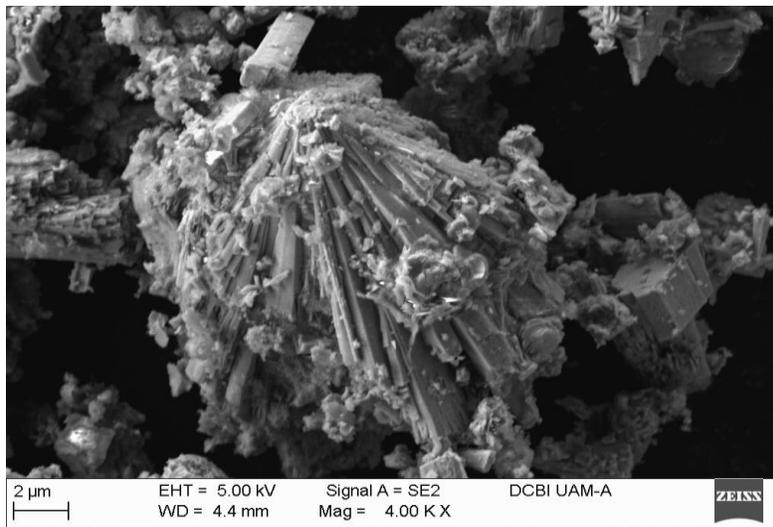


Figura 14. Microfotografía de la HDL Cu/Al seca.

La micrografía de la HDL Cu/Al calcinada (Figura 15) también se obtuvo con el detector de electrones secundarios, de la misma manera se observa el tamaño de la partícula es de $1\mu\text{m}$.

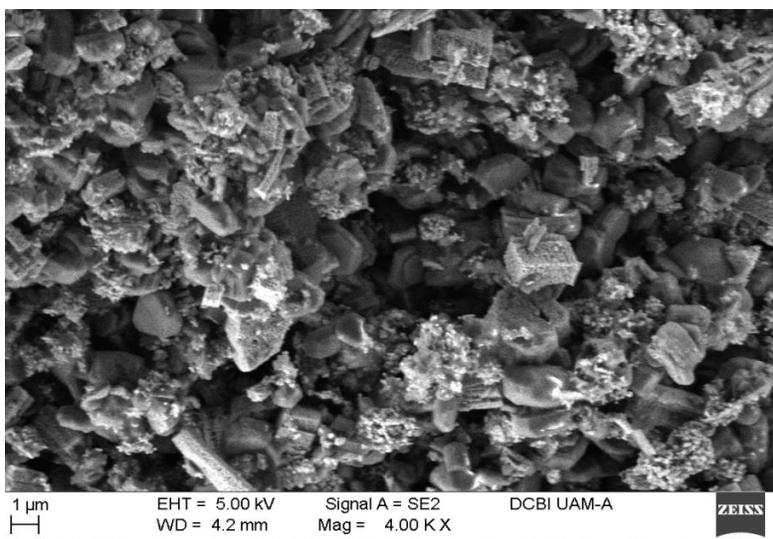
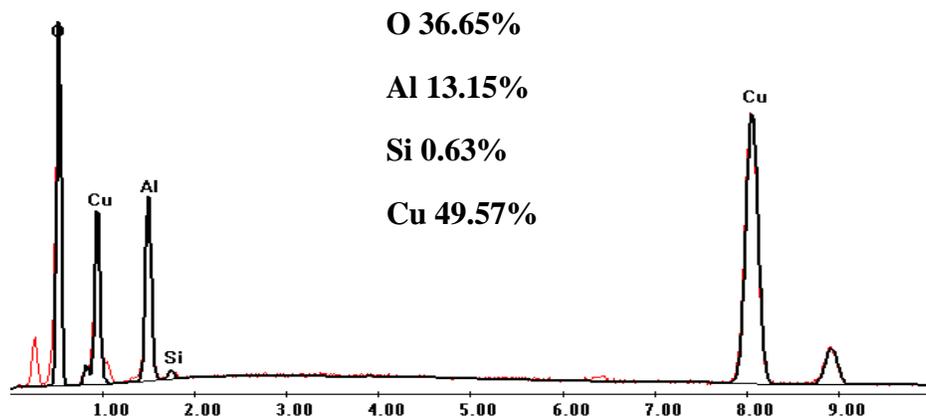


Figura 15. Microfotografía de la HDL-Cu/Al calcinada.

Este análisis químico semicuantitativo por espectroscopía de energía dispersiva, sirvió para determinar la concentración de los diferentes elementos químicos que constituyen a las HDL Cu/Al

seca y calcinada. El espectros de emisión para la HDL Cu/Al seca indica la presencia de oxígeno, aluminio, cobre y silicio (Figura 16). La presencia de silicio en el material puede deberse al desgaste del material de vidrio utilizado en la preparación de las HDLs. Por otro lado, el análisis químico semicuantitativo HDL Cu/Al calcinada solo presenta oxígeno, aluminio y cobre. La disminución de oxígeno se debe a la pérdida de agua al calcinar.

Label A: L3HDLsCuAlseca



Label A: L4HDLsCuAlcalcinada

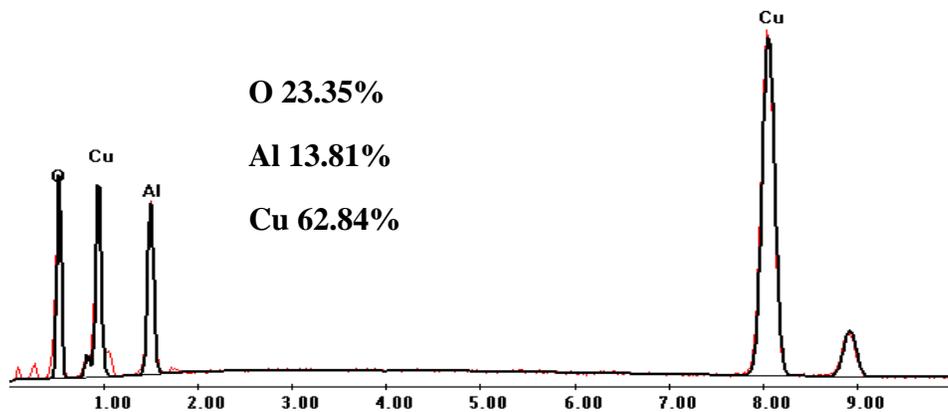


Figura 16. Espectros de emisión de las HDL Cu/Al seca y calcinada.

Fisisorción de nitrógeno.

Las propiedades texturales de la HDL Cu/Al seca, se determinaron por fisisorción de nitrógeno. En la Figura 17 y 18, se muestran las isothermas de adsorción-desorción de nitrógeno de este material, la curva corresponde al tipo II que es característica de sólidos macroporosos (minerales de arcilla), sólidos catiónicos y sólidos aniónicos (hidróxido dobles laminares). Este tipo de isoterma es indicativo de una adsorción física en multicapa. Se observa que el rápido corresponde a la formación de la primera capa, al seguir aumentando la presión se forma la segunda capa de moléculas adsorbidas, seguida de otras más. El ciclo de histéresis puede asociarse con el desarrollo de una red porosa y de una condensación capilar retardada sobre la superficie de los cristales laminares.⁴²

La isoterma tipo II que presenta el material tiene una histéresis tipo H3 y que se caracteriza por no presentar una plataforma de adsorción límite en condiciones de presión relativamente altas y cercanas a la presión de saturación. Esta histéresis es característica de materiales laminares, como las arcillas, y poros flexibles con morfología de tipo rendija. Las propiedades texturales para la HDL Cu/Al seca son área BET de 74 m²/g para el tamaño de poro 161 Å y volumen de poro 0.44 cm³/g, y para la calcinada el área BET de 63 m²/g para el tamaño de poro 174 Å y volumen de poro 0.42 cm³/g.

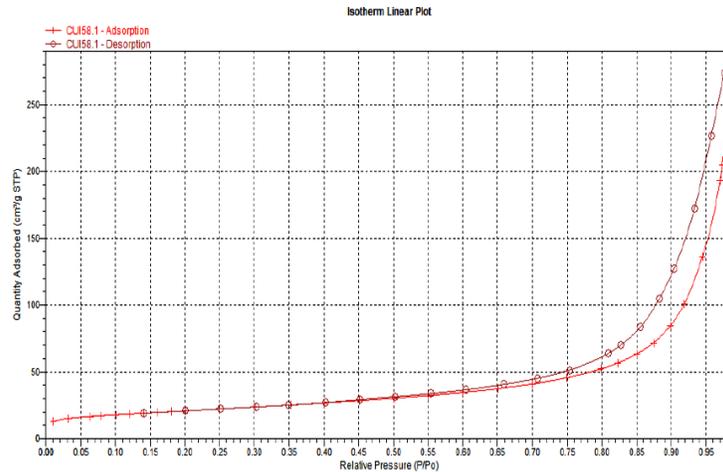


Figura 17. Isothermas de adsorción-desorción de nitrógeno de la HDL Cu/Al seca.

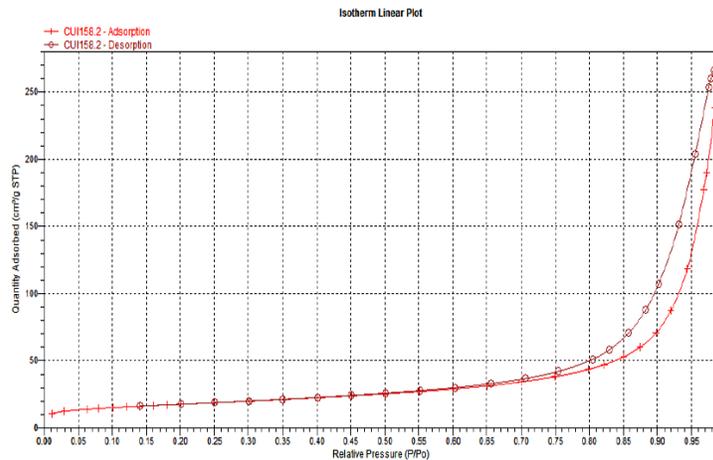


Figura 18. Isothermas de adsorción-desorción de nitrógeno de la HDL Cu/Al calcinada.

Análisis termogravimétrico (TGA)

El comportamiento de descomposición térmica de la hidrotalcita seca se observó por análisis de TGA en atmósfera de nitrógeno. Los perfiles se muestran en la figura 19, se observan tres picos importantes, el primero cerca de 100 °C asignado a la pérdida de moléculas de agua físicamente adsorbidos y entre capas, el segundo se atribuye a la deshidroxilación y descarbonatación de la materia similar a la brucita y el último presenta un pico significativo después de 800 °C, debido al colapso de la estructura.

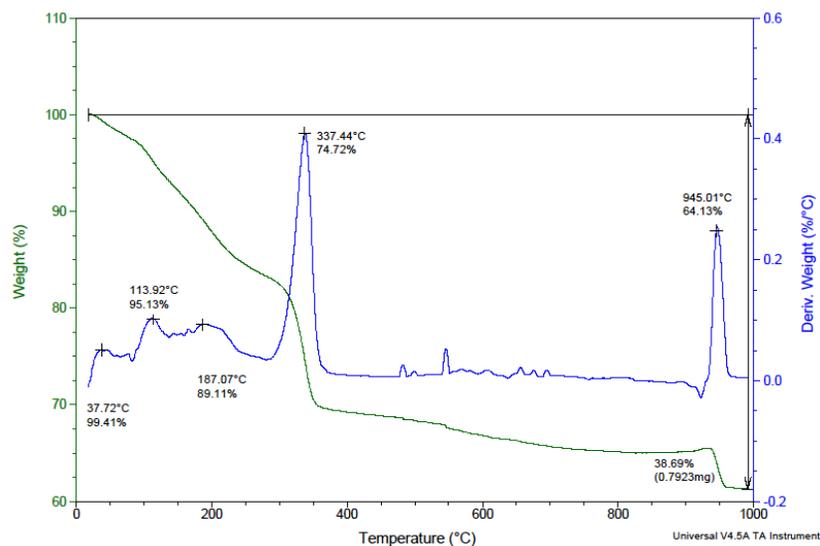
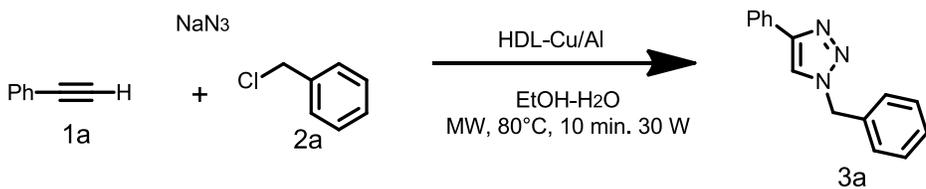


Figura 19. TGA de la HDL Cu/Al seca.

Evaluación Catalítica

Una vez obtenidos los diferentes materiales, estos se evaluaron como catalizadores heterogéneos en la reacción de cicloadición de un alquino terminal, una azida orgánica y un halogenuro de bencilo, asistida por microondas. El modelo de reacción utilizado fue el fenil-acetileno, azida de sodio y cloruro de bencilo, para obtener el 1-bencil-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol,(Tabla 4).

Tabla 4. Reacción de cicloadición multicomponentes en presencia de HDL-Cu/Al^a



Ensayo	Material	Agente reductor	Rendimiento (%) ^b
1	HDL-Cu/Al seca	Ascorbato de sodio (10 mg)	76
2	HDL-Cu/Al seca	-----	66
3	HDL-Cu-Al calcinada	Ascorbato de sodio (10 mg)	98
4	HDL-Cu-Al calcinada	-----	22
5	CuO ^c	Ascorbato de Sodio (10 mg)	43
6	CuO	-----	5

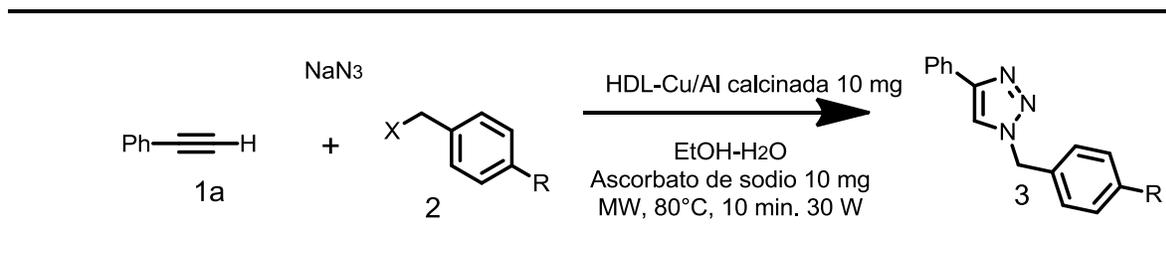
^aCondiciones de reacción: Fenilacetileno **1a** (1 mmol), cloruro de bencilo **2a** (1.2 mmol), NaN₃ (1,2 mmol), 10 mg de HDL, 2 ml EtOH-H₂O (3:1), microondas 80°C-30 W, 10 minutos. ^bRendimiento obtenido después de purificación. ^cSe uso CuO en una relación 13% mmol.

Como se puede observar en la tabla 4 (Ensayos 1-4), el uso del HDL calcinada y ascorbato de sodio fue determinante para que los rendimientos de las reacciones incrementaran notablemente. Considerando que el difractograma del HDL calcinada era muy parecido al CuO, se realizaron los ensayos 5 y 6 en ausencia del material, observándose que el rendimiento de la reacción disminuye considerablemente. A partir de esos resultados, se deduce que durante el desarrollo de la reacción existe la presencia de Cu(I), como consecuencia de la reducción de Cu(II) en presencia de ascorbato de sodio. El Cu(I) es más activo como catalizador en la misma reacción orgánica, por lo que su presencia explicaría la diferencia de los rendimientos en procesos catalíticos. No obstante, el problema es explicar la formación de Cu(I) en un material sólido donde Cu(II) forma parte de la estructura, y que difícilmente podría encontrarse como un metal situado en la superficie o entre las láminas del HDL. La diferencia de los rendimientos en los procesos catalíticos realizados en presencia de material seco y calcinado, es la alta actividad catalítica que presentan los HDLs en su estado calcinado, lo cual se explica por la diferencia en el área específica de ambos materiales.

Durante el desarrollo de la reacción, fue posible observar que la mezcla de disolventes utilizados en la reacción orgánica en presencia de ascorbato de sodio, adquiere un color amarillo una vez que el proceso concluye. El análisis de esa solución demostró la presencia de Cu(II), lo cual permite inferir que el ascorbato de sodio captura cobre de la estructura laminar del HDLs. Esto permite explicar la presencia de dos especies activas Cu(I) y Cu(II), que participan en la catálisis de la cicloadición. Se podría pensar que una vez que el ascorbato ha capturado Cu (II) de los HDLs, este material sólido ya no es necesario para llevar a cabo la reacción, sin embargo se realizaron varios intentos para obtener los mismos rendimientos de reacción al utilizar únicamente ascorbato de sodio y CuO y no tuvieron éxito. Esto lleva a pensar que pese a la degradación del HDL, esta sigue siendo de suma importancia para tener altos rendimientos.

Después de estos resultados y haber encontrado las condiciones óptimas de reacción se preparó una familia de triazoles, a partir de diferentes halogenuros de bencilo (Tabla 5). En todos estos casos se observó la misma tendencia en la selectividad y rendimiento de la reacción. Todos los productos fueron caracterizados por RMN de ^1H y ^{13}C , comparando el espectro obtenido con lo descrito en la literatura para los mismos productos.

Tabla 5. Reacción de cicloadición multicomponentes con halogenuros de bencilo^a



Ensayo	Halogenuros de bencilo	X	R	Producto	Rendimiento (%) ^b
1	2b	Cl	F	3b	90
2 ^c	2c	Cl	Cl	3c	95
3	2d	Br	Br	3d	85
4 ^c	2e	Br	I	3e	90

^aCondiciones de reacción: Fenilacetileno **1a** (1 mmol), halogenuros de bencilo **1b** (1.2 mmol), NaN_3 (1,2 mmol), 10 mg de HDL, 2 ml EtOH-H₂O (3:1), microondas 80°C-30 W, 10 minutos. ^bRendimiento obtenido después de purificación cromatográfica.

Resonancia magnética nuclear de ¹H y ¹³C

Las señales más relevantes de esta familia de compuestos se ejemplifican para el compuesto **3a**, en cuyo espectro de protón se demuestran la presencia del triazol, por un singulete $\delta = 7.68$ ppm que corresponde al único proton de dicho anillo. Otra señal característica es la que aparece como singulete a $\delta = 5.59$ ppm y que al metileno bencílico. Las señales correspondientes para los hidrógenos de los anillos aromáticos se encuentran en $\delta = 7.21\text{--}7.24$, $7.29\text{--}7.36$, $7.37\text{--}7.41$ y $7.77\text{--}7.80$ ppm (Figura 20).

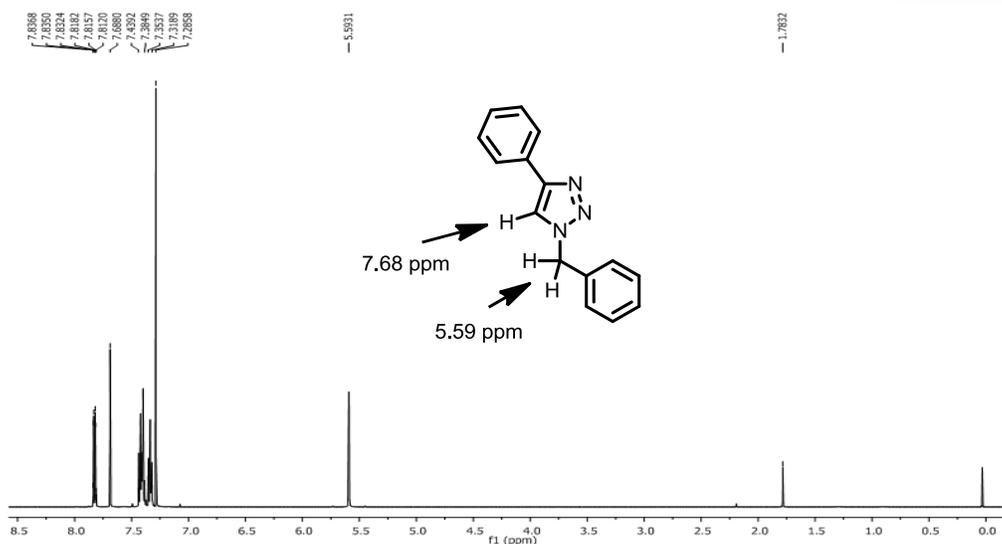


Figura 20. RMN de H¹ del triazol **3a**.

En el espectro de RMN de ¹³C para el triazol **3a**, se observan diversas señales a diferentes desplazamientos químicos (Figura 21). Las señales más relevantes que nos indican la formación del triazol 1,4-disustituído son las señales a $\delta = 119.5$ y 148.2 ppm asignadas al CH y carbono cuaternario del anillo de triazol, respectivamente. Otras señales a $\delta = 54.23$ (NCH₂), y a $\delta = 125.7, 128.3, 128.8, 129.35$ y 129.36 ppm, corresponden a los CH aromáticos, mientras que los respectivos carbonos cuaternarios aparecen a $\delta = 130.4$ y 134.8 ppm.

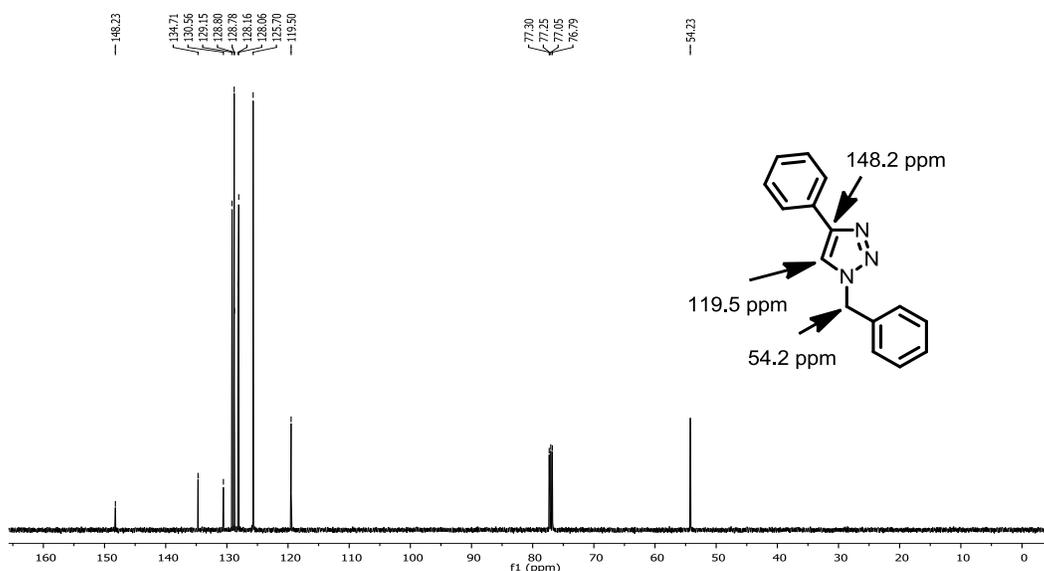


Figura 21. RMN de ¹³C del triazol **3a**.

Determinación de la regioselectividad por cromatografía de gases.

La regioselectividad de todas las reacciones realizadas en este trabajo se corroboraron por cromatografía de gases con un detector de ionización de llama (FID), mediante la comparación de una mezcla autentica de los regioisómeros 1,4 y 1,5 de los triazoles (ver parte experimental). En la Figura 22, se muestra el cromatograma de gases de la mezcla de regioisómeros del triazol **3a**, donde el regioisómero 1,5 presenta un tiempo de retención de 10 minutos y el regioisómero 1,4 presenta un tiempo de retención de 11 minutos. Al analizar el cromatograma de gases del triazol **3a**, se observa que sólo se obtuvo el regioisómero 1,4 con un tiempo de retención de 11 minutos (Figura 23).

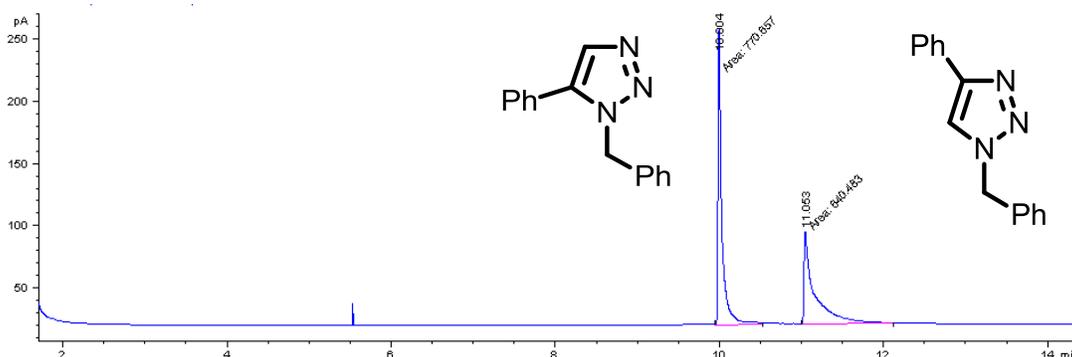


Figura 22. Cromatogramas de gases de la mezcla de regioisómeros.

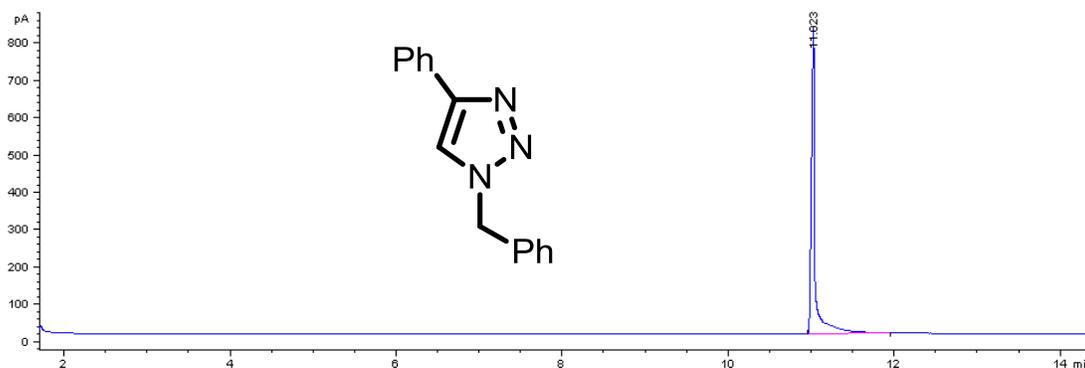


Figura 23. Cromatogramas de gases del triazol **3a**.

Espectrometría de masas (EM).

El triazol **3a** fue analizado empleando la técnica de cromatografía de gases con detector acoplado de masas en modo ionización química, la cual utiliza al gas metano para generar tres iones moleculares, $[M+1]^+ = 236$, $[M+29]^+ = 264$ y $[M+41]^+ = 276$. Al lado izquierdo de los iones moleculares se observan los fragmentos del triazol **3a** $[M-144]^+ = 91$ [Ph-CH₂]. A menudo resulta difícil asignar estructuras definidas a los fragmentos de una molécula, pero en este caso se pueden observar claramente el ion de $m/z = 91$, los cuales corresponden al fragmento PhCH₂ respectivamente. Debido a que este proceso de ionización, es suave, no se producen muchos fragmentos de la molécula (Figura 24).

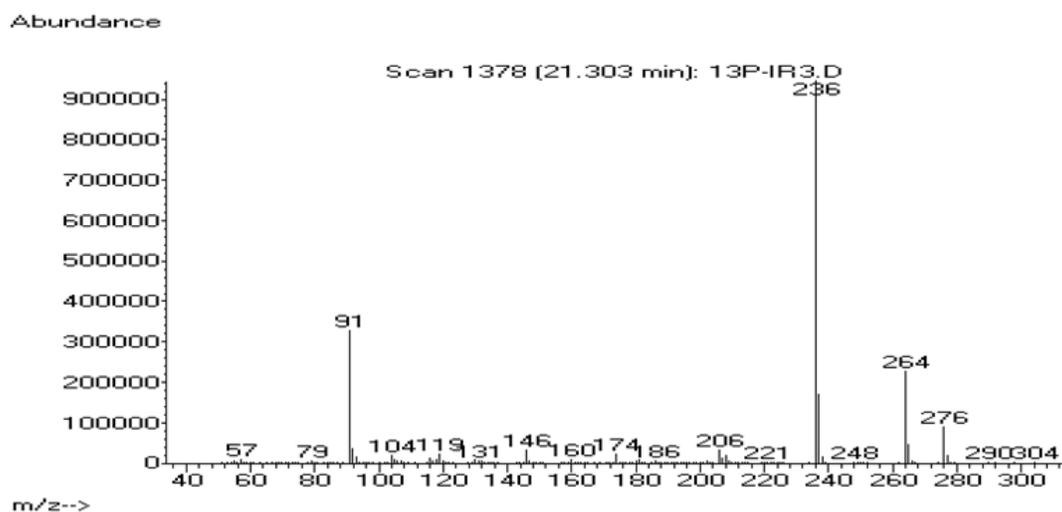
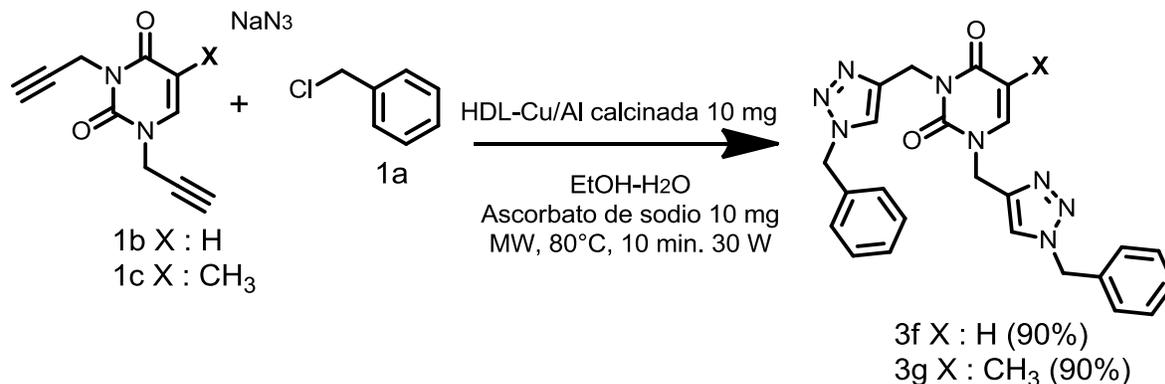


Figura 24. Espectro de masas del triazol **3a**.

Con el propósito de evaluar la versatilidad de la presente metodología, y una vez encontradas las condiciones óptimas de reacción, el HDL Cu/Al fue utilizado para catalizar la reacción de cicloadición multicomponentes de alquinos terminales derivados de bases nitrogenadas: uracilo y timina⁴³ (Esquema 8). Las bases nitrogenadas son compuestos orgánicos cíclicos, que incluyen dos o más átomos de nitrógeno. Son parte fundamental de los nucleósidos, nucleótidos, nucleótidos cíclicos (mensajeros intracelulares), dinucleótidos (poderes reductores) y ácidos nucleicos. En el esquema 8, se puede observar las condiciones de reacción y los rendimientos para las reacciones de cicloadición

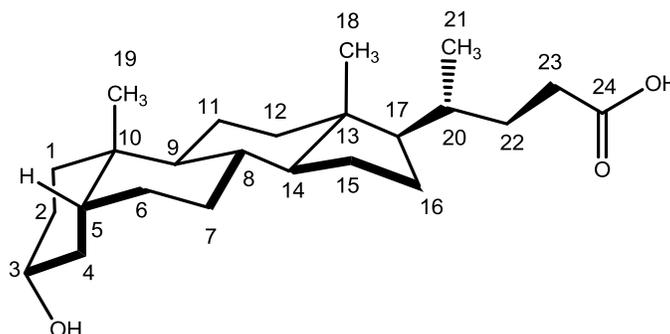
de las bases nitrogenadas. Una vez más, la reacción procede selectivamente y los rendimientos son satisfactorios (90%).



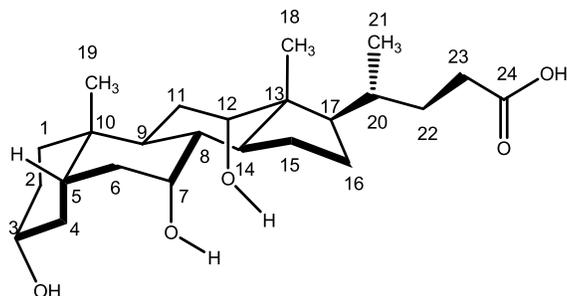
Esquema 8. Síntesis multicomponente de ditriazoles empleando HDL Cu/Al calcinada

En la siguiente etapa del presente proyecto, se estudió la reacción de cicloadición con azidas esteroidales, con la idea de generar sistemas conjugados a partir de una base nitrogenada y derivados del ácido bilar.⁴⁴ Los ácidos biliares son compuestos de 24 átomos de carbono dihidroxilados o trihidroxilados, que se derivan del colesterol. Por lo tanto son esteroides, una clase de lípidos insaponificables. Además, estos ácidos son derivados estructurales del ácido cólico, que se caracteriza por tener en el C17 una cadena alifática ramificada de 5 átomos de carbono, destacando:⁴¹ En este proyecto se trabajó con los siguientes ácidos biliares:

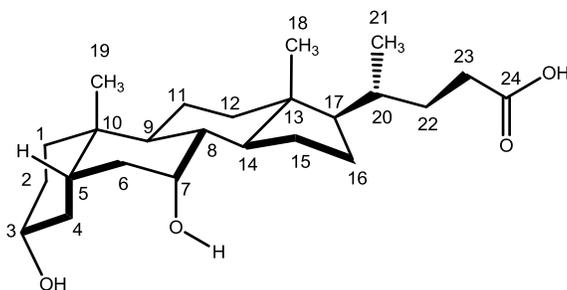
a) El ácido litocólico (hidroxilado en posición 3 α).



b) El ácido cólico (hidroxilado en posición 3α , 7α y 12α).



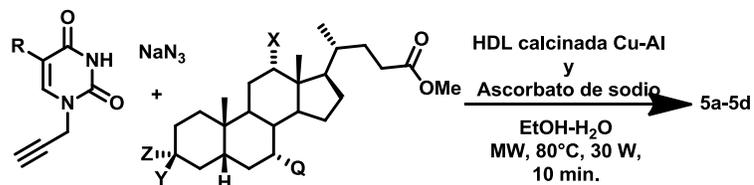
c) El ácido quenodesoxicólico (hidroxilado en posición 3α y 7α).



Para obtener las azidas esteroidales se siguió la ruta de síntesis de la literatura, la cual involucra una esterificación de Fisher para obtener el éster correspondiente. Posteriormente, el compuesto se trató con cloruro de mesilo y trietilamina para obtener el correspondiente mesilato. Finalmente, el mesilato (**4a**, **4c** y **4e**), se trató con azida de sodio para obtener el compuesto (**4b**, **4d** y **4f**), con inversión de configuración, estos productos se obtuvieron en buenos rendimientos.

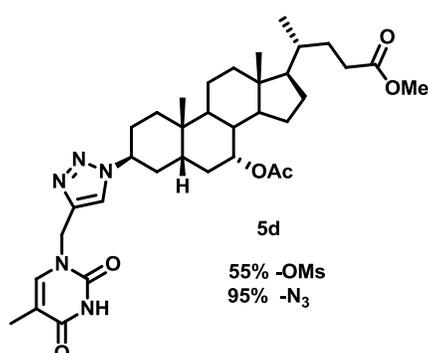
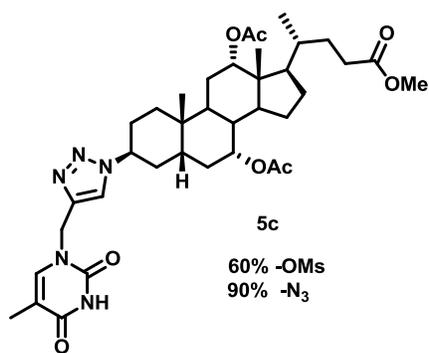
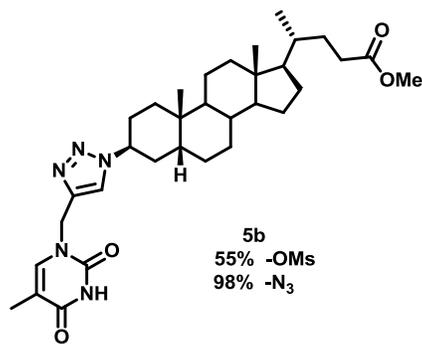
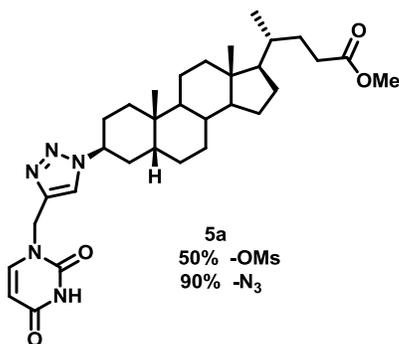
En la síntesis de los 1,2,3-triazoles derivados de esteroides, partiendo de la azida esteroideal, se empleó un alquino terminal derivado de uracilo y timina (**1d-1e**), el cual se hizo reaccionar con la azida (**4b**, **4d** y **4f**) en presencia de HDL Cu/Al (10 mg) y ascorbato de sodio (10 mg), calentado a 80 °C (MW) durante 10 minutos. La cromatografía en capa fina (CHCl_3 -EtOH 95:5) mostró que las materias primas se habían consumido totalmente. Los productos deseados se obtuvieron en excelentes rendimientos, después de purificar por cromatografía en columna (Tabla 6).

Tabla 6. Reacción de cicloadición regioselectiva con esteroides^a



1d R = H
1e R = CH₃

	Q	X	Y	Z
4a =	H	H	H	OMs
4b =	H	H	N ₃	H
4c =	OAc	OAc	H	OMs
4d =	OAc	OAc	N ₃	H
4e =	OAc	H	H	OMs
4f =	OAc	H	N ₃	H



Reactivos: ^aAlquino 1 (1 mmol), 4 (1,2 mmol), catalizador (10 mg), ascorbato de sodio (10 mg) .y EtOH-H₂O (2 ml, 3: 1).

^bCuando Z = OMs, era necesario utilizar NaN₃ (1,2 mmol). ^cRendimiento de producto aislado después de la purificación cromatográfica.

Una alternativa lógica para llegar al mismo producto, fue la de realizar la reacción de multicomponente partiendo del mesilato correspondiente (**4a**, **4c** y **4e**), los cuales se hicieron reaccionar con los alquinos terminales derivados de uracilo y timina⁴⁵ (**1d-1e**), en presencia de azida de sodio NaN_3 , y el HDLCu/Al y ascorbato de sodio, calentando a 80 °C (MW) durante 10 minutos. En este caso los rendimientos de reacción disminuyen considerablemente: **5a** 50%, **5b** 55%, **5c** 60%, y **5d** 55% (Tabla 6).

Además de los productos deseados, **5a**, **5b**, **5c**, y **5d**, fue posible recuperar los ácidos biliares correspondientes con el alcohol libre en la posición 3, como consecuencia de la hidrólisis de los mesilatos **4a**, **4c** y **4e**, bajo las condiciones de reacción (EtOH-H₂O, MW, 80°C, 10 min.).

Al incrementar los tiempos de reacción y la temperatura, con la idea de obtener mayores rendimientos, se observó la formación de una mezcla compleja de productos difícil de purificar por cromatografía en columna.

Estudio del material recuperado de la reacción orgánica

El uso de catalizadores heterogéneos implica un análisis del material utilizado como catalizador antes y después de llevada a cabo la reacción, esto permite visualizar posibles problemas al momento de intentar recuperar el material, así como evitar la degradación prematura del material heterogéneo. Es así que en el presente proyecto, el catalizador se analizó estructuralmente después de haber concluido la reacción orgánica. El material se separó de la mezcla de reacción por centrifugación, se lavó con disolventes orgánicos y H₂O, para retirar el material orgánico y posibles restos de sales inorgánicas. Posteriormente, este material se caracterizó por DRX, (Figura 25), observándose que el material no se rehidrató en el medio de reacción (Figura 12A).

Dadas las condiciones de reacción (EtOH/H₂O MW 80 °C), se pensaría que el efecto memoria se presentaría sin ningún problema, sin embargo, lo anterior no sucedió. La prueba más contundente para lo anterior fue el difractograma, donde se observan los patrones correspondientes a la HDL Cu/Al calcinada (Figura 12B), y no se observan los patrones para HDL reconstruida (Figura 12A).

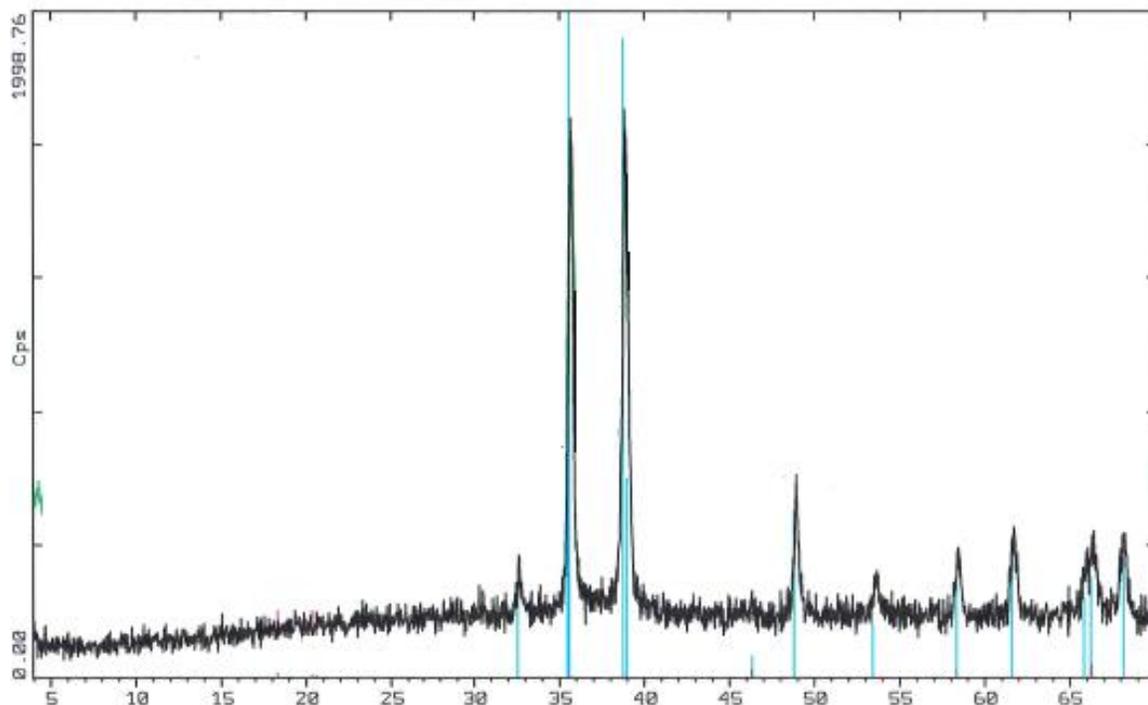


Figura 25. Difractograma de HDL Cu/Al calcinada recuperada.

Se sabe que la reconstrucción de HDLs originales puede ser difícil o imposible, dependiendo de los metales (Zn, Co, Ni) que constituyen el material, por lo que en este caso tratamos de reconstruir la estructura original utilizando diferentes condiciones descritas en la literatura,⁴⁶ y así demostrar que los materiales con Cu también pertenecen a ese grupo de HDLs que no pueden reconstruir su estructura. La reconstrucción en presencia de H₂O o de la mezcla EtOH-H₂O no fue posible incluso a altas temperaturas (150 °C) y largos períodos de calentamiento (48 h). En todas las pruebas realizadas, el óxido mixto Cu(Al)O fue identificado como única estructura, al analizar el difractograma no se modifica la estructura después de la reacción (Figura 26).

Este comportamiento permite demostrar la estabilidad de Cu(Al)O óxido mixto frente a condiciones no anhidras, lo que significa una ventaja del material desde el punto de vista sintético. Por lo general, este tipo de materiales (óxidos mixtos) no pueden almacenarse durante mucho tiempo, sin embargo, en este caso el material ha sido almacenado por un año sin la necesidad de utilizar condiciones especiales. Otra ventaja importante es que el material puede estar expuesto a alta

temperatura (500 ° C en un horno) sin el uso atmósfera de N₂, condiciones estándares para la reactivación del material.

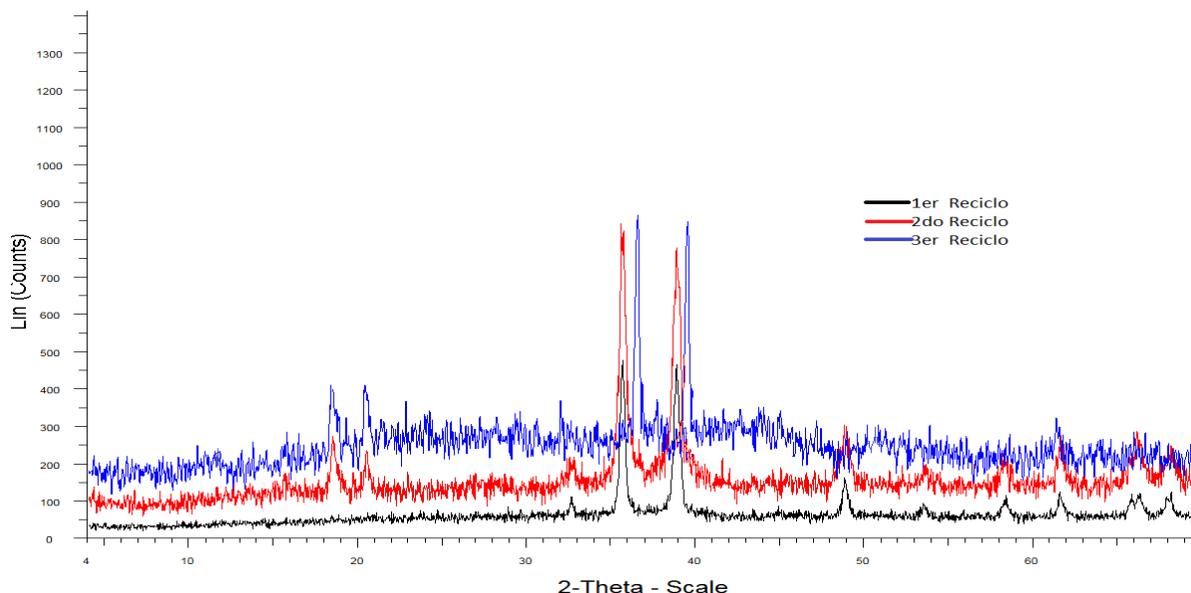
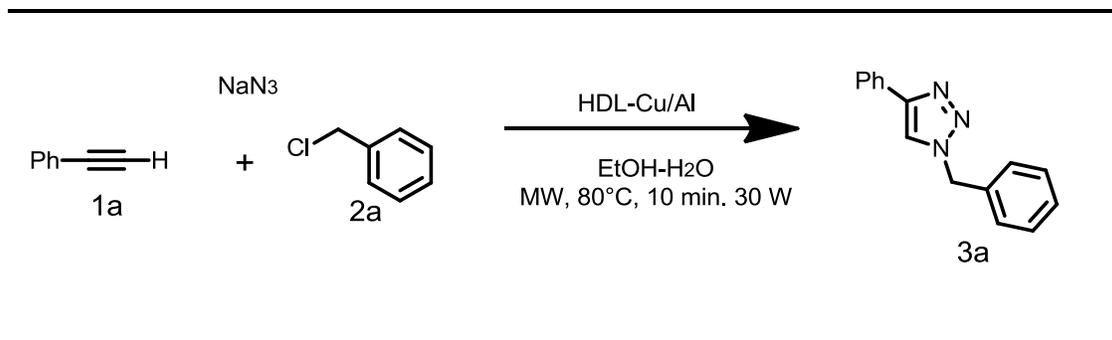


Figura 26. Difractograma de reciclos de la HDL Cu/Al.

El catalizador, Cu(Al)O óxido mixto, se reusó siguiendo dos procesos diferentes de reactivación: en el primero, después de la separación del material de la mezcla de reacción, este se secó a 100 ° C durante 24 h. El segundo proceso incluye calcinación a 500 ° C durante 5 h. Cuando el material se reactivó a 500 ° C, las reacciones procedieron con excelente rendimiento (92%). En contraste, el resultado obtenido con el uso de material seco a 100°C es notablemente menor (78%) (Tabla 7).

El Cu(Al)O óxido mixto reactivado a 500°C, se puede reciclar diez veces sin pérdidas significativas de su actividad catalítica. En todos los casos, la estructura cristalina del material se controló por difracción de rayos X. Este análisis reveló que la estructura del catalizador se mantiene sin cambios, incluso después de diez ciclos de reacción. Estos resultados sugieren que la reducción de la actividad de los catalizadores que se secaron a 100°C es debida a la presencia de materia orgánica en la superficie, la cual se elimina después del proceso de calcinación a 500°C.

Tabla 7. Reacción de cicloadición multicomponentes en presencia de HDL Cu/Al^a



Ensayo	Material	Agente reductor	Rendimiento (%) ^b
1	HDL-Cu/Al	Ascorbato de sodio (10 mg)	78
	Recuperada^c		
2	HDL-Cu/Al	Ascorbato de Sodio (10 mg)	92
	Reactivada 1er ciclo^d		
3	HDL-Cu/Al	Ascorbato de sodio (10 mg)	90
	Reactivada 2do ciclo		
	HDL-Cu/Al		
4	Reactivada 3er ciclo	Ascorbato de sodio (10 mg)	90

^aCondiciones de reacción : Fenilacetileno **1a** (1 mmol), cloruro de bencilo **2a** (1.2 mmol), 10 mg de HDL, 2 ml EtOH-H₂O (3:1), microondas 80°C-30 W, 10 minutos. ^bRendimiento obtenido después de purificación. ^cMaterial recuperado de medio de reaccion se secó en una estufa a 120°C durante 18 horas. ^dMeterial Reactivado calcinando a 450°C por 6 horas con flujo de nitrógeno.

Con los resultados hasta este punto del trabajo de investigación, es evidente que es necesario entender el papel de ascorbato de sodio en el proceso catalítico. La diferencia entre los rendimientos cuando se llevaron a cabo las reacciones en presencia o ausencia de esa sal, sugieren que un proceso red-ox tiene que tener lugar durante la reacción de cicloadición. Se sabe que el Cu(II) es capaz de catalizar la reacción Huisgen, y que Cu(II) se puede reducir a Cu⁺¹ en presencia de ascorbato de sodio

para hacer más eficiente la cicloadición, por ello se piensa que en el medio de reacción el ascorbato actúa como un agente quelatante capaz de capturar Cu del material. Para demostrar lo anterior, se analizó la mezcla de EtOH-H₂O, con la idea de identificar y cuantificar la presencia de Cu. El análisis se realizó por medio de espectroscopia UV-VIS, observándose que las muestras problema no tienen nada en común con ascorbato y Cu(II) (Figura 27).

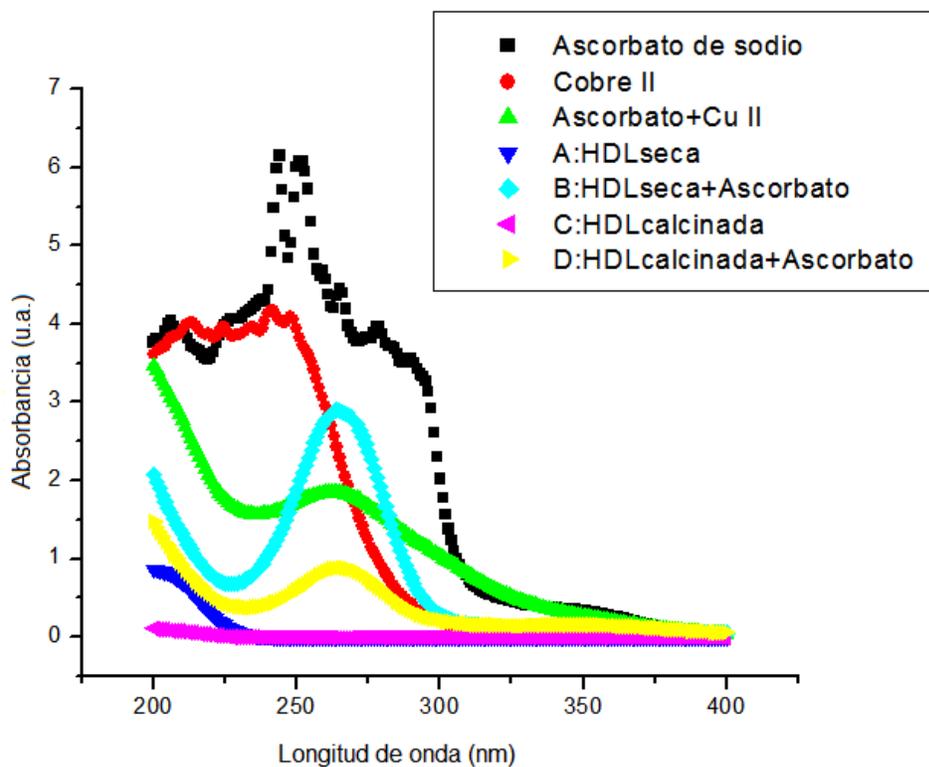


Figura 27. Espectro de UV-VIS.

La Figura 28, se observa el espectro de absorción dónde la muestra patrón (Línea negra) presenta un pico 262 nm con absorbancia de 1.85238, de acuerdo a esto se calcula el coeficiente de extinción (ϵ) con la Ley de Beer-Lambert ($A=\epsilon \cdot c \cdot L$)⁴⁷, el cual es $92.619 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. Sabiendo esto y de acuerdo con el espectro de UV-VIS se determinaran las concentraciones de las muestras problema. Para conocer cuánto cobre se está secuestrando es necesario saber cuánto cobre existe en nuestro material, para ello nos ayudamos con el análisis químico semicuantitativo de la HDL Cu/Al seca y calcinada (MEB), el cual indica que en la hidrotalcita seca hay 49.57 % de cobre y en el HDL

calcinada existe un 62.84 %, por lo que en 10 mg del HDL, en la seca hay 5.99 mmol de Cu y en la calcinada 11.13 mmol de Cu. De acuerdo a estos datos se sabe cuánto cobre captura el ascorbato de sodio en nuestro material. El ascorbato de sodio es capaz de capturar diferentes metales, y en este caso, es un agente quelatante que degrada la HDL seca y Cu (Al)O óxido mixto. La degradación es mínima, pero es suficiente para aumentar decisivamente en el rendimiento de la reacción (Tabla 8). En el caso de HDL tal como se sintetiza, el material pierde 4% Cu. Por otro lado, 0.4% de Cu se cuantificó a partir de la reacción llevada a cabo con el Cu (Al) O óxido mixto.

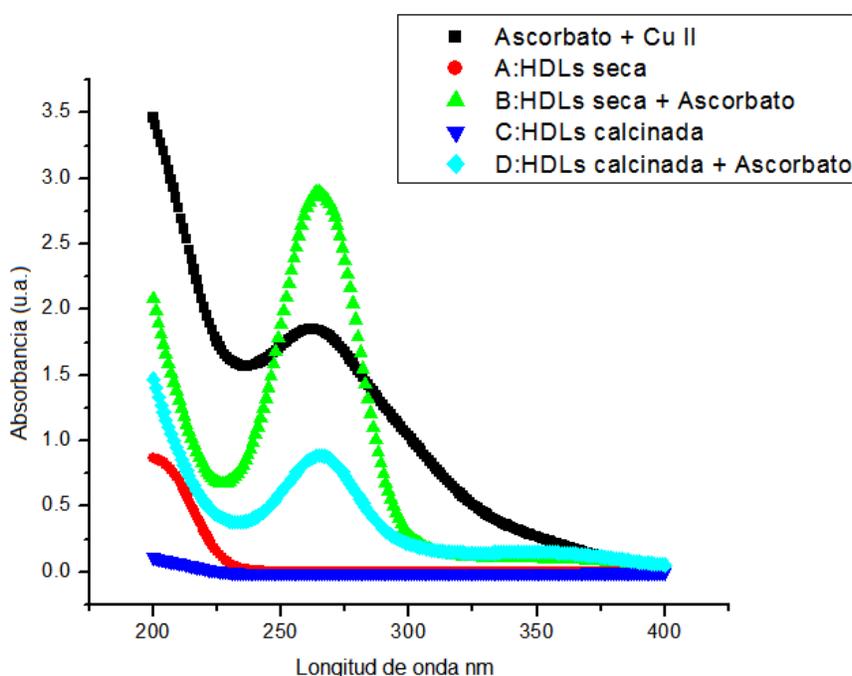


Figura 28. Espectro de UV-VIS de la muestra patrón y muestras problema.

Estos resultados demuestran el grado de la degradación del material, como consecuencia de la presencia de ascorbato de sodio, el cual es capaz de capturar diferentes metales. Pese a que la degradación es mínima, tanto en el material sintetizado como calcinado, es suficiente para explicar por qué el ascorbato puede participar en un proceso red-ox, y por lo tanto contribuir al aumento del rendimiento de la reacción. Estos resultados son significativos ya que en la literatura ⁴⁵ se ha descrito el uso de materiales semejantes, pero en ninguno de esos casos se hace hincapié en una caracterización

a fondo del material, tampoco se estudia a la reacción orgánica en presencia de la mezcla de óxidos, simplemente se limitan a usar a los HDLs sintetizados y secados a 100 °C

Tabla 8. Cuantificación del cobre secuestrado.

Ensayos	Concentración de la muestra (mmol) ^a	Concentración del ascorbato (mmol)	Concentración del cobre capturado (mmol)	% de Cobre capturado en la HDLs
Muestra patrón	0.2	0.1	0.1	----
A	0	0	0	0
B	0.3	0.05	0.25	4.00
C	0	0	0	0
D	0.09	0.05	0.043	0.40

^aConcentración calculada con la ley de Beer-Lambert ($A = \epsilon \cdot c \cdot L$).

Conclusiones

Se demostró, que la reacción de Huisgen regioselectiva procede con excelentes rendimientos en presencia de HDL calcinada y ascorbato de sodio. Durante el proceso catalítico se observa la degradación del material, como consecuencia de la captura del cobre por parte del ascorbato. El excelente rendimiento de la reacción, puede explicarse por la participación de Cu^{+2} y Cu^{+1} presentes en el seno de la reacción. Cu^{+2} forma parte de la estructura del material y Cu^{+1} es producto de la degradación del material.

Además, a pesar de que las condiciones de reacción son (Etanol-Agua, MW 80°C), no se observa el proceso de rehidratación del material, lo que representa una ventaja desde el punto de vista práctico del proceso catalítico, dado que no se necesitan condiciones especiales para el almacenaje del catalizador.

Perspectivas

Se estudiará con mayor profundidad el material, para encontrar las condiciones que permitan observar el efecto memoria en el HDL, también se estudiara el comportamiento del material con otro tipos de agentes reductores como la glucosa, y su aplicación en la síntesis de conjugados más complejos.

Parte Experimental

Métodos generales

La cromatografía en columna se realizó sobre Kiesel gel de sílice gel 60 (230-400 mesh). Los puntos de fusión se determinaron usando un aparato de Fisher-Johns. Los espectros de RMN se obtuvieron utilizando espectrometros Bruker Ascend-400 (400 MHz) y Bruker Avance DMX-500 (500 MHz). Los desplazamientos químicos (δ) se dan en ppm y las constantes de acoplamiento J se dan en hercios (Hz). Los espectros de masas (MS) se registraron en un GC-MS (Agilent Technologies 6890N, Detector de 5973), en el modo de ionización química utilizando metano como gas de grado UAP ionización. Cromatógrafo de gases GC 6890N Agilent Technologies columna HP-5 5% "PhenylMethylSiloxane" (30 m x 320 μm x 0.25 μm). Horno inicial a 70°C rampa a 25°C/min hasta 180°C por 1 minuto, después a 25°C/Min hasta 280°C por 2 minutos. Inyector a 250°C detector FID a 250°C. Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) se registraron en espectrómetros 102a JEOL JMS-SX y Agilent-MSD-TOF-1069A. Experimentos de irradiación de microondas se realizaron en un Sistema de Discover (CEM Corporation) de modo único de microondas utilizando viales de vidrio estándar de microondas sellado. Enfriamiento de chorro de aire simultánea (3-4 bar) durante la irradiación de microondas se llevó a cabo mediante el uso de un compresor. El nitrógeno de adsorción-desorción de la isoterma de HDL se obtuvo a -196 ° C en el equipo Micromeritics ASAP 2020. Difracción de rayos X en polvo (XRD) se realizó utilizando un (45 kV, 40 mA). Se utilizó el microcopio electrónico de barrido Ziess Supra 55 VP soportando las muestras en cinta de carbono doble cara sobre portamuestras de aluminio, se empleó un detector de electrones secundarios y el análisis semicuantitativo elemental se realizó con el detector Oxford. El experimento en UV-VIS se registró en un UV/VIS Spectrometer Lambda 40 (Perkin Elmer). Las rotaciones ópticas se realizaron en Polarimeter Model 341 (Perkin Elmer).

Síntesis de hidrotalcita Cu/Al asistida por microondas.

En un vaso de precipitado de 500 mL se colocaron 11.6 g de nitrato de cobre ($\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2.5 \text{H}_2\text{O}$) y 9.37 g de nitrato de aluminio ($\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$) disueltos en 90 mL de agua desionizada. A esta solución se le agregaron 100 mL de carbonato de sodio 0.5M. El gel verde formado, fue calentado a 40 °C en un horno de microondas (90W, 250 psi) por 5 minutos. El gel obtenido se lavó 5 veces con agua desionizada y se secó en una estufa a 120 °C durante 18 horas. El sólido obtenido es de color verde y fue calcinado a 540 °C por 6 horas. Se obtuvieron 7 g de un sólido negro estable al aire. Los sólidos fueron caracterizados por difracción de rayos X de polvos, infrarrojo, microscopía electrónica de barrido, fisisorción de N_2 y TGA.

Síntesis de mezcla de 1,2,3 Triazol regioisomero 1,5 y 1,4.

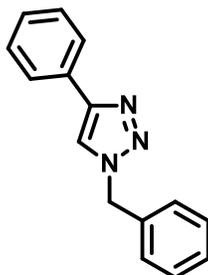
En un tubo de microondas, se adicionaron (1mmol) de alquino **1a**, (1.2 mmol) de cloruro de bencilo 2a, (1.5 mmol) de azida de sodio y 2 mL de etanol-agua (3:1 v/v). El tubo de reacción se colocó en el reactor de microondas y se calentó a 80°C (30 W) por 10 minutos con agitación, se purificó por recristalización.

Síntesis de 1,2,3 Triazol regioisomero 1,4.

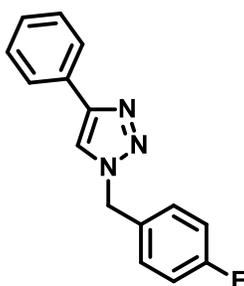
En un tubo de microondas, se adicionaron 10 mg de hidrotalcita Cu/Al en 2 mL de etanol-agua (3:1 v/v). Posteriormente, se adicionaron (1mmol) de alquino **1a-1e**, (1.2 mmol) de cloruro de bencilo, 2a-2e, y (1.5 mmol) de azida de sodio. El tubo de reacción se colocó en el reactor de microondas y se calentó a 80°C (30 W) por 10 minutos con agitación. El catalizador se separó de la mezcla de reacción por centrifugación (1500 rpm por 10 minutos) y se lavó con cloruro de metileno (5 mL), este proceso se realizó 5 veces. El disolvente orgánico se secó con sulfato de sodio anhidro, después se trató con carbón activado y se filtró en caliente sobre celita. El CH_2Cl_2 se evaporó en el rotavapor hasta dejar una quinta parte del volumen inicial y luego se cristalizó el producto de reacción.

1-bencil-4-fenil-1H-1,2,3-triazol (3a). Sólido blanco, rendimiento 98%, p.f.= 129-131 °C.⁴⁸ IR-ATR (cm^{-1}): 3108, 3081, 1686, 1482, 1403. RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 5.56 (s, 2H, NCH_2), 7.28-

7.32 (m, 3H, ArH), 7.35-7.41 (m, 5H, ArH), 7.65 (s, 1H, ArH, triazol), 7.77-7.80 (m, 2H, ArH). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125.7 MHz): δ = 54.2 (NCH_2), 119.5 (ArCH, triazol), 125.7 (2xArCH), 128.1 (2xArCH), 128.2 (ArCH), 128.78 (ArCH), 128.8 (2xArCH), 129.1 (2xArCH), 130.6 (C_{ipso}), 134.7 (C_{ipso}), 148.2 (C_{ipso} , triazol). EM (CI) para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3$ m/z : 236 $[\text{M}+1]^+$, 264 $[\text{M}+29]^+$, 276 $[\text{M}+41]^+$, 91 (PhCH_2).

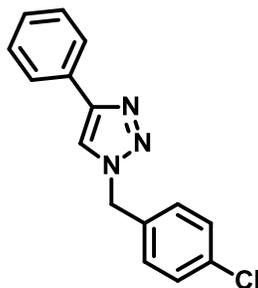


1-(4-fluorobencil)-4-fenil-1H-1,2,3-triazol (3b). Sólido blanco, rendimiento 90%, p.f.=132-134 °C.⁴⁸ IR-ATR (cm^{-1}): 3119, 3083, 1601, 1480, 1350. RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 5.55 (s, 2H, NCH_2), 7.06-7.11 (m, 2H, ArH), 7.30-7.36 (m, 3H, ArH), 7.40-7.44 (m, 2H, ArH), 7.68 (s, 1H, ArH, triazol), 7.80-7.83 (m, 2H, ArH). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125.7 MHz): δ = 53.5 (NCH_2), 116.1 (d, J = 22.6 Hz, 2xArCH), 119.4 (ArCH, triazol), 125.7 (2xArCH), 128.2 (ArCH), 128.8 (2xArCH), 129.9 (d, J = 8.8 Hz, 2xArCH), 130.4 (C_{ipso}), 130.6 (d, J = 3.8 Hz, C_{ipso}), 148.3 (C_{ipso} , triazol), 162.9 (d, J = 2.6 Hz, F- C_{ipso}).

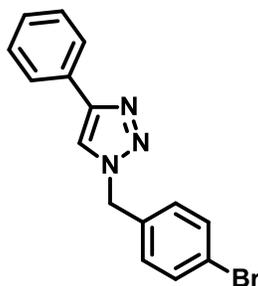


1-(4-clorobencil)-4-fenil-1H-1,2,3-triazol (3c). Sólido blanco, rendimiento 95%, p.f.= 140-142 °C.⁴⁸ IR-ATR (cm^{-1}): 3108, 3082, 3065, 1595, 1578, 1481, 1411. RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 5.52 (s, 2H, NCH_2), 7.21-7.24 (m, 2H, ArH), 7.29-7.36 (m, 3H, ArH), 7.37-7.41 (m, 2H, ArH), 7.66

(s, 1H, ArH, triazol), 7.77-7.80 (m, 2H, ArH). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125.7 MHz): δ = 53.5 (NCH_2), 119.5 (ArCH, triazol), 125.7 (2xArCH), 128.3 (ArCH), 128.8 (2xArCH), 129.35 (2xArCH), 129.36 (2xArCH), 130.4 (C_{ipso}), 133.2 (C_{ipso}), 134.8 (C_{ipso}), 148.4 (C_{ipso} , triazol). EM (CI) para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{Cl}_1\text{N}_3$ m/z : 270 $[\text{M}+1]^+$, 298 $[\text{M}+29]^+$, 312 $[\text{M}+41]^+$, 125 (Cl-PhCH_2).

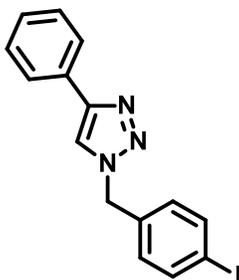


1-(4-bromobencil)-4-fenil-1H-1,2,3-triazol (3d). Sólido blanco, rendimiento 86%, p.f.= 138-140 °C. IR-ATR (cm^{-1}): 3106, 3082, 3055, 1686, 1577, 1481, 1407. RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 5.54 (s, 2H, NCH_2), 7.19 (d, J = 8.7 Hz, 2H, ArH), 7.32-7.36 (m, 1H, ArH), 7.40-7.44 (m, 2H, ArH), 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 2H, ArH), 7.69 (s, 1H, ArH, triazol), 7.80-7.83 (m, 2H, ArH). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125.7 MHz): δ = 53.5 (NCH_2), 119.5 (ArCH, triazol), 122.9 ($\text{Br-C}_{\text{ipso}}$), 125.7 (2xArCH), 128.3 (ArCH), 128.8 (2xArCH), 129.6 (2xArCH), 130.4 (C_{ipso}), 132.3 (2xArCH), 133.7 (C_{ipso}), 148.4 (C_{ipso} , triazol). EM (CI) para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{Br}_1\text{N}_3$ m/z : 314 $[\text{M}+1]^+$, 342 $[\text{M}+29]^+$, 356 $[\text{M}+41]^+$, 91 (PhCH_2), 171 (Br-PhCH_2), 236 ($\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3$).



1-(4-iodobencil)-4-fenil-1H-1,2,3-triazol (3e). Sólido blanco, rendimiento 91%, p.f.= 167-169 °C. IR-ATR (cm^{-1}): 3108, 3081, 1686, 1581, 1482, 1403. RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 5.49 (s, 2H, NCH_2), 7.03 (d, J = 8.1 Hz, 2H, ArH), 7.25-7.33 (m, 1H, ArH), 7.37-7.41 (m, 2H, ArH), 7.66 (s, 1H, ArH, triazol), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 2H, ArH), 7.77-7.80 (m, 2H, ArH). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125.7 MHz):

$\delta = 53.7$ (NCH₂), 94.7 (I-C_{ipso}), 119.6 (ArCH, triazole), 125.8 (2xARCH), 128.4 (ArCH), 128.9 (2xArCH), 129.9 (2xArCH), 130.4 (C_{ipso}), 134.4 (C_{ipso}), 138.4 (2xArCH), 148.5 (C_{ipso}, triazol). EM (CI) para C₁₅H₁₂I₁N₃ m/z : 362 [M+1]⁺, 390 [M+29]⁺, 402 [M+41]⁺, 217 (I-PhCH₂), 236 (C₁₅H₁₃N₃), 91 (PhCH₂).



Procedimiento General para los alquinos 1b-1e

Los alquinos 1b-1c se sintetizaron de acuerdo con el método descrito.⁴³

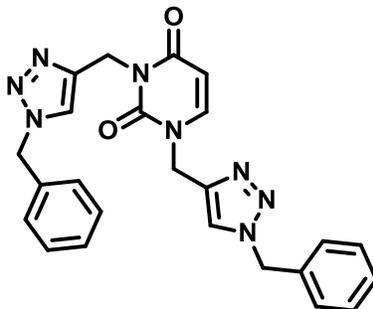
Los alquinos 1d-1e se sintetizaron de acuerdo con el método descrito.⁴⁵

Síntesis de Ditriazoles

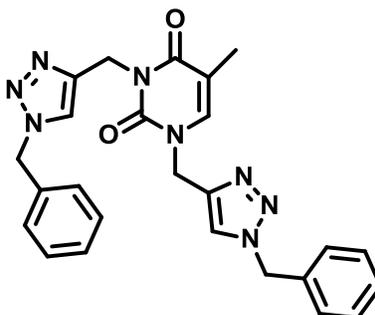
En un tubo de microondas se colocó HDL Cu/Al 10 mg calcinado, 10 mg de ascorbato de sodio, 60mg (0,32 mmol) dipropargilo de timina o de uracilo, 0,08 ml (0,7 mmol) de cloruro de bencilo y 46 mg (0,7 mmol) de azida de sodio en EtOH-H₂O (2 ml, 3: 1 v / v). El tubo de reacción se colocó en el horno de microondas y se calentó a 80°C (30 W) durante 10 minutos. El catalizador se eliminó de la mezcla de reacción por centrifugación (1500 rpm durante 10 minutos) y se lavó con cloruro de metileno (5 ml), este proceso se llevó a cabo 5 veces. El disolvente orgánico se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó en el rotavapor a sequedad. El producto se purificó por cromatografía en columna (CH₂Cl₂-EtOH (95:5 v/v)).

1,3-bis(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona (3f). Sólido blanco, rendimiento 88%, p.f.=175–176 °C.⁴³ IR-ATR (cm⁻¹): 3,133, 3,067, 3,012, 2,954, 1,700, 1,650, 1555, 1496, 1452, 1434. RMN ¹H (CDCl₃): $\delta = 4.93$ (s, 2H, CH₂NC=O), 5.15 (s, 2H, CH₂NC=O), 5.43 (s, 2H, NCH₂Ph), 5.47 (s, 2H, NCH₂Ph), 5.69 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, CH), 7.20–7.28 (m, 4H, ArH), 7.32–

7.42 (m, 6H, ArH), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, NCH), 7.49 (s, 1H, ArH, triazol), 7.62 (s, 1H, ArH, triazol). RMN ^{13}C (CDCl_3): $\delta = 36.2$ ($\text{CH}_2\text{NC}=\text{O}$), 44.2 ($\text{CH}_2\text{NC}=\text{O}$), 54.2 (NCH_2Ph), 54.4 (NCH_2Ph), 102.0 (CH), 123.4 (ArCH, triazol), 123.7 (ArCH, triazol), 128.2 ($2\times\text{ArCH}$), 128.4 ($2\times\text{ArCH}$), 128.8 (ArCH), 129.0 (ArCH), 129.1 ($2\times\text{ArCH}$), 129.3 ($2\times\text{ArCH}$), 134.2 (C_{ipso}), 134.6 (C_{ipso}), 142.3 (C_{ipso} , triazol), 142.6 (NCH), 143.4 (C_{ipso} , triazole), 151.2 ($\text{N}_2\text{C}=\text{O}$), 162.6 ($\text{NC}=\text{O}$).



1,3-bis((1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-5-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona (3g). Sólido blanco, rendimiento 98%, p.f.=187–189 °C.⁴³ IR-ATR (cm^{-1}): 3,133, 3,115, 3,068, 2,956, 1,697, 1,672, 1,646, 1,550, 1,496, 1,453, 1,432. RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 1.86$ (d, $J = 1.0$ Hz, 3H, CH_3), 4.91 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{NC}=\text{O}$), 5.16 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{NC}=\text{O}$), 5.43 (s, 2H, NCH_2Ph), 5.46 (s, 2H, NCH_2Ph), 7.21–7.28 (m, 4H, ArH), 7.29 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H, NCH), 7.30–7.37 (m, 6H, ArH), 7.49 (s, 1H, ArH, triazol), 7.62 (s, 1H, ArH, triazol). RMN ^{13}C (CDCl_3): $\delta = 13.0$ (CH_3), 36.4 ($\text{CH}_2\text{NC}=\text{O}$), 43.9 ($\text{CH}_2\text{NC}=\text{O}$), 54.2 (NCH_2Ph), 54.4 (NCH_2Ph), 110.3 (CCH_3), 123.5 (ArCH, triazol), 123.7 (ArCH, triazol), 128.2 ($2\times\text{ArCH}$), 128.4 ($2\times\text{ArCH}$), 128.8 (ArCH), 129.0 (ArCH), 129.1 ($2\times\text{ArCH}$), 129.3 ($2\times\text{ArCH}$), 134.3 (C_{ipso}), 134.7 (C_{ipso}), 138.7 (NCH), 142.6 (C_{ipso} , triazol), 143.5 (C_{ipso} , triazol), 151.2 ($\text{N}_2\text{C}=\text{O}$), 163.5 ($\text{NC}=\text{O}$).



Síntesis de las Azidas esteroideas.

Procedimiento general para la síntesis de derivados de mesilato de esteroides

Mesilato **4a**, **4c** y **4e** se sintetizaron de acuerdo al método descrito.³⁹⁻⁴⁰

Procedimiento general para la síntesis de derivados de azida esteroideas

Las azidas **4b**, **4d** y **4f**, se sintetizaron de acuerdo al método descrito.⁴⁰

Síntesis de Triazoles con bases pirimidinas y azidas esteroideas.

Procedimiento general para la síntesis de 1,2,3-triazoles 5a-5d a partir de derivados de azida

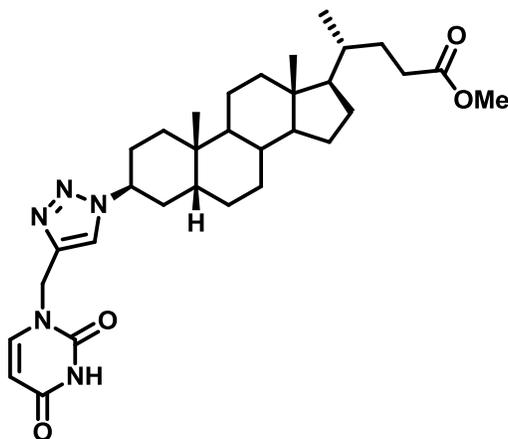
Para la síntesis de los 1,2,3-triazoles derivados de esteroides, partiendo de la azida se empleó un alquino terminal derivado de uracilo y timina(**1d-1e**), el cual se hizo reaccionar con la azida (**4b**, **4d** y **4f**) en presencia de HDL-Cu/Al (10 mg) y ascorbato de sodio (10 mg), calentado a 80 °C (MW) durante 10 minutos. La cromatografía en capa fina (CHCl₃-EtOH 95:5) mostró que las materias primas se habían consumido totalmente. El producto se purificó por cromatografía en columna (CH₂Cl₂-EtOH (95: 5 v / v)).

Procedimiento general para la síntesis de 1,2,3-triazoles 5a-5d a partir de derivados de mesilato

Para la síntesis de los 1,2,3-triazoles derivados de esteroides, partiendo del mesilo de igual manera se empleó un alquino terminal derivado de uracilo y timina(**1d-1e**), el cual se hizo reaccionar con el mesilo (**4a**, **4c** y **4e**) y azida de sodio NaN₃ en presencia de HDL-Cu/Al (10 mg) y ascorbato de sodio (10 mg), calentado a 80°C (MW) durante 20 minutos. La cromatografía en capa fina (CHCl₃-EtOH 95:5) mostró que las materias primas se habían consumido totalmente. El producto se purificó por cromatografía en columna (CH₂Cl₂-EtOH (95: 5 v / v)).

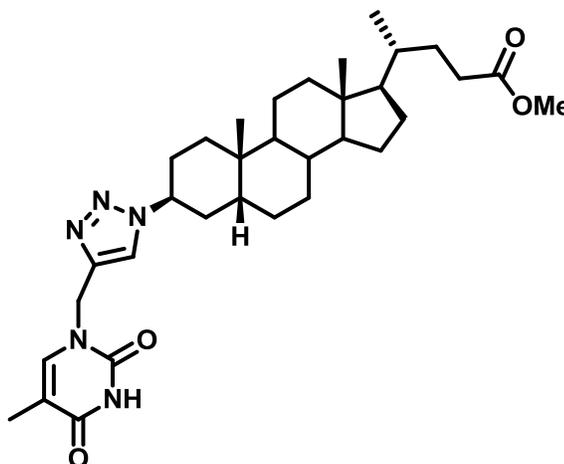
(4R)-metil4-((3S,5R,10S,13R,17R)-3-(4-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-yl)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)pentanoato (5a). Sólido blanco, rendimiento 90%, p.f.=105-107°C, $[\alpha]_D^{25} = +23.75$ (c 0.1, CHCl₃). IR-ATR (cm⁻¹

¹): 4828, 3081, 2937, 1682, 1452, 1378, 1358, 1245, 1047. RMN¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.65 (s, 3 H, CH₃), 0.91 (s, 3 H, CH₃), 0.92 (d, 3 H, *J* = 6.5 Hz, CH₃), 1.05-1.20 (m, 6H, CH₂, CH), 1.24-1.48 (m, 9H, CH₂, CH), 1.57-1.64 (m, 3H, CH₂, CH), 1.76-1.92 (m, 3H, CH₂), 1.96-2.04 (m, 3H, CH₂), 2.14-2.18 (m, 1H, CH₂), 2.19-2.26 (m, 1H, CH₂), 2.35 (m, 2H, CH₂), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 4.67 (m, 1H, CH), 5.01 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, CH), 5.02 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, CH), 5.72 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, CH), 7.58 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, CH), 7.76 (s, 1H, ArH, triazol), 9.25 (brs, 1H, NH). RMN ¹³C (125.7 MHz, CDCl₃): δ = 12.0 (CH₃), 18.3 (CH₃), 21.0 (CH₂), 23.8 (CH₃), 24.2 (CH₂), 24.9 (CH₂), 26.1 (CH₂), 26.4 (CH₂), 28.2 (CH₂), 29.8 (CH₂), 30.7 (CH₂), 31.0 (CH₂), 31.1 (CH₂), 34.8 (C), 35.4 (CH), 35.6 (CH), 37.3 (CH), 40.1 (CH₂), 40.5 (CH), 42.8 (C), 43.0 (CH₂), 51.5 (OCH₃), 56.0 (CH), 56.6 (CH), 57.1 (CH), 102.6 (=CH), 122.8 (ArCH, triazol), 141.2 (C_{ipso}, triazol), 144.4 (=CH), 150.9 (NC=ON), 163.6 (NC=O), 174.8 (OC=O) HRMS (ESI-TOF) calculado para C₃₂H₄₇N₅O₄ + H⁺: 566.3701; Encontrado: 566.3702.



(4R)-metil4-((3S,5R,10S,13R,17R)-10,13-dimetil-3-(4-((5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-yl)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)hexadecahidro-1H-ciclopenta[*a*]fenantren-17-yl)pentanoato (5b). Sólido blanco, rendimiento 98%, p.f.=163-165°C, [α]²⁵_D = +21.52 (*c* 0.1, CHCl₃). IR-ATR (cm⁻¹): 4795, 3480, 2936, 1675, 1463, 1379, 1242, 1210, 1053. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.64 (s, 3 H, CH₃), 0.90 (s, 3 H, CH₃), 0.91 (d, 3 H, *J* = 6.4 Hz, CH₃), 1.04-1.20 (m, 6H, CH₂, CH), 1.24-1.37 (m, 4H, CH₂), 1.38-1.48 (m, 5H, CH₂, CH), 1.57-1.64 (m, 3H, CH₂, CH), 1.76-1.89

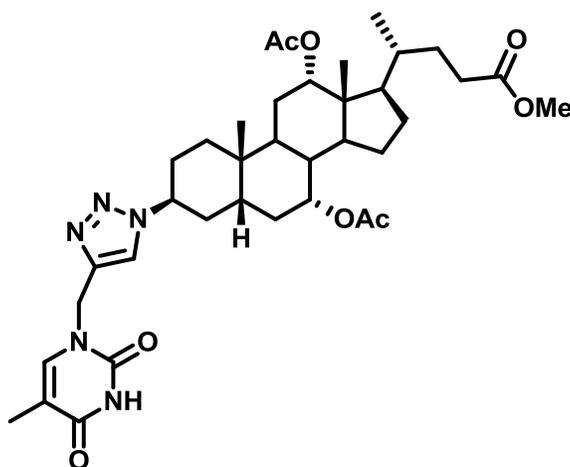
(m, 3H, CH₂), 1.90 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, CH₃), 1.92-2.04 (m, 3H, CH₂), 2.14-2.18 (m, 1H, CH₂), 2.19-2.25 (m, 1H, CH₂), 2.35 (m, 2H, CH₂), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 4.66 (m, 1H, CH), 4.92 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, CH), 4.98 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H, CH), 4.94 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H, CH), 7.37 (q, $J = 1.2$ Hz, 1H, CH), 7.73 (s, 1H, ArH, triazol), 9.04 (s, 1H, NH). RMN ¹³C (125.7 MHz, CDCl₃): $\delta = 12.1$ (CH₃), 12.3 (CH₃, timina), 18.3 (CH₃), 21.0 (CH₂), 23.8 (CH₃), 24.2 (CH₂), 24.9 (CH₂), 26.1 (CH₂), 26.4 (CH₂), 28.2 (CH₂), 29.8 (CH₂), 30.7 (C), 31.0 (CH₂), 31.1 (CH₂), 34.8 (C), 35.4 (CH), 35.6 (CH), 37.3 (CH), 40.2 (CH₂), 40.5 (CH), 42.76 (C), 42.8 (CH₂), 51.5 (OCH₃), 56.0 (CH), 56.6 (CH), 57.1 (CH), 111.2 (=C), 122.7 (ArCH, triazol), 140.3 (=CH), 141.5 (C_{ipso}, triazol), 150.9 (NC=ON), 164.1 (NC=O), 174.7 (OC=O). HRMS (ESI-TOF) calculado para C₃₃H₄₉N₅O₄ + H⁺: 580.3857; Encontrado: 580.3860.



(4R)-metil4-((3S,5S,7R,10S,12S,13R,17R)-17-((R)-5-metoxi-5-oxopentan-2-yl)-10,13-dimetil-3-((5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-yl)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-

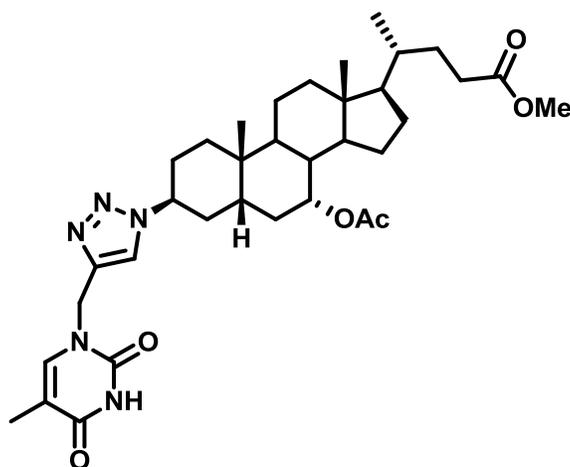
il)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantrene-7,12-dildiactato (5c). Sólido amarillo claro, rendimiento 90%, p.f.=96-99°C, $[\alpha]_D^{25} = +35.42$ (c 0.1, CHCl₃). IR-ATR (cm⁻¹): 4920, 2926, 1682, 1446, 1375, 1242, 1025. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.73$ (s, 3H, CH₃), 0.81 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CH₃), 0.90 (s, 3H, CH₃), 1.09-1.21 (m, 2H, CH₂), 1.24-1.47 (m, 4H, CH₂, CH), 1.53-1.70 (m, 6H, CH₂, CH), 1.72-1.87 (m, 5H, CH₂, CH), 1.90 (d, 3H, $J = 1.2$ Hz, CH₃), 1.95-2.08 (m, 2H, CH₂, CH), 2.10 (s, 3H, CH₃, acetilo), 2.11-2.13 (m, 2H, CH₂), 2.14 (s, 3H, CH₃, acetilo), 2.18-2.24 (m, 1H, CH₂),

2.32-2.38 (m, 1H, CH₂), 2.34 (ddd, $J = 14.0, 10.0, 5.0$ Hz, 1H, CH₂), 2.59 (td, $J = 14.0, 4.0$ Hz, 1H, CH₂), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 4.60 (m, 1H, CH), 4.94 (s, 2H, CH), 4.95 (m, 1H, CH), 5.10 (dd, $J = 2.3, 2.3$ Hz, 1H, CH), 7.35 (q, $J = 1.2$ Hz, 1H, =CH), 7.69 (s, 1H, ArH, triazol), 8.58 (brs, 1H, NH). RMN ¹³C (CDCl₃, 125.7 MHz): $\delta = 12.2$ (CH₃), 12.3 (CH₃, timina), 17.5 (CH₃), 21.4 (CH₃, acetilo), 21.6 (CH₃, acetilo), 22.8 (CH₃, CH₂), 24.7 (CH₂), 25.7 (CH₂), 27.2 (CH₂), 29.0 (CH), 30.3 (CH₂), 30.77 (CH₂), 30.81 (CH₂), 30.9 (CH₂), 31.9 (CH₂), 34.5 (C), 34.6 (CH), 36.2 (CH), 37.7 (CH), 42.8 (C), 43.3 (CH), 45.1 (C), 47.4 (CH), 51.5 (OCH₃), 56.7 (CH), 70.8 (CH), 75.4 (CH), 111.1 (=C), 122.6 (ArCH, triazol), 140.2 (=CH), 141.6 (C_{ipso}, triazol), 150.7 (NC=ON), 163.8 (NC=O), 170.1 (OC=O, acetilo), 170.4 (OC=O, acetilo), 174.5 (OC=O). HRMS (ESI-TOF) calculado para C₃₇ H₅₃ N₅ O₈ + H⁺: 696.3967; Encontrado 696.3964.



(4R)-metil4-((3S,5S,7R,10S,13R,17R)-7-acetoxi-10,13-dimetil-3-(4-((5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-yl)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)hexadecahidro-1H-ciclopenta[*a*]fenantren-17-yl)pentanoato (5d). Sólido amarillo claro, rendimiento 95%, p.f.=99-102°C, $[\alpha]_D^{25} = +25.29$ (c 0.1, CHCl₃). IR-ATR (cm⁻¹): 4848, 2930, 1679, 1436, 1373, 1244, 1018. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.66$ (s, 3H, CH₃), 0.92 (s, 3H, CH₃), 0.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH₃), 1.05-1.52 (m, 11H, CH₂, CH), 1.58-1.70 (m, 4H, CH₂, CH), 1.76-1.88 (m, 3H, CH₂, CH), 1.90 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H, CH₃, timina), 1.95-2.03 (m, 3H, CH₂), 2.06 (s, 3H, CH₃, acetilo), 2.08-2.26 (m, 2H, CH₂), 2.34 (ddd, $J = 14.0, 10.0, 5.0$ Hz, 1H, CH₂), 2.61 (td, $J = 14.0, 4.7$, Hz, 1H, CH₂), 3.66 (s, 3H,

OCH₃), 4.75 (m, 1H, CH), 4.91 (ddd, $J = 14.0, 8.5, 3.0$ Hz, 1H, CH) 4.93 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, CH), 4.96 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, CH), 7.35 (q, $J = 0.8$ Hz, 1H, =CH), 7.72 (s, 1H, ArH, triazol), 8.77 (brs, 1H, NH). NMR ¹³C (CDCl₃, 125.7 MHz): $\delta = 11.7$ (CH₃), 12.3 (CH₃, timina), 18.3 (CH₃), 20.8 (CH₂), 21.5 (CH₃, acetilo), 23.0 (CH₃), 23.5 (CH₂), 24.8 (CH₂), 28.0 (CH₂), 30.7 (CH₂), 30.88 (CH₂), 30.93 (CH₂), 31.0 (CH₂), 32.0 (CH₂), 34.2 (CH), 35.0 (C), 35.3 (CH), 36.4 (CH), 37.8 (CH), 39.5 (CH₂), 42.7 (C), 42.9 (CH₂), 50.4 (CH), 51.5 (OCH₃), 55.7 (CH), 56.9 (CH), 71.3 (CH), 111.1 (=C), 122.7 (ArCH, triazol), 140.2 (=CH), 141.6 (C_{ipso}, triazol), 150.8 (NC=ON), 163.9 (NC=O), 170.1 (OC=O, acetilo), 174.6 (OC=O). HRMS (ESI-TOF) calculado para C₃₅H₅₁N₅O₆ + H⁺: 638.3912; Encontrado: 638.3910.



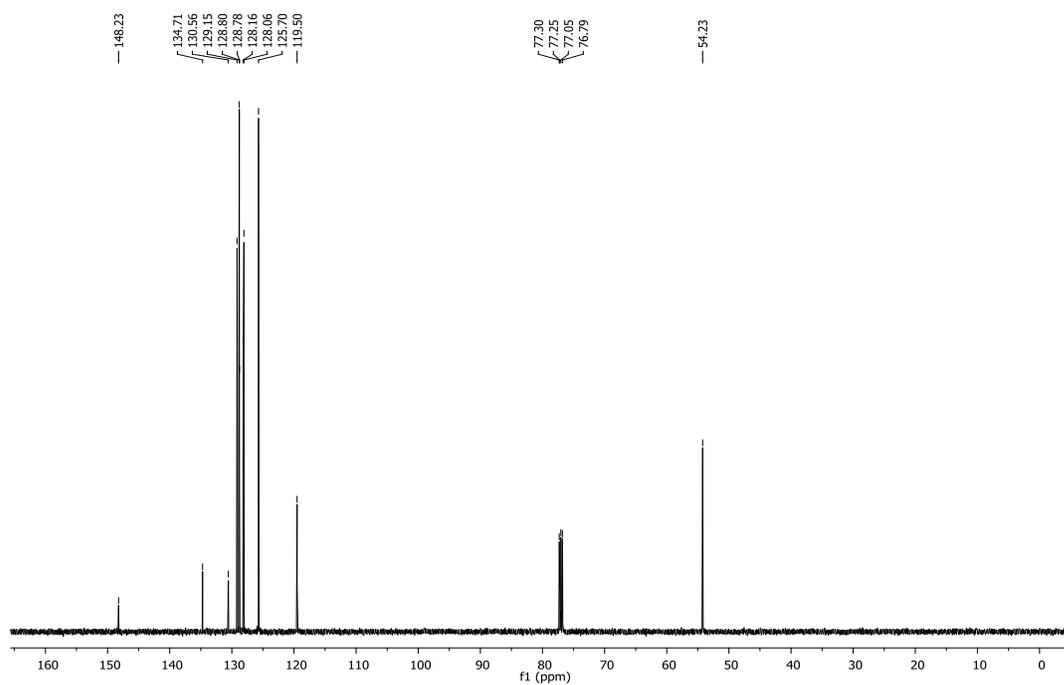
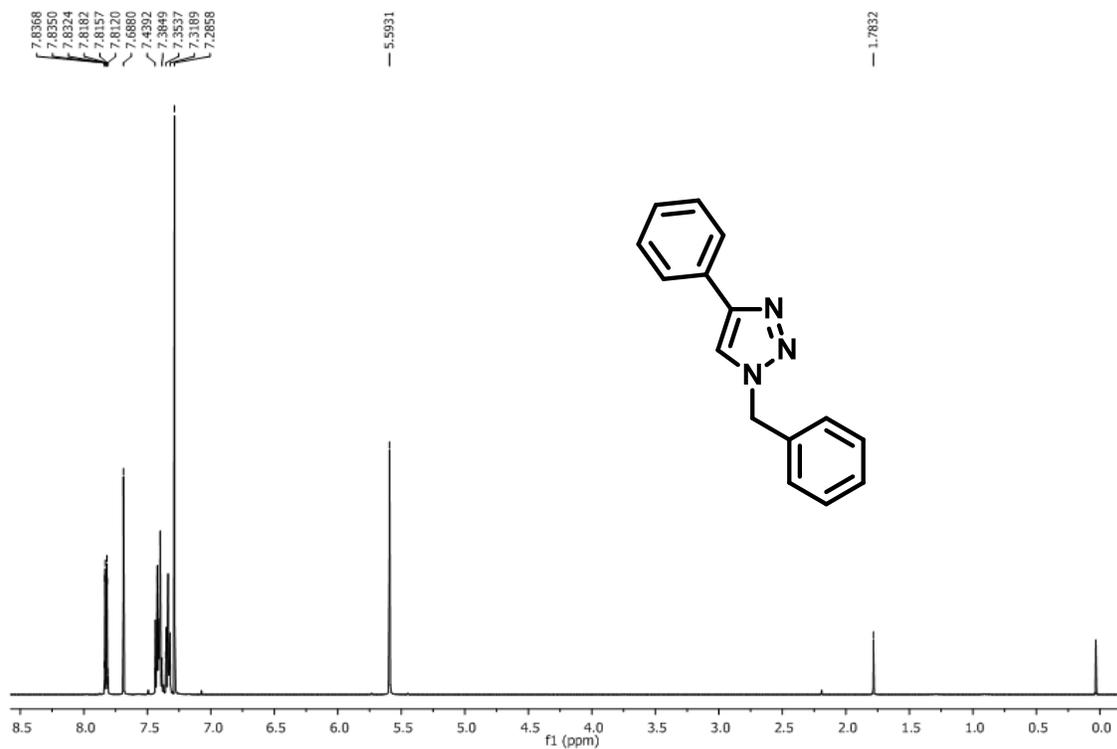
Mediciones en el UV-VIS

Para la medida de la concentración se empleó un espectrofotómetro UV-VIS, los análisis se llevaron a cabo en celdas de vidrio (1 cm). Las concentraciones del analito se midieron a la longitud de onda fija correspondiente al máximo de absorbancia para cada uno de ellos, se realizó un barrido de 200 a 400 nm, y se analizó, ascorbato de sodio (0.02M), Cobre II (0.02M), una solución de

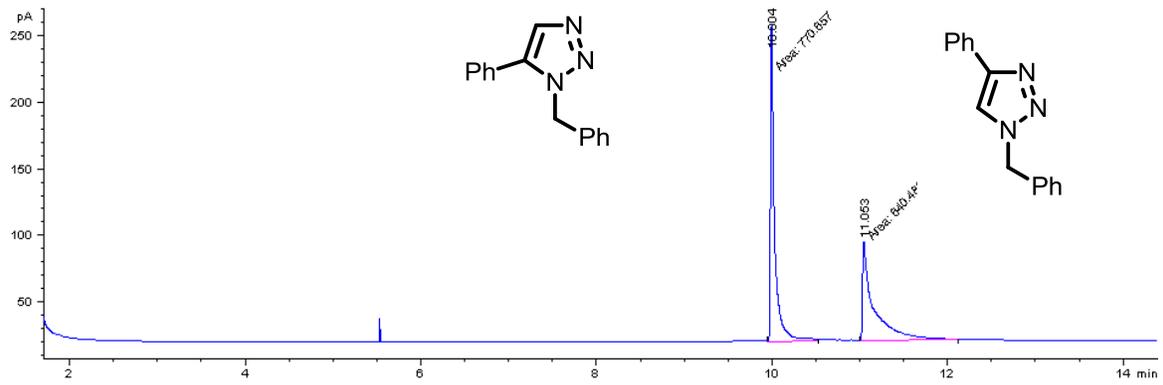
ascorbato+CuII (0.02M), la cual es la muestra patrón y 4 muestras problema: Hidrotalcita seca, hidrotalcita calcinada, Hidrotalcita seca + ascorbato, hidrotalcita calcinada + ascorbato.

Anexo

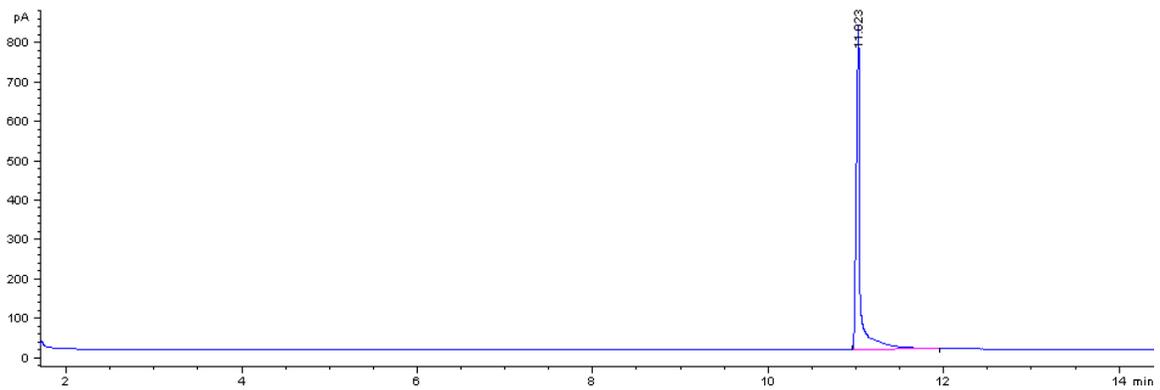
^1H NMR y ^{13}C NMR para 3a



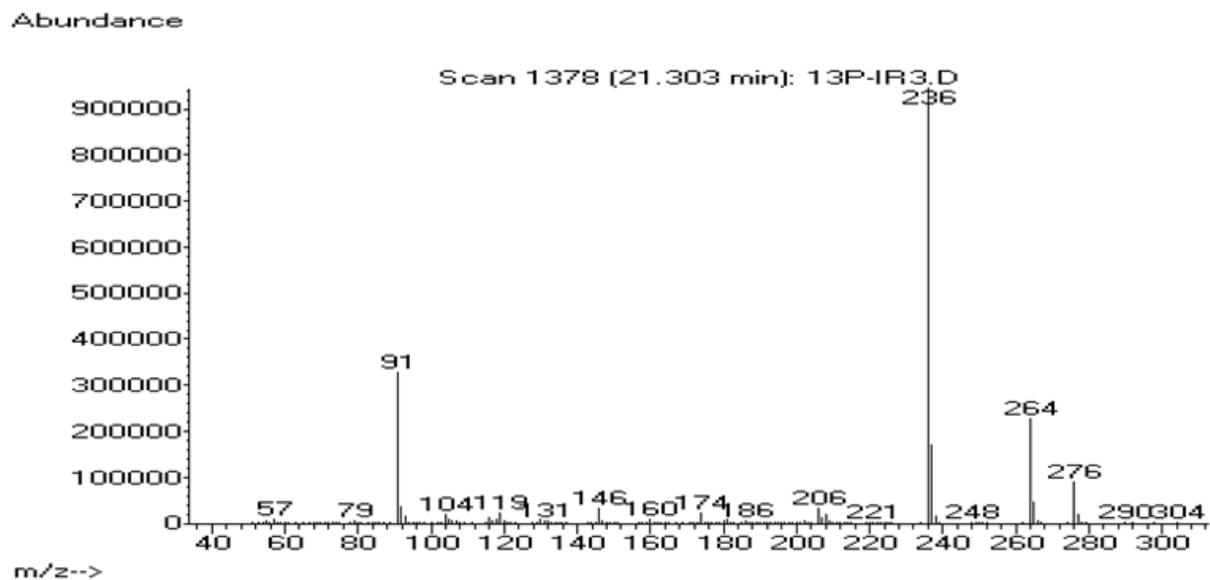
Cromatograma de gases para la mezcla de regioisómeros.



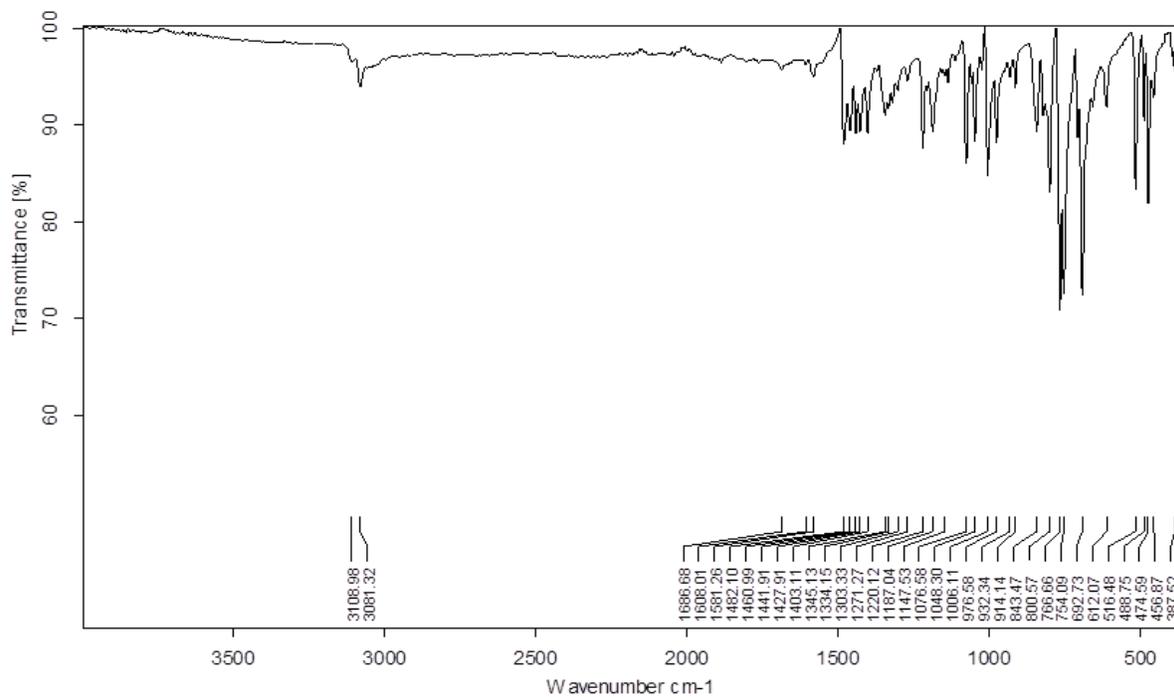
Cromatograma de gases (3a).



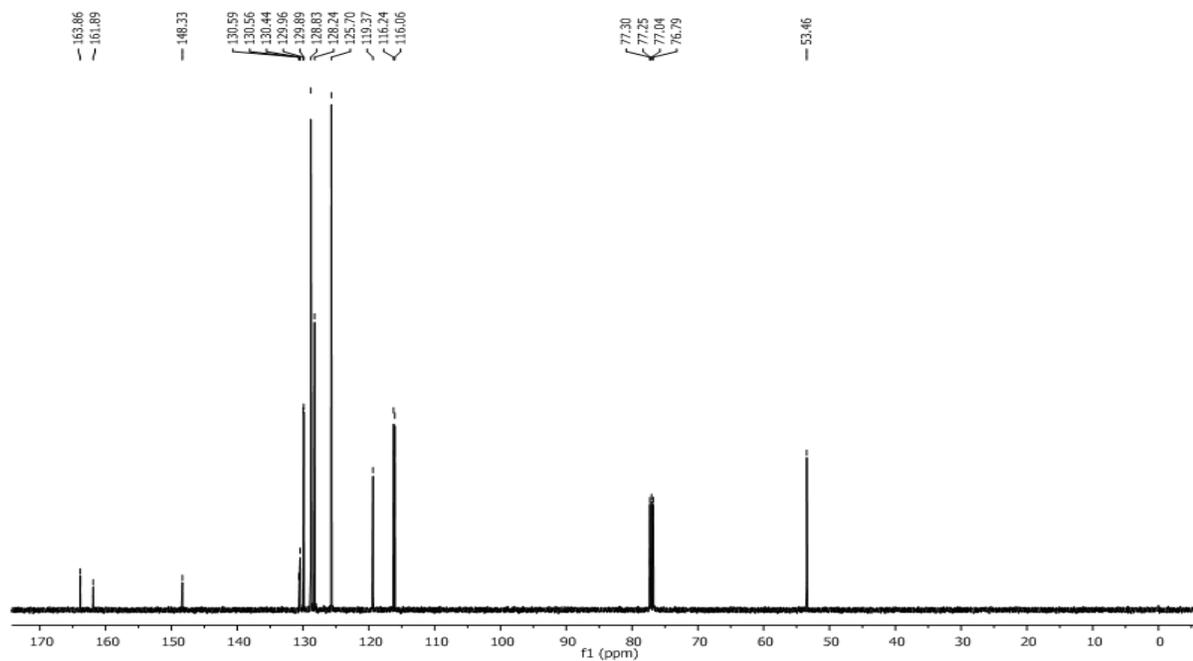
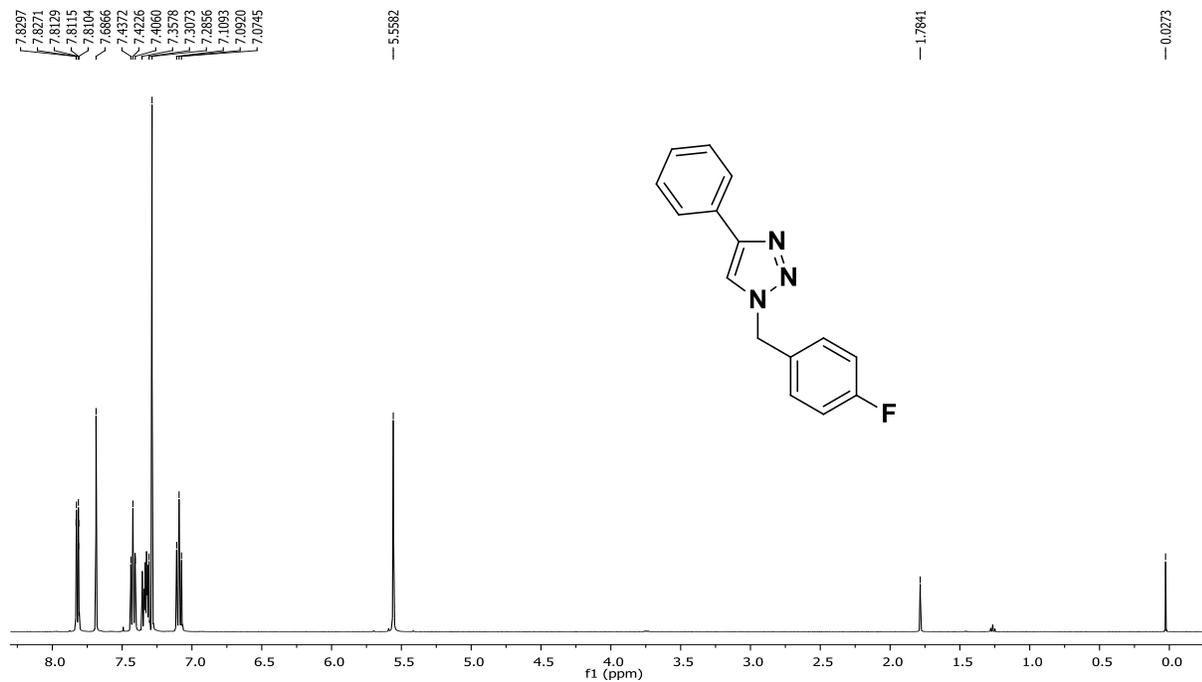
Espectro de masas (3a).



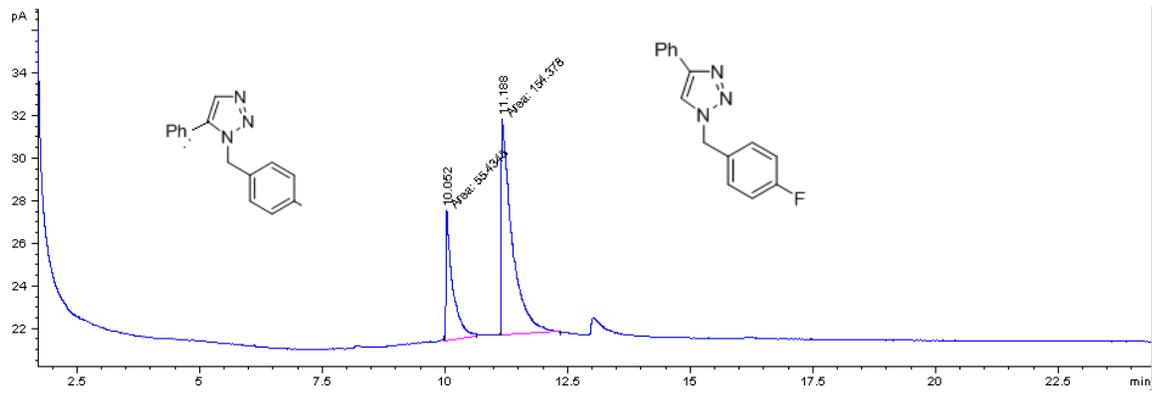
Espectro de Infrarrojo (3a).



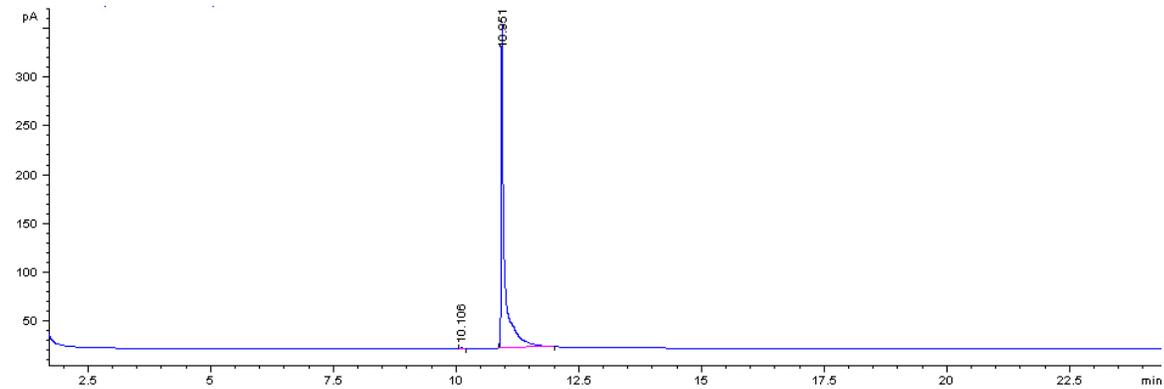
^1H NMR y ^{13}C NMR para 3b



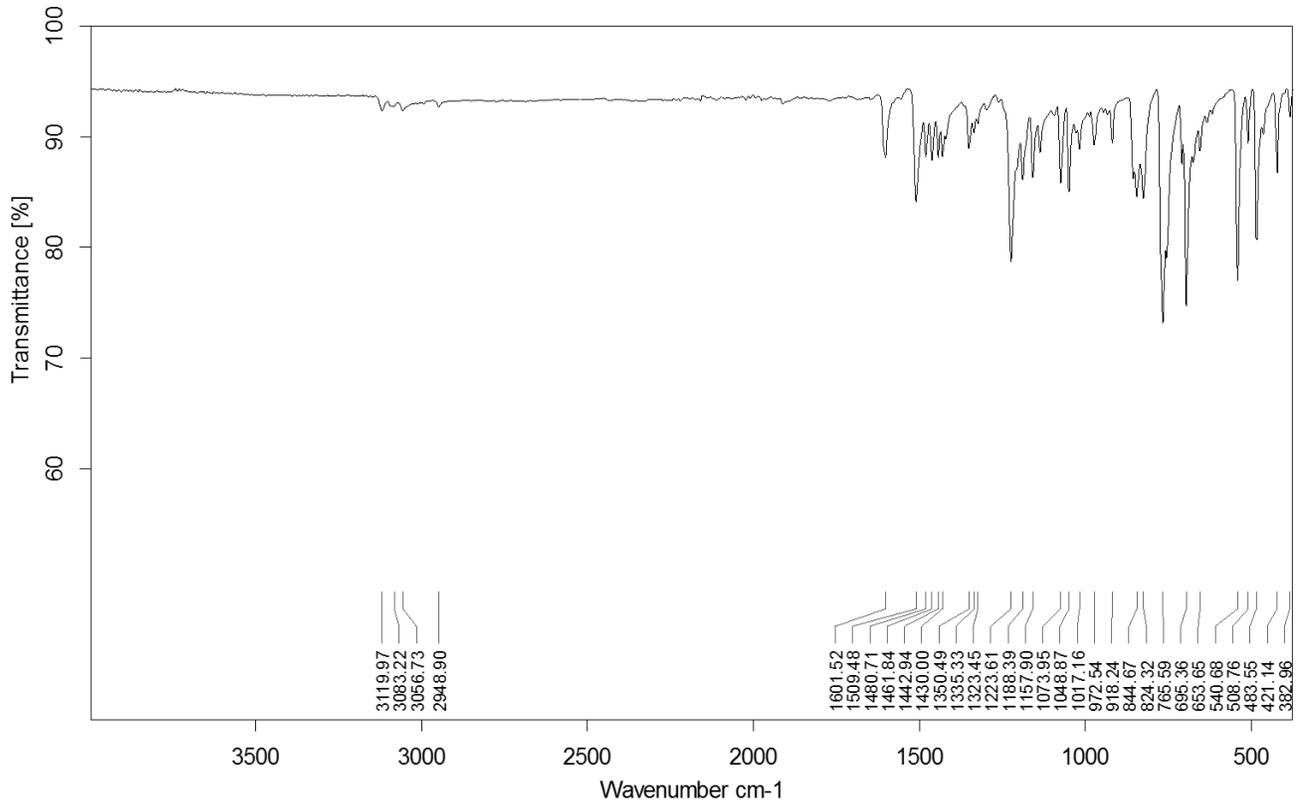
Cromatograma de gases para la mezcla de regioisómeros.



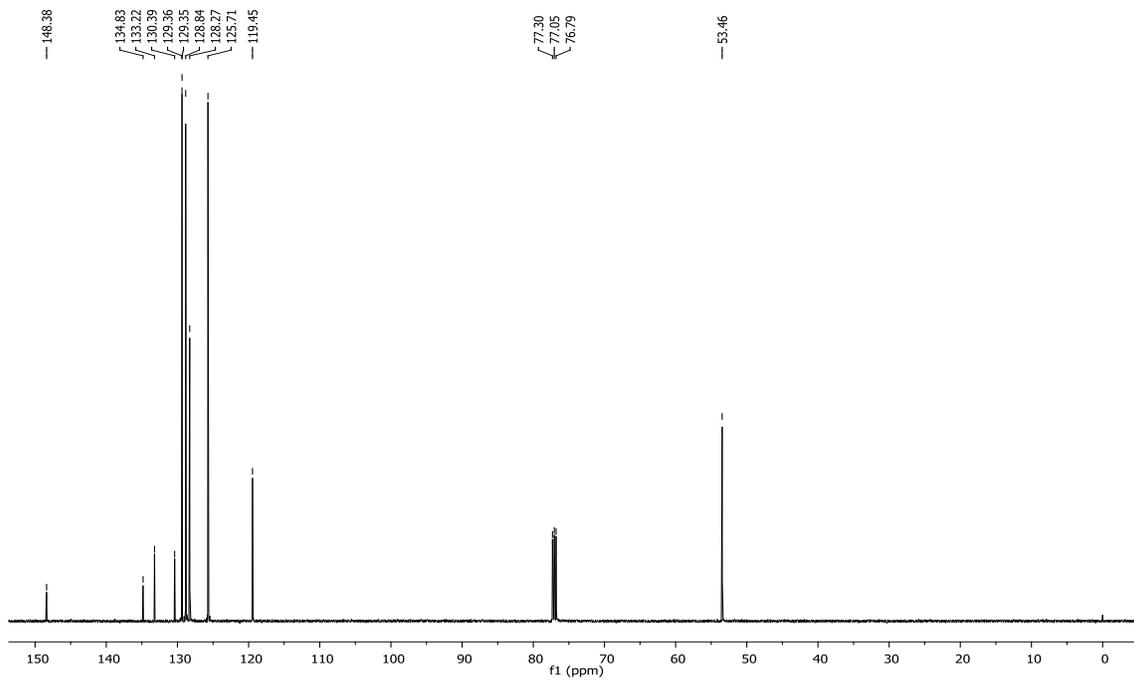
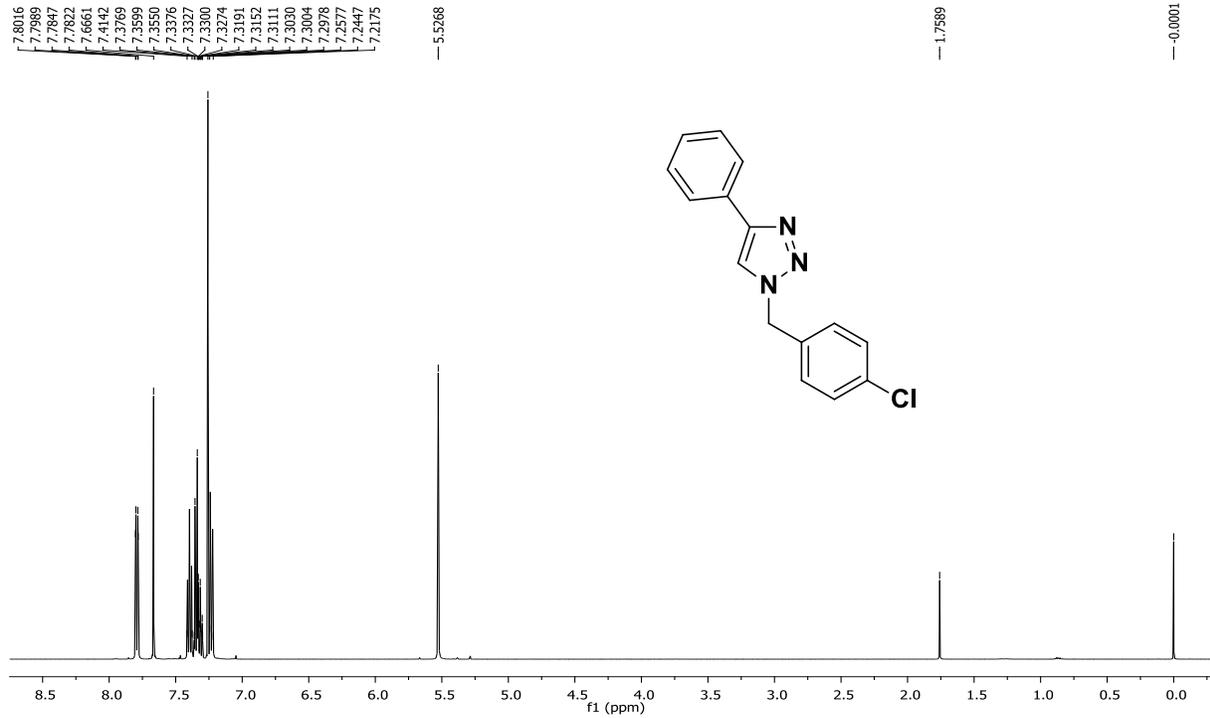
Cromatograma de gases (3b).



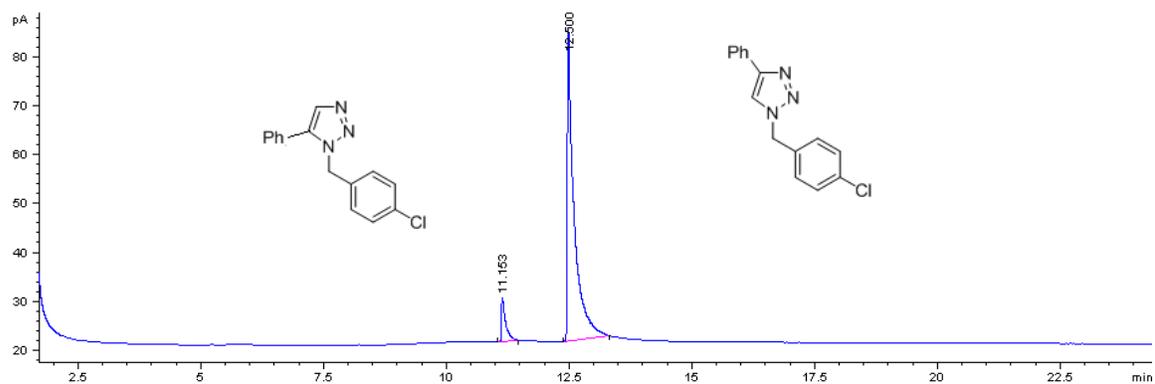
Espectro de Infrarrojo (3b).



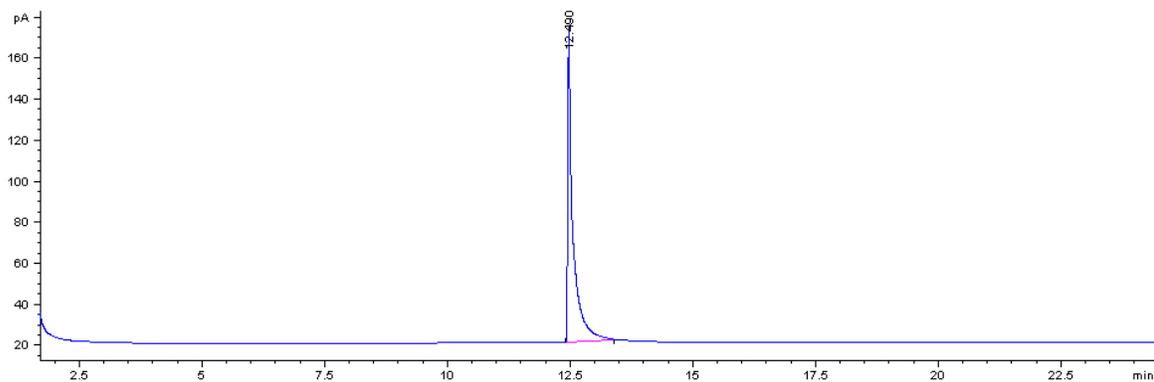
¹H NMR y ¹³C NMR parad 3c



Cromatograma de gases para la mezcla de regioisómeros.

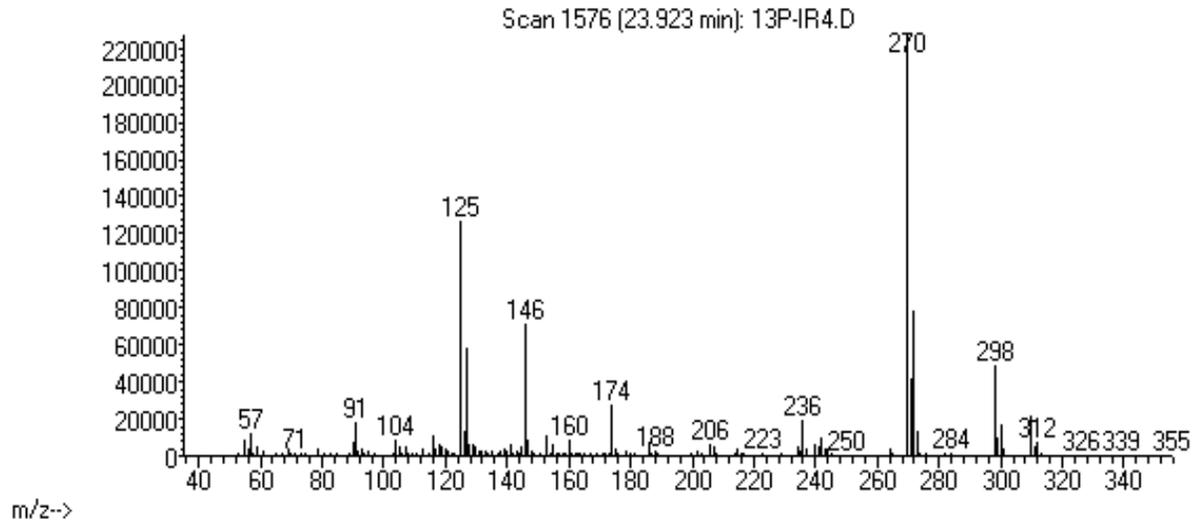


Cromatograma de gases (3c).

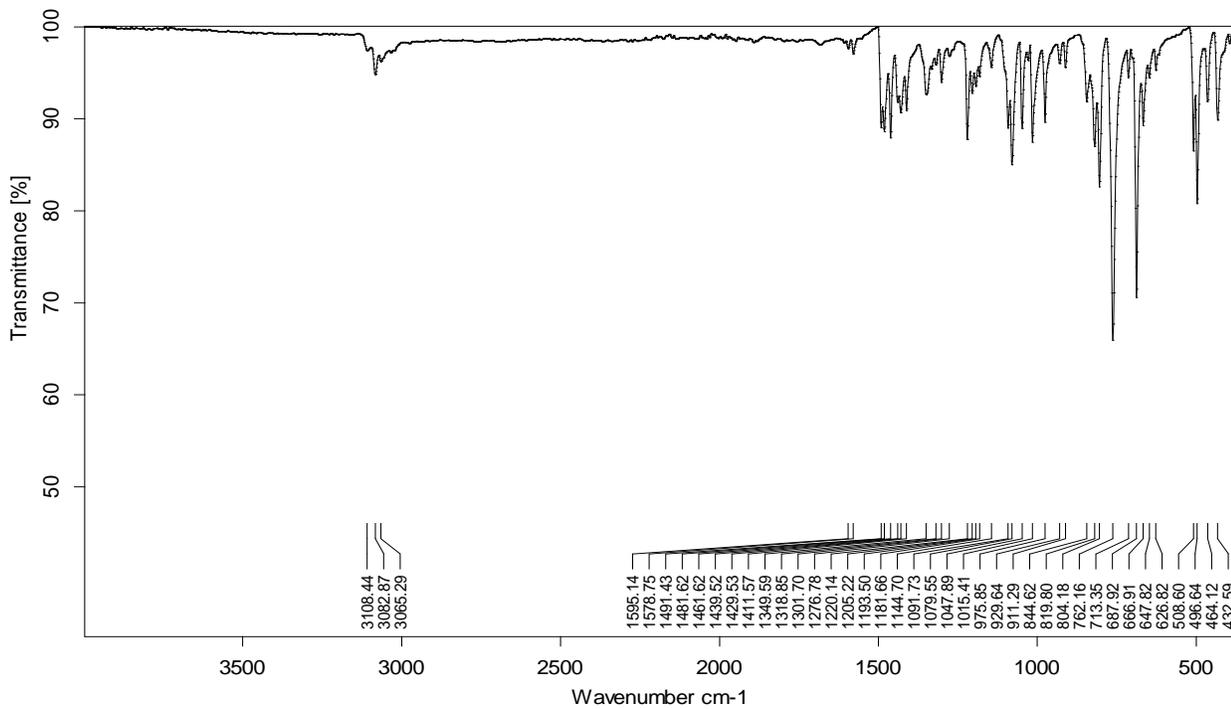


Espectro de masas (3c).

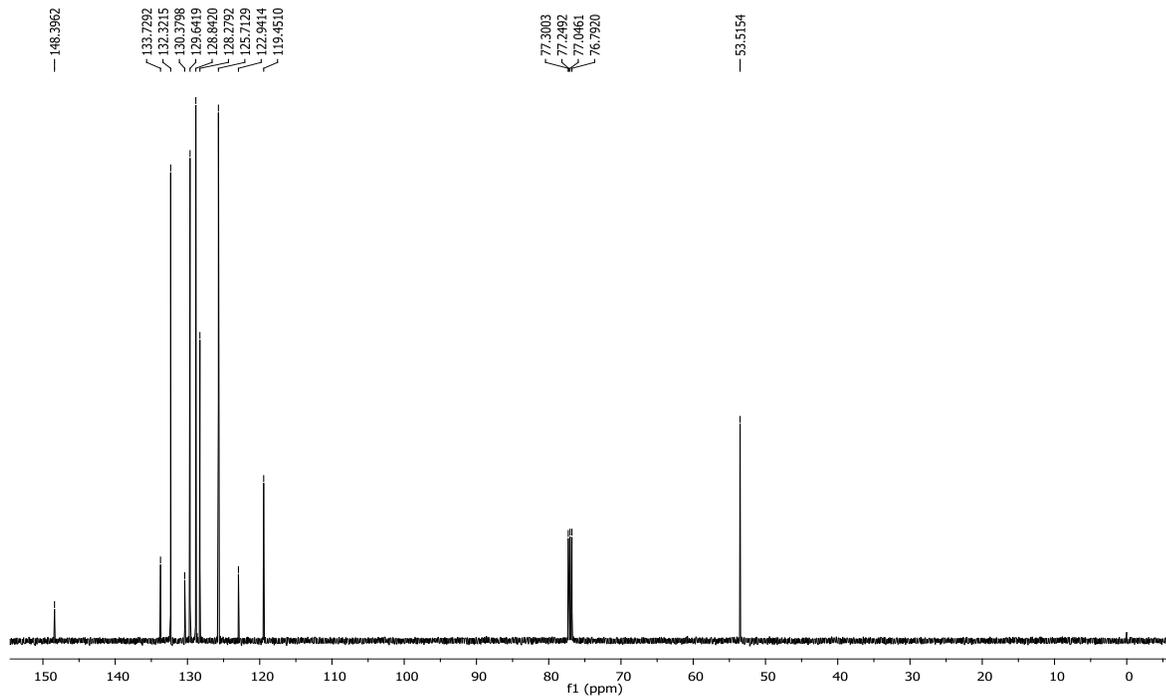
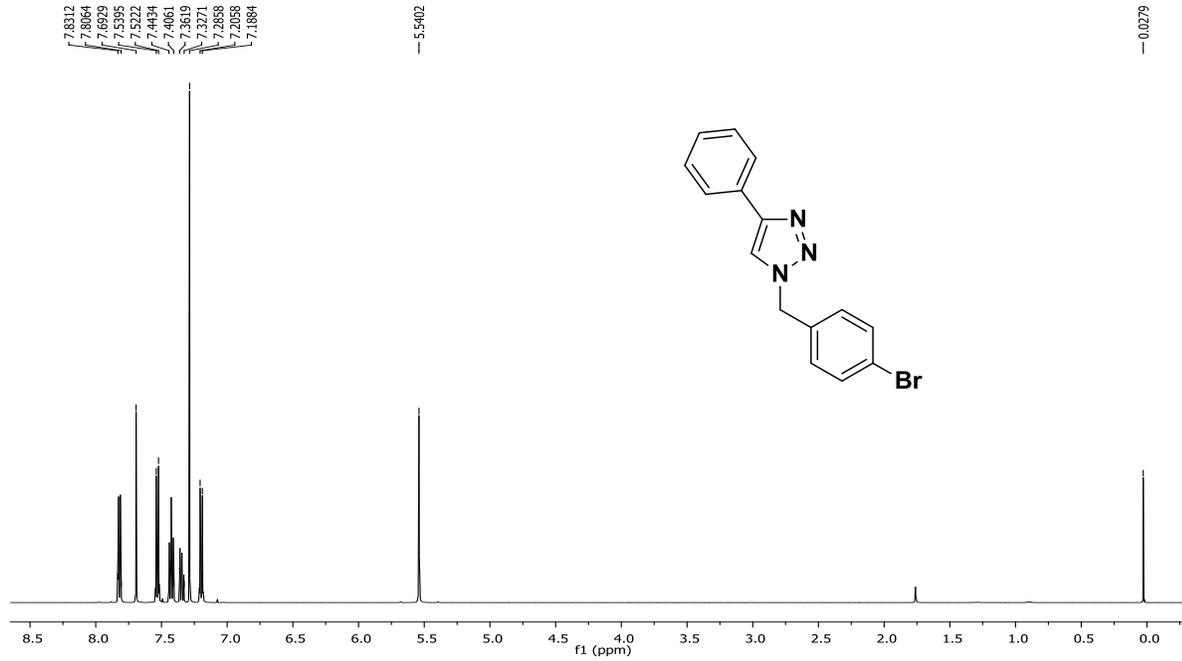
Abundance



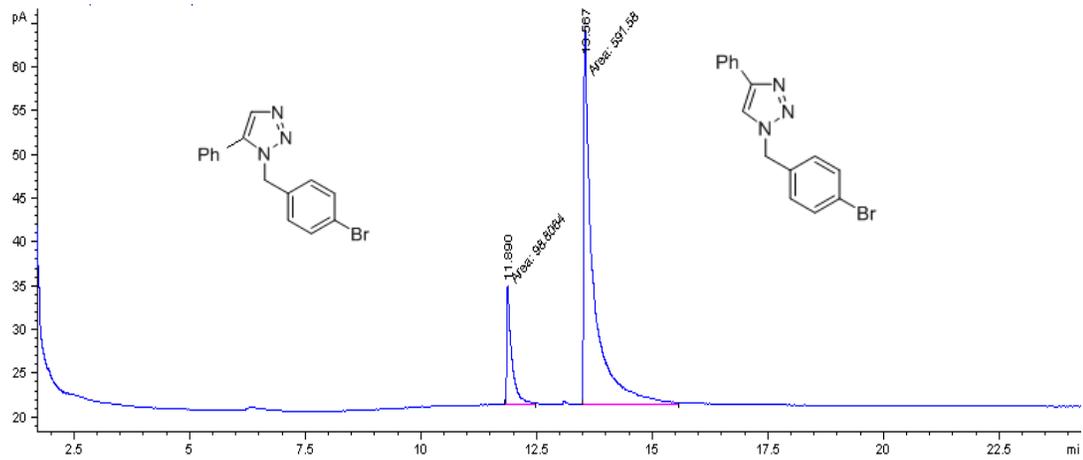
Espectro de Infrarrojo (3c).



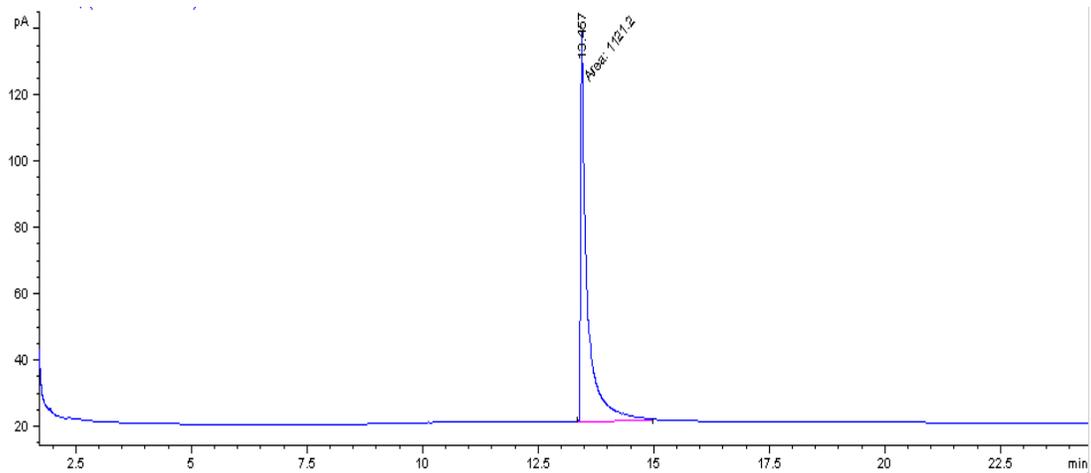
^1H NMR y ^{13}C NMR para 3d



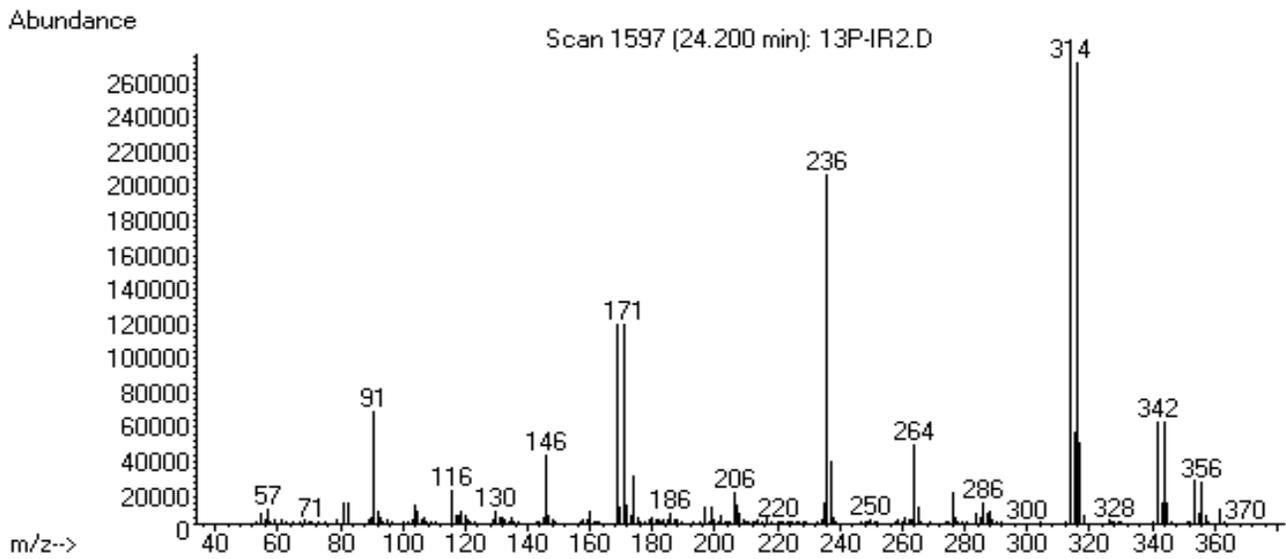
Cromatograma de gases para la mezcla de regioisómeros.



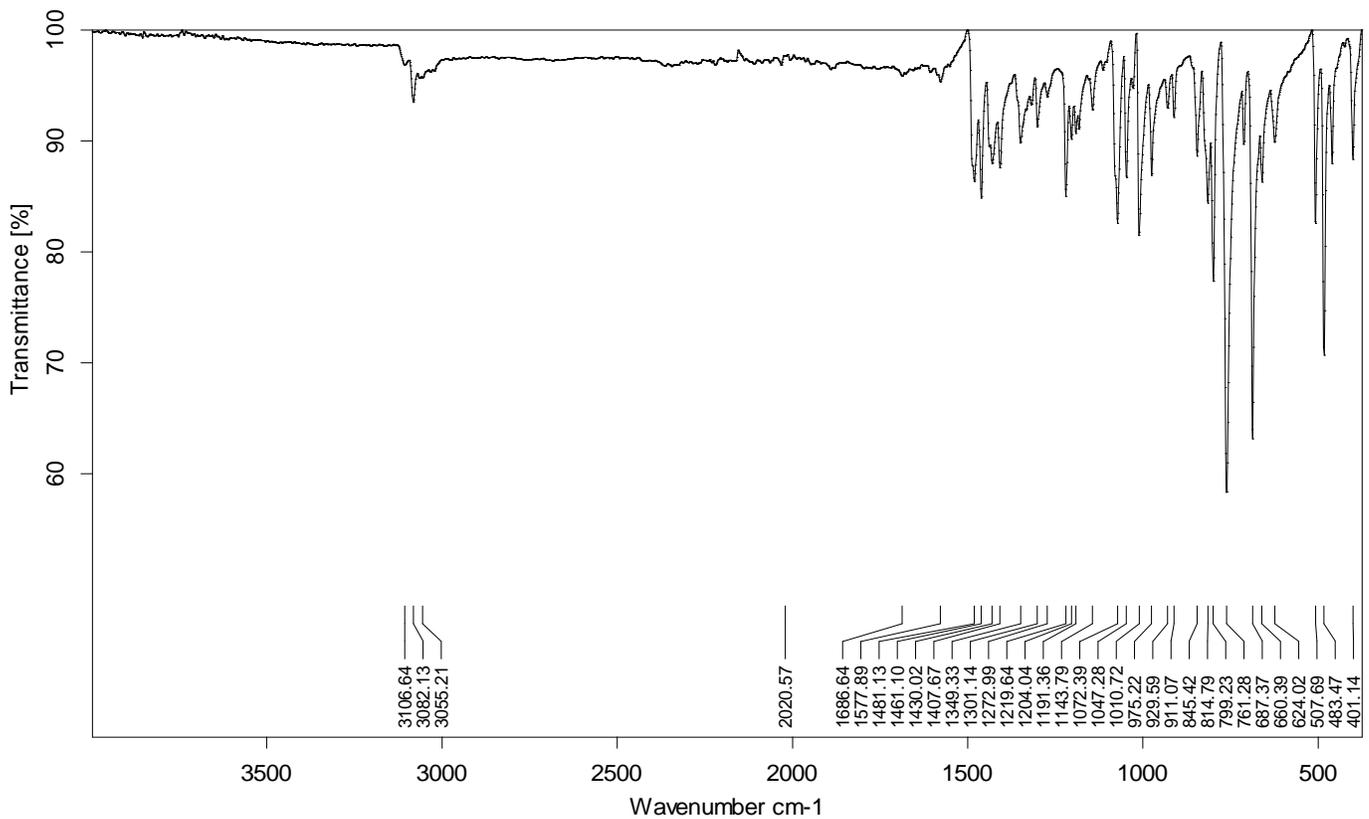
Cromatograma de gases (3d).



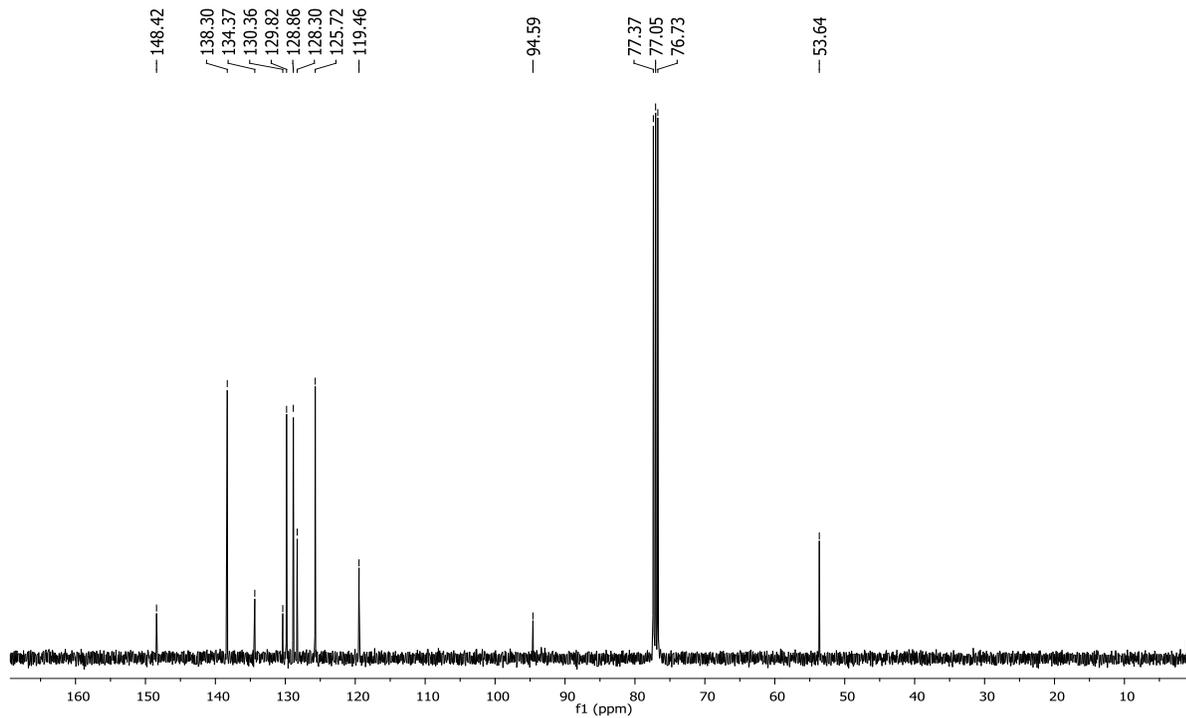
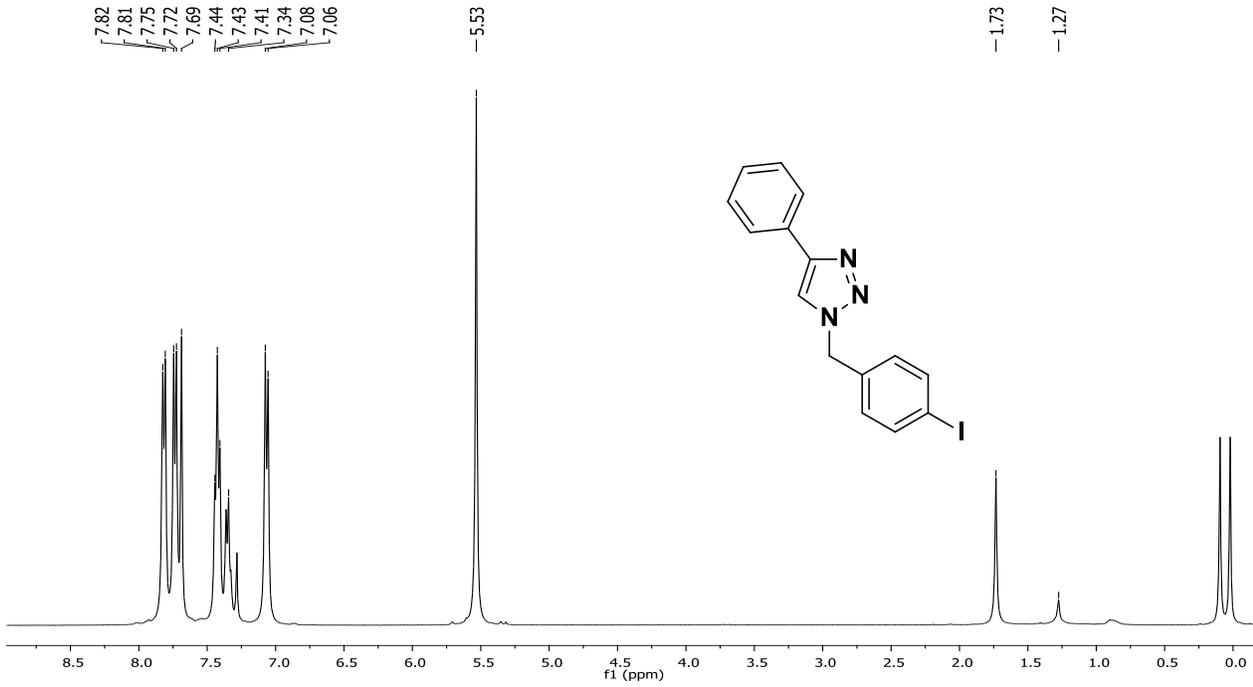
Espectro de masas (3d).



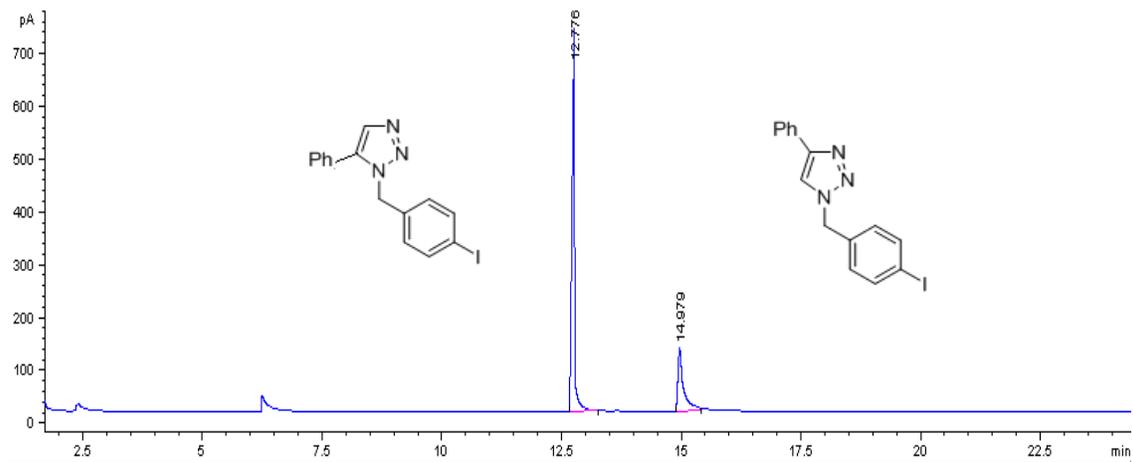
Espectro de Infrarrojo (3d).



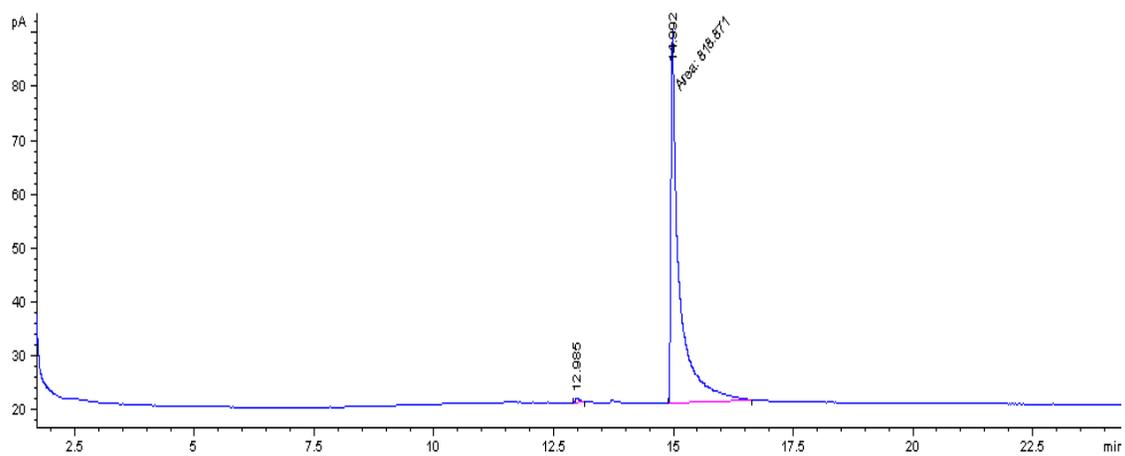
¹H NMR y ¹³C NMR para 3e



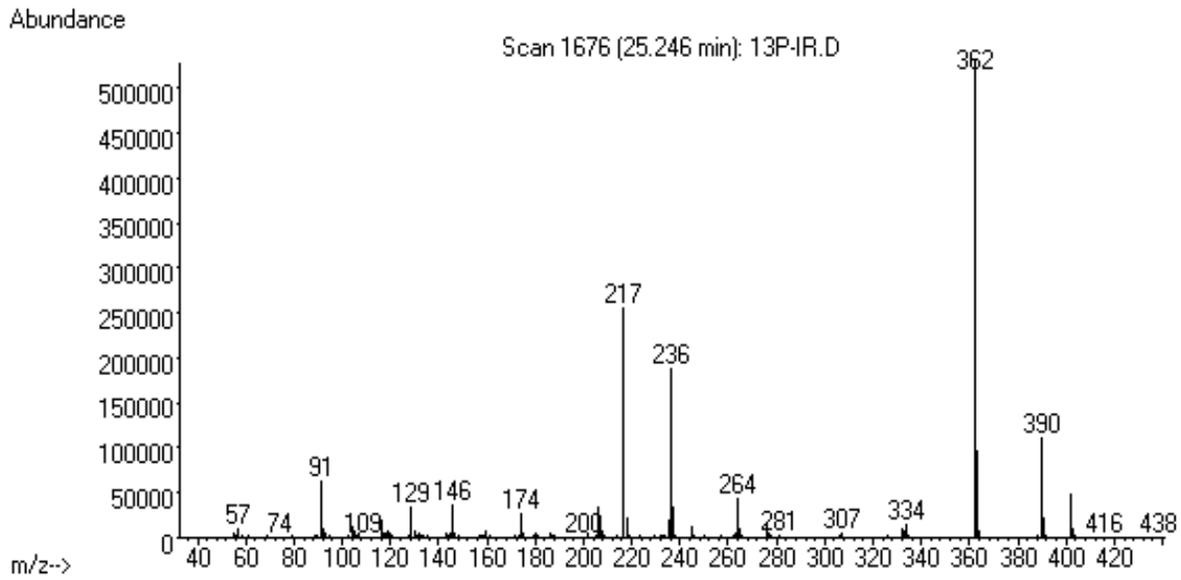
Cromatograma de gases para la mezcla de regioisómeros.



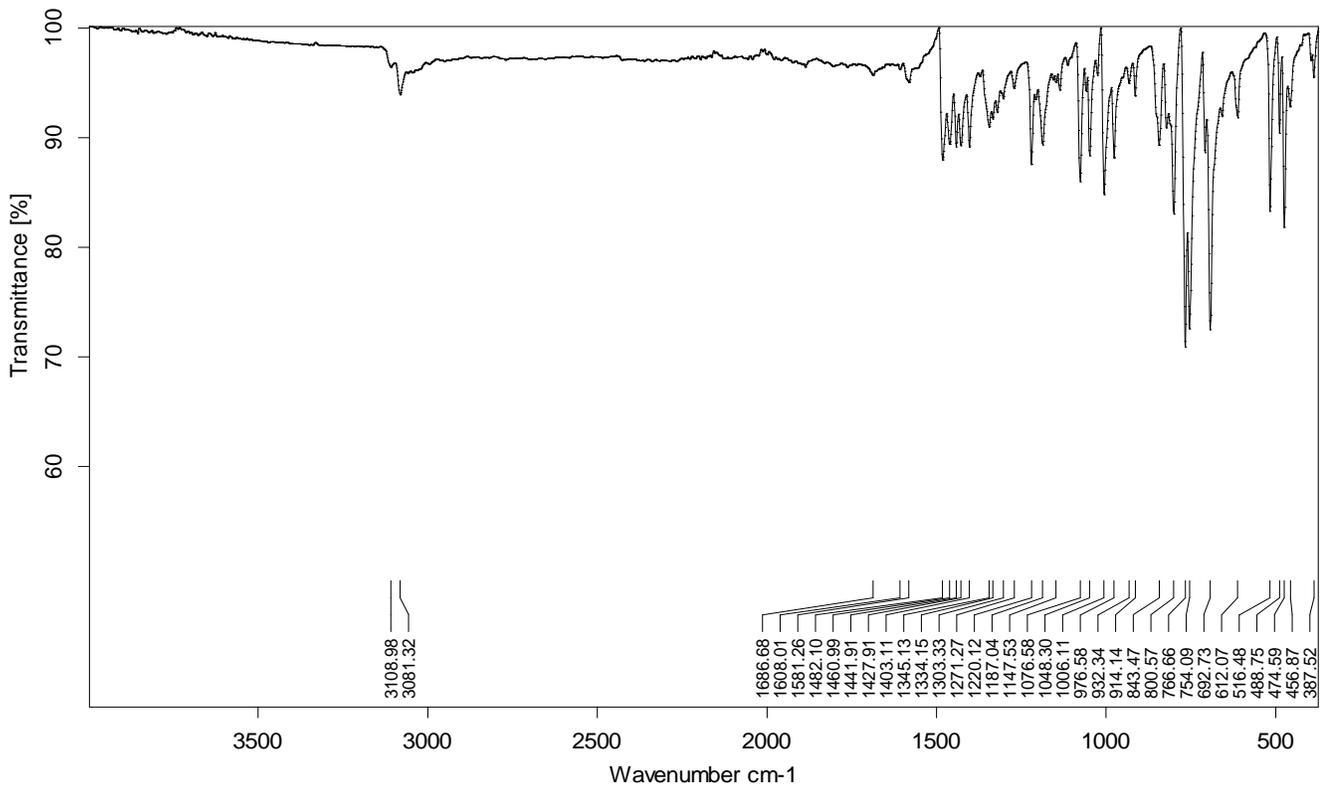
Cromatograma de gases (3e).



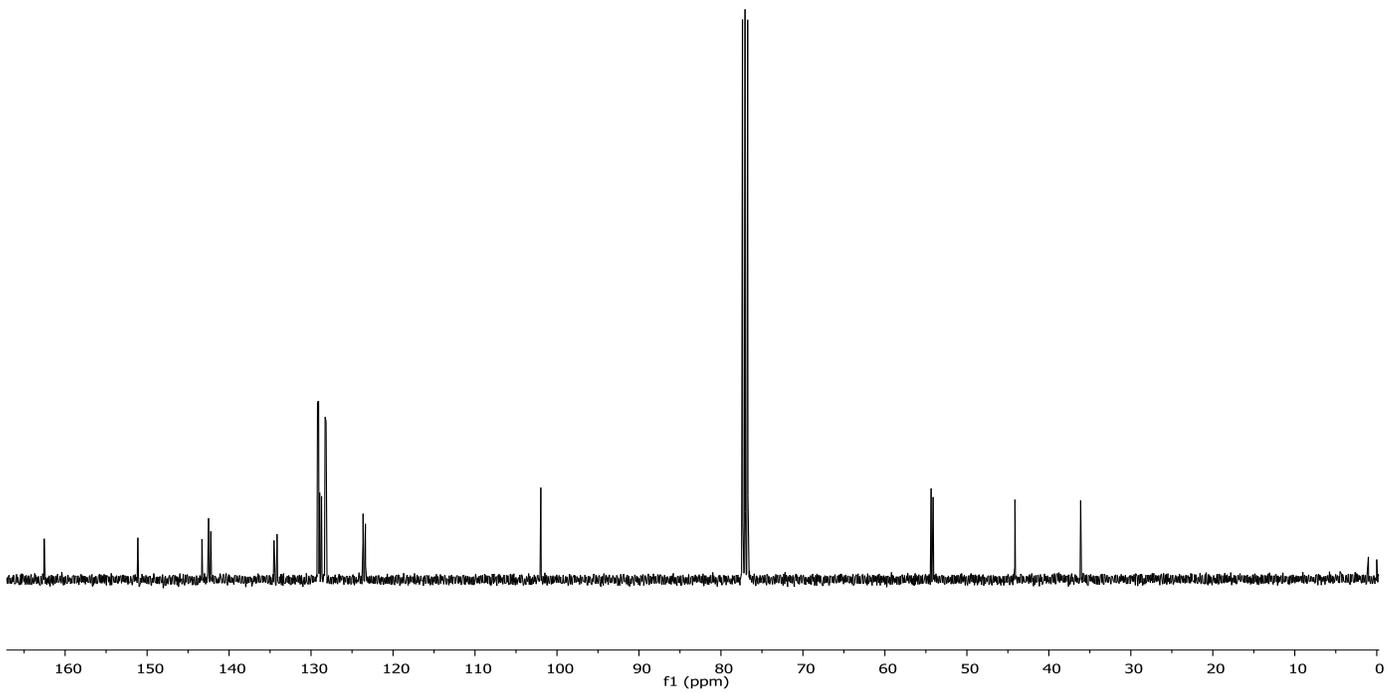
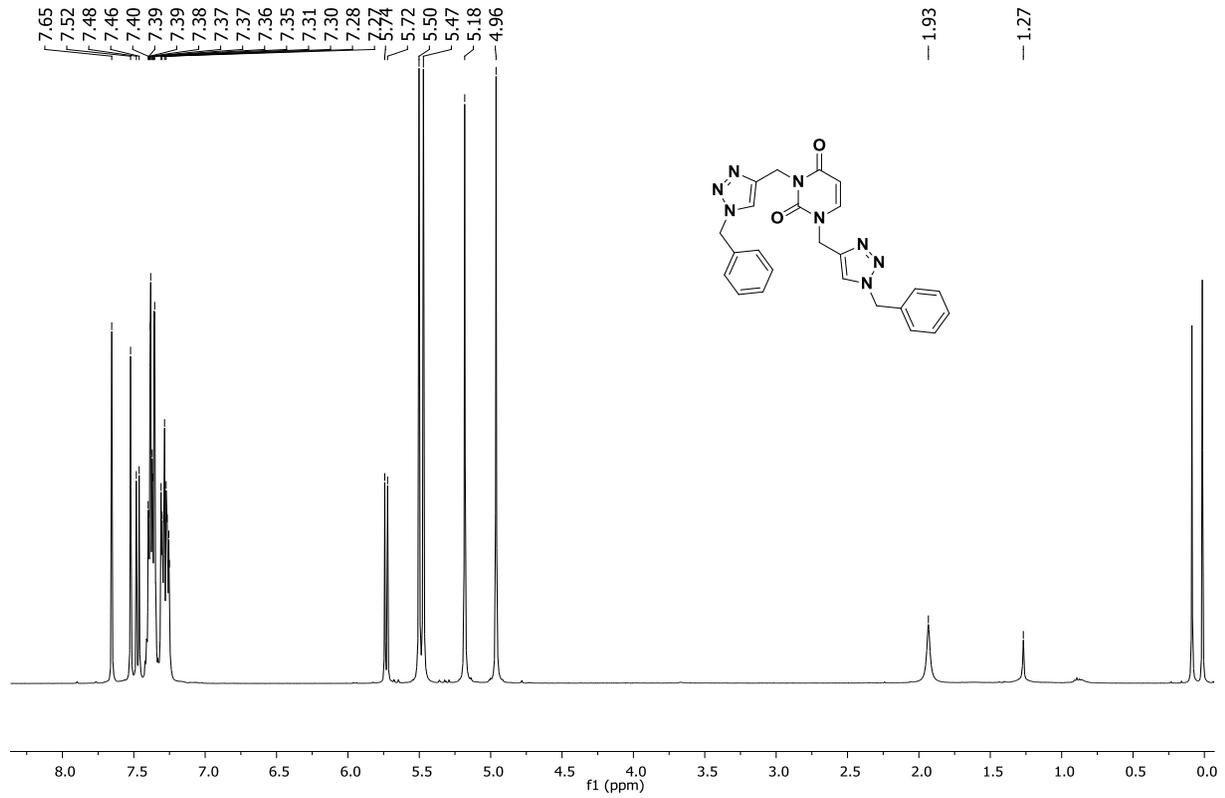
Espectro de masas (3e).



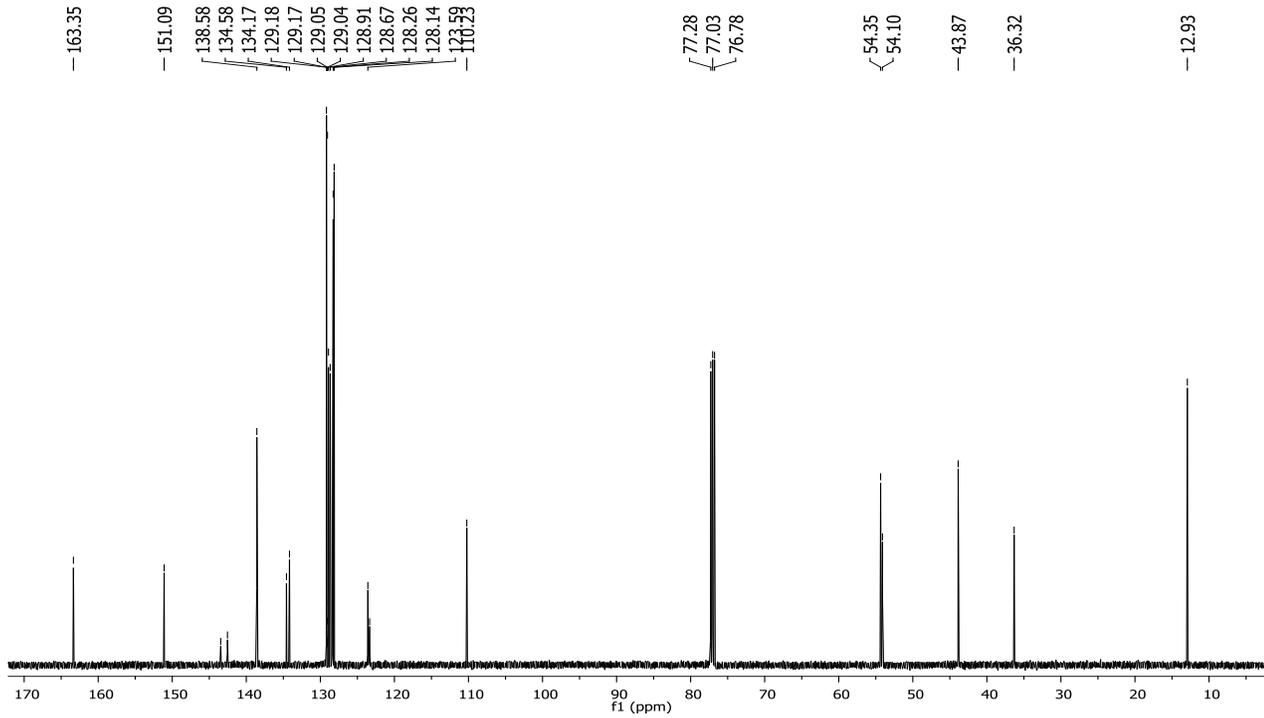
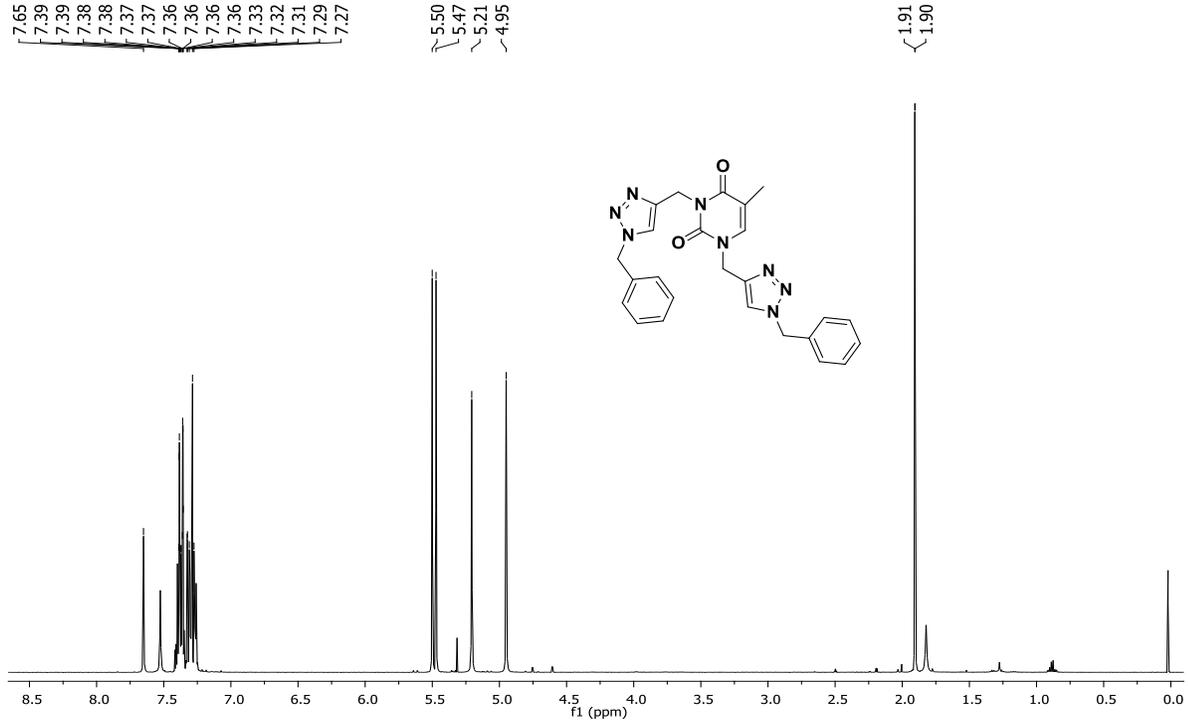
Espectro de Infrarrojo (3e).



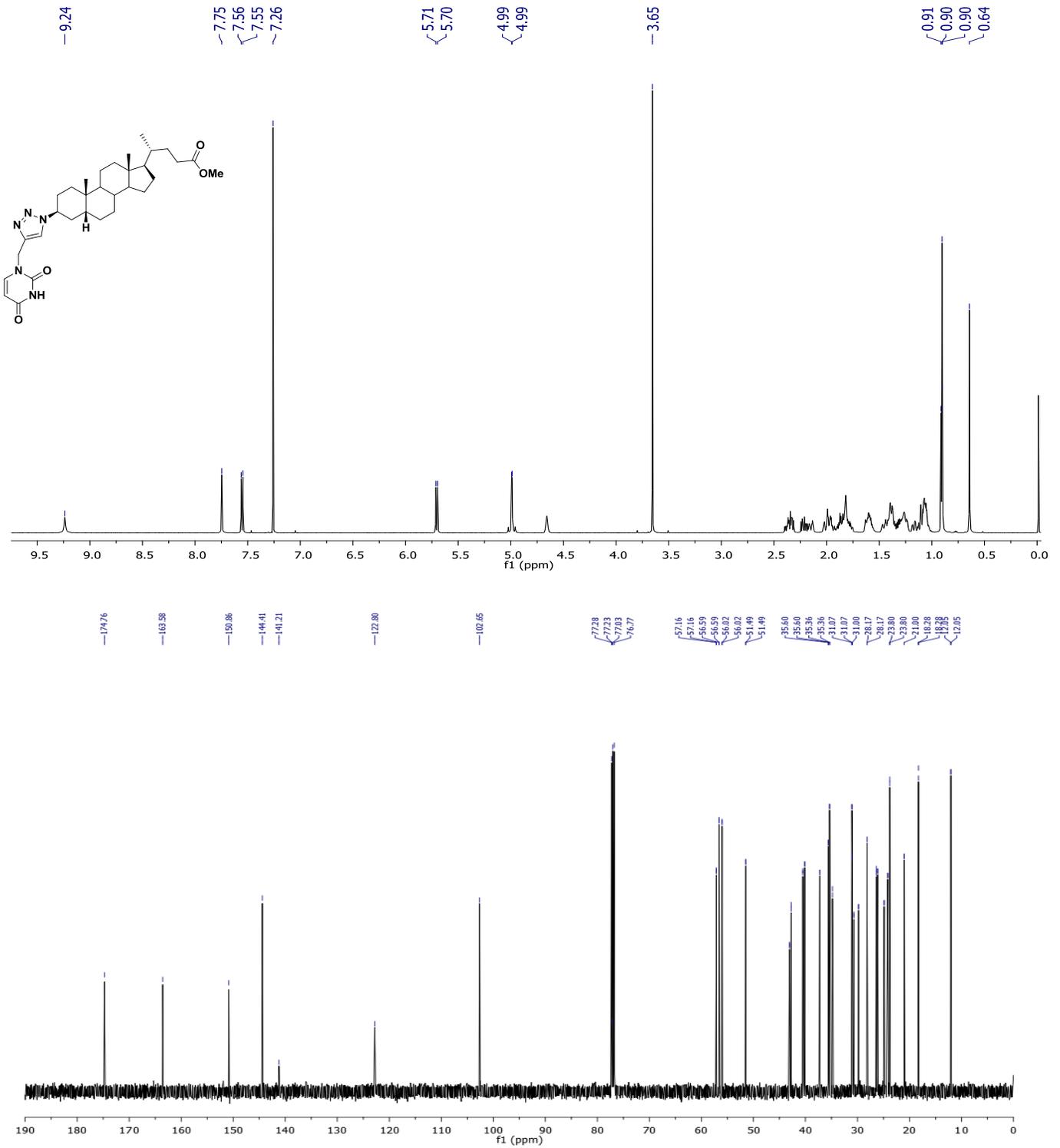
¹H NMR y ¹³C NMR para 3f



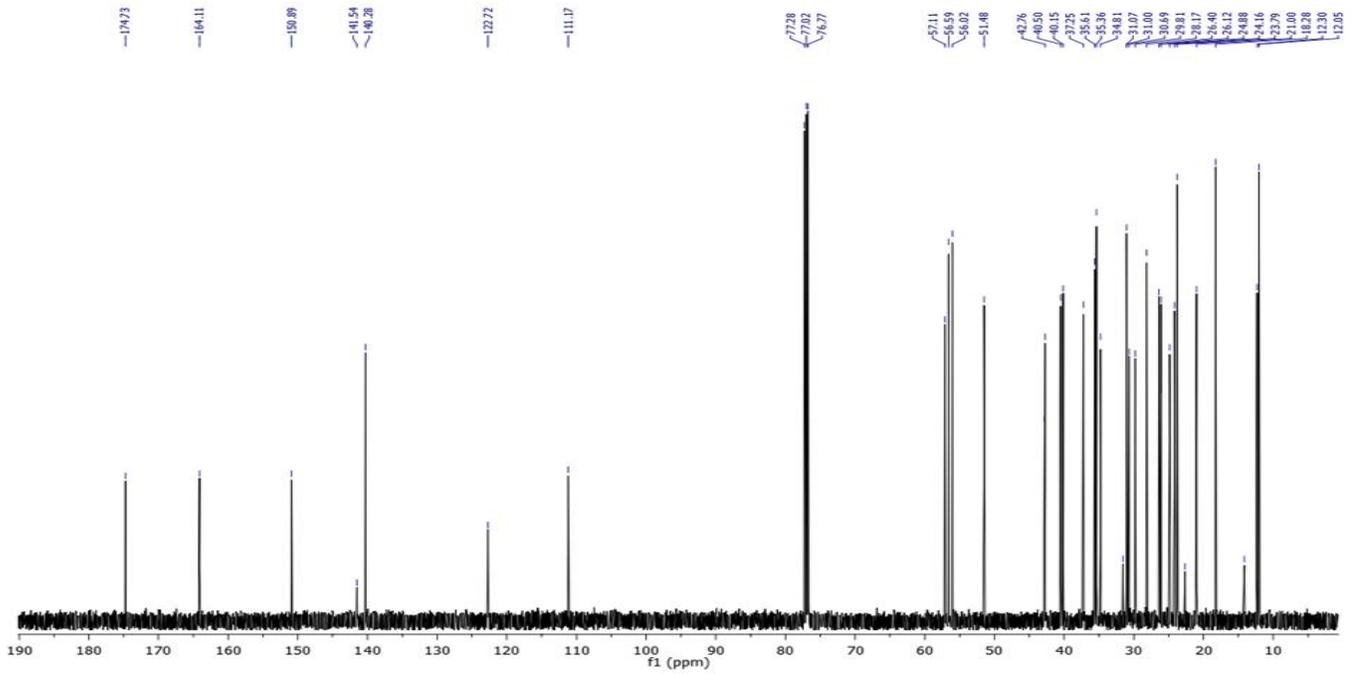
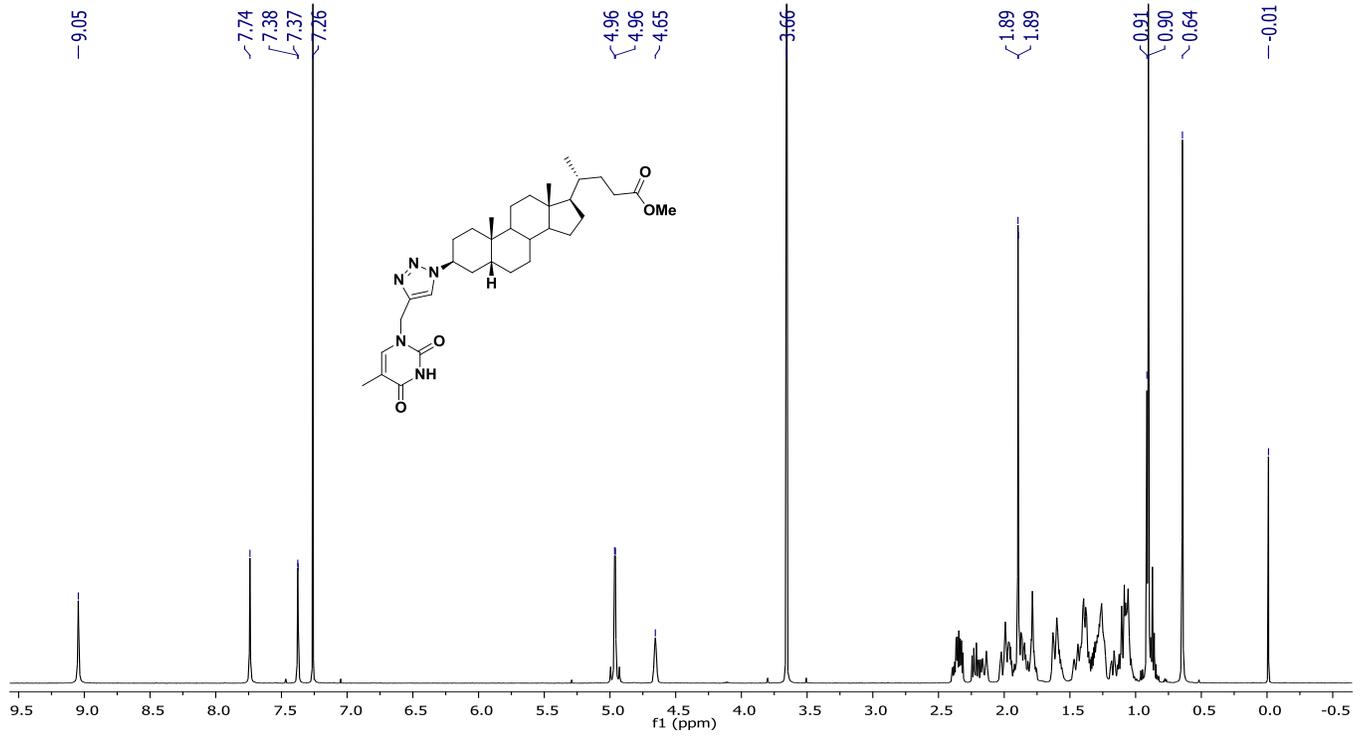
¹H NMR y ¹³C NMR para 3g



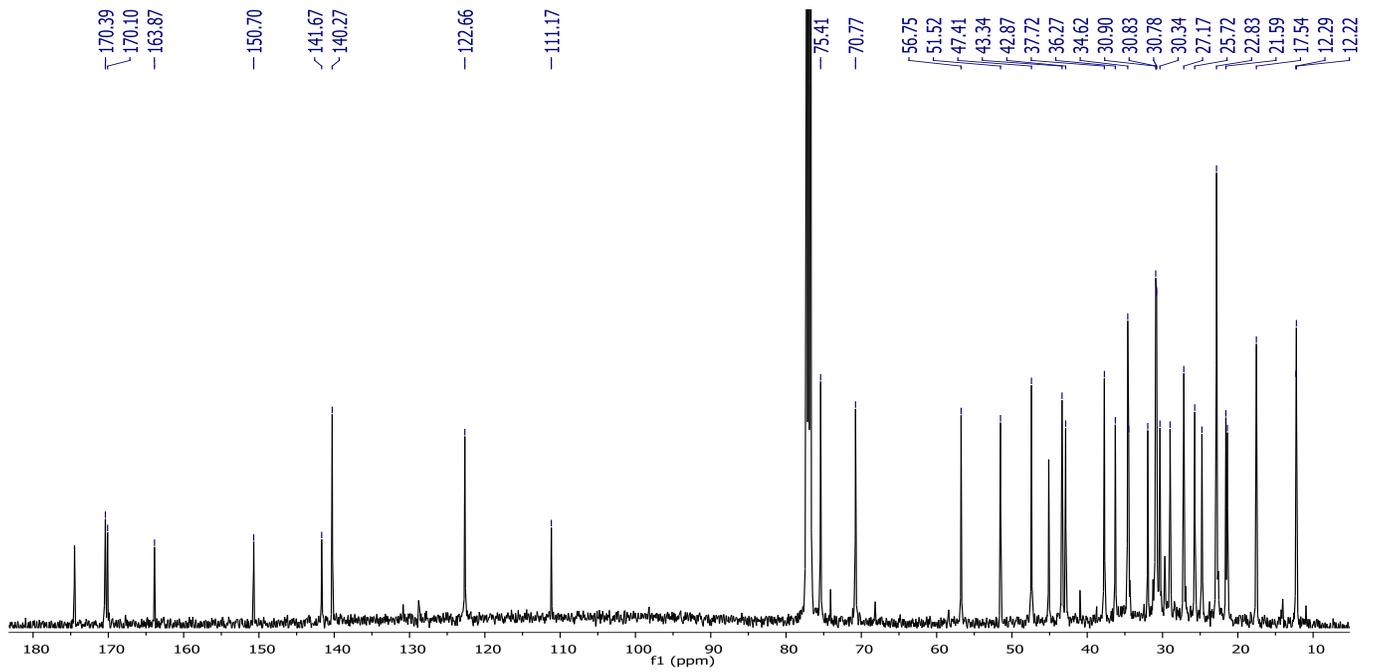
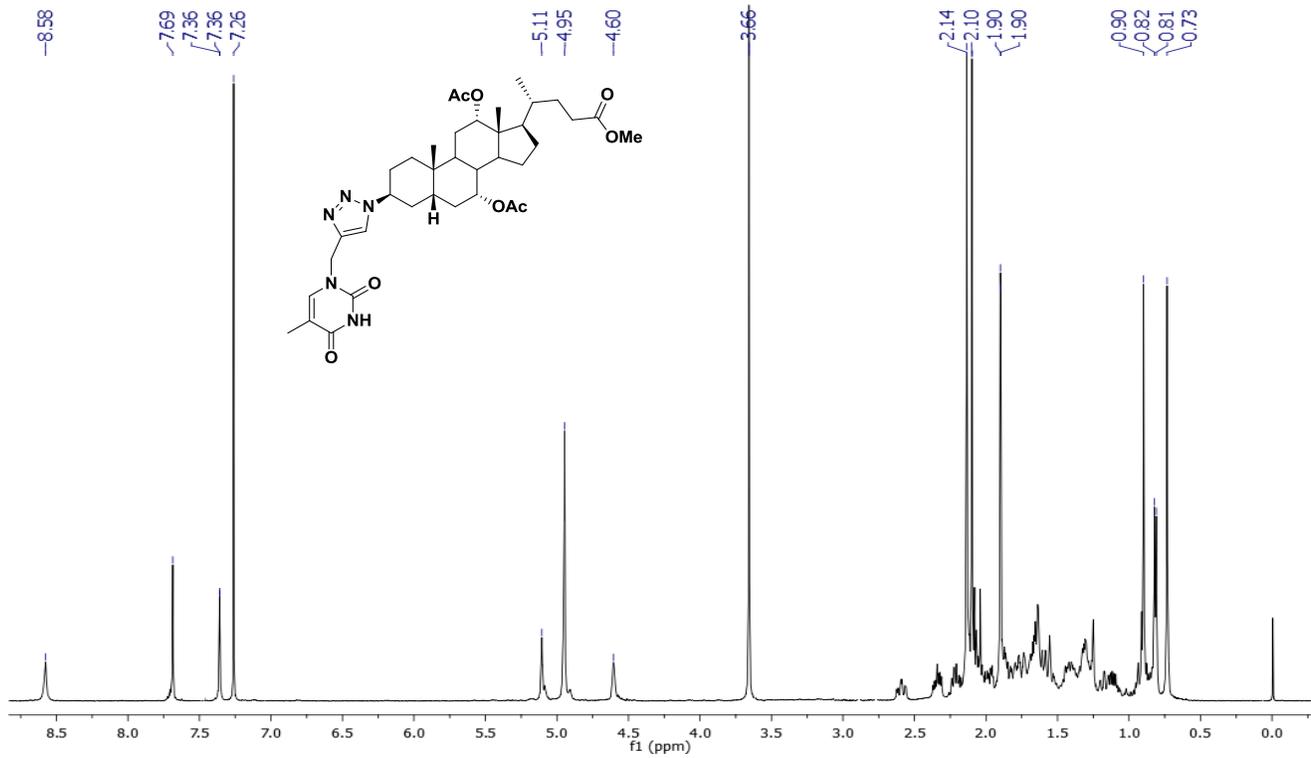
¹H NMR y ¹³C NMR para 5a



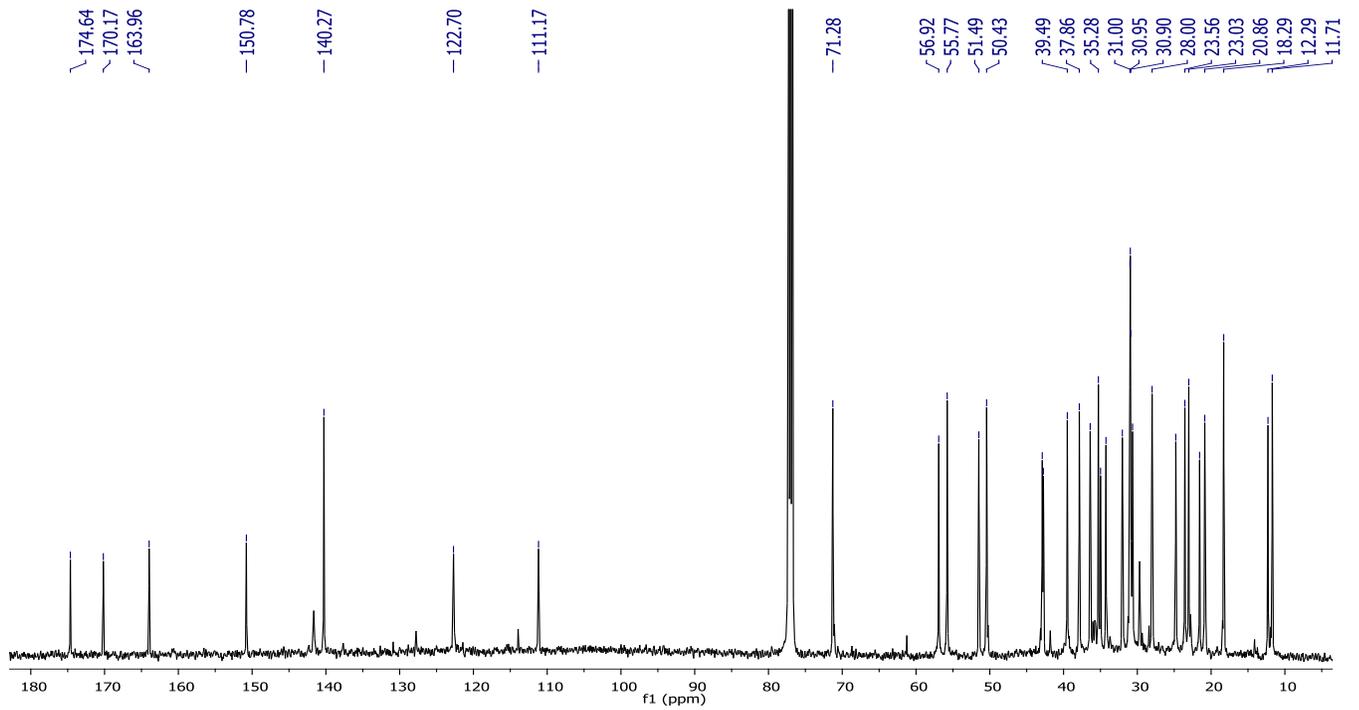
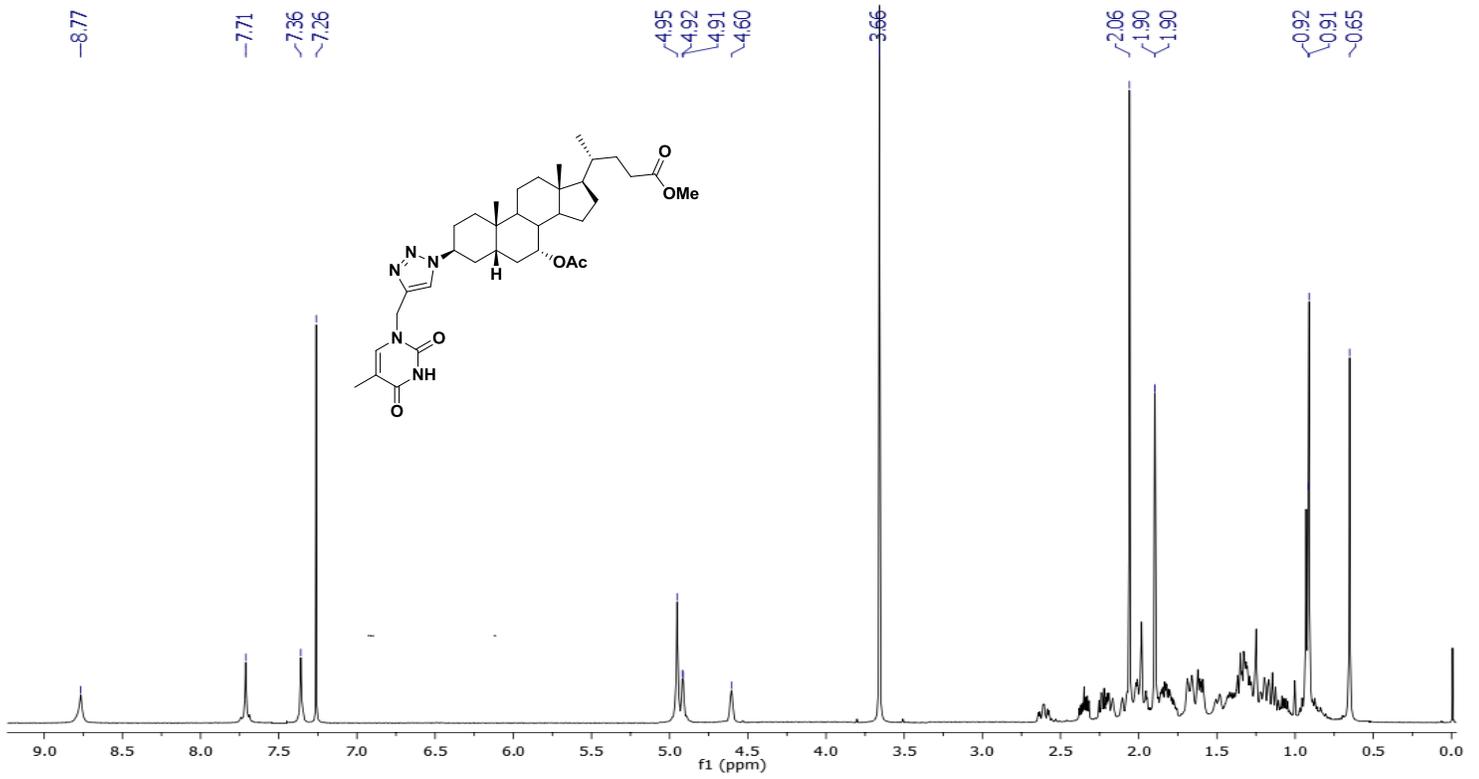
^1H NMR y ^{13}C NMR para 5b



^1H NMR y ^{13}C NMR para 5c



^1H NMR y ^{13}C NMR para 5d



Bibliografía.

1. K.J. Laidler, *Pure Appl. Chem.*, 68 (1), 149-192, (1996).
2. Sharma, Y.C., Singh, B., Korstad, J., *Fuel*, 90, 1309-1324, (2011).
3. Y. Lewin, M. Yarmo, Z. Yaakob, A.B. Mohamad, W.R.W. Daud, *Mater. Res. Bull.*, 36, 193-198, (2001).
4. M.G. Alvarez, R.J. Chimentão, F. Figueras, F. Medina, *Appl. Clay Sci.*, 58, 16-24, (2012).
5. Ma. de los A. Ocaña Zarceño, Tesis ‘Síntesis de hidrotalcitas y materiales derivados: aplicación en catálisis básica’, Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Ciencias Químicas. Madrid, 21-29, (2005).
6. S. Nishimura, A. Takagaki, K. Ebitani, *Green Chem.*, 15, 2026-2042, (2013).
7. D.R Martínez, G.G Carbajal, *Avances en Química*, 7 (1), 87-99, (2012).
8. S. Miyata, *Clay Clay Miner.*, 31 (4), 305-311, (1983).
9. V.R.L Constantino, T.J. Hnnaia, *Inorg. Chem*, 34, 883-892, (1995).
10. E. López, Tesis ‘Hidrotalcitas: precursores de materiales adsorbentes de SOx,’ Instituto Mexicano Del Petróleo, Subdirección de Transformación Industrial, 91-96, (2000).
11. C. Xu, Y. Gao, X. Liu, R. Xin, Z. Wang, *RSC Adv.*, 3, 793-801 (2013).
12. G. Fetter, F. Hernández, A.M. Maubert, V.H. Lara, P. Bosch, *J. Porous Mat.*, 4, 27-30, (1997).
13. (a) B.L. Hayes, M.J. Collins, *Microwave Synthesis Chemistry at the Speed of Light*, Editorial CEM Publishing, 1-12, (2002), (b) K. J. Rao, B. Vaidhyanathan, M. Ganduli, P. A. Ramakrishnan, *Chem. Mater.*, 11, 882-895, (1999).
14. F. Cavani, F. Trifirò, A. Vaccari, *Cata. Today*, 11, 173-301, (1991).
15. G. Negrón, L. Soto, A. Guerra, L. Lomas, J. Méndez. *Rev. Soc. Quím. Mex.*, 44, 251-256, (2000).
16. G. Negrón, N. Guerra, L. Lomas, R. Gaviño, J. Cárdenas, *Arkivoc*, (xi), 179-184, (2003).
17. J. Cárdenas, J.A. Morales-Serna, E. Sánchez, R. Gaviño, L. Lomas, N. Guerra, G. Negrón. *Arkivoc*, (vi), 428-435, (2005).
18. J.A. Morales-Serna, E. Sánchez, R. Velázquez, J. Bernal, E. García-Ríos, R. Gaviño, G. Negrón-Silva, J. Cárdenas, *Org. Bio. Chem.*, 8, 4940-4948, (2010).

19. N.A. Guerra-Navarro, L.N. Palacios-Grijalva, D. Angeles-Beltrán, G. E. Negrón-Silva, L. Lomas-Romero, E. González-Zamora, R. Gaviño-Ramírez, J. Navarrete-Bolaños, *Molecules*, 16, 6561-6576, (2011).
20. J.A. Morales-Serna, M.Á. Jaime-Vasconcelos, E. García-Ríos, A. Cruz, D. Angeles-Beltrán, L. Lomas-Romero, G.E. Negrón-Silva, J. Cárdenas, *RSC Adv.*, 3, 23046-23050, (2013).
21. D.Y. Cruz-Gonzalez, R. González-Olvera, D. Angeles-Beltrán, G.E. Negrón-Silva, R. Santillán, *Synthesis*, 45, 3281-3287, (2013).
22. D.Y. Cruz Gonzalez, G. Negrón Silva, D. Angeles Beltrán, M. Palomar Pardavé, M. Romero Romo. J. Uruchurtu Chavarín., *ECS Transactions*, 36 (1), 197-205, (2011).
23. J. Choy, S.J. Choi, J.M. Oh, T. Park, *Appl. Clay Sci.*, 36, 122-132, (2007).
24. Z. Abdelssadek, K. Bachari, A. Saadi, O. Cherifi, D. Halliche, *Res. Chem. Intermed*, 41, 1757-1764, (2015).
25. T.S. Saleh, K. Narasimharao, N.S. Ahmed, S.N. Basahel, S.A. Al-Thabaiti, M. Mokhtar, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 367, 12-22, (2013)
26. R. Huisgen,. "Centenary Lecture - 1,3-Dipolar Cycloadditions". Proceedings of the Chemical Society of London: 357. *R. Proc. Chem. Soc.*, 357-396, (1961).
27. M. Meldal, *J. Org. Chem.*, 67, 3057-3064, (2002).
28. V.V. Rostovtsev, L.G. Green, V.V. Fokin, K.B. Sharpless, *Angew. Chem.*, 114 (14), 2708-2711, (2002).
29. K. Namitharan, M. Kumarraja , K. Pitchumani, *Chem. Eur. J.*, 15, 2755-2758, (2009).
30. A.N. Prasad, B. Thirupathi, G. Raju, B.M. Reddy, *Catal. Sci. Technol.*, 2, 1264-1268, (2012).
31. S. Kale, S. Kahandal, S. Disale, R. Jayaram, *Curr. Chem. Lett.*, 1, 69-80, (2012).
32. (a) J.E. Hein, V.V. Fokin, *Chem. Soc. Rev.*, 3, 1302-1315, (2010); (b) G. Chen, Y. Zhou, C. Cai, J. Lu, X. Zhang, *Molecules*, 19, 5674-5691, (2014).
33. S. Xu, X. Zhuang, X. Pan, Z. Zhang, L. Duan, Y. Liu, L. Zang, X. Ren, K.J. Ding, *J. Med. Chem*, 56, 4631-4640, (2013).
34. (a) H. Elayadi, M. Smietana, J. Vasseur, J. Balzarini, H. Lazrek, *Arch. Pharm. Chem*, 347, 134-141, (2014); (b) V. Sirivolu, S. Vernekar, T. Ilina, N.S. Myshakina, M.A. Parniak, Z.J. Wang, *J. Med. Chem*, 56, 8765-8780, (2013).

35. (a) S. Agalave, S. Maujan, V.S. Pore, *Chem. Asian J.*, 6, 2696-2718, (2011); (b) C.G. Oliva, N. Jagerovic, P. Goya, I. Alkorta, J. Elgero, R. Cuberes, A. Dordal, *ARKIVOC*, (ii), 127-147, (2010).
36. M. Ibrahim-Oualia, K. Hamzea, L. Rocheblave, *Steroids*, 76, 324-330, (2011).
37. J.L. Staudinger, B. Goodwin, S.A. Jones, D. Hawkins-Brown, K.I. MacKenzie, A. Latour, Y. Liu, C.D. Klaassen, K.K. Brown, J. Reinhard, T.M. Willson, B.H. Koller, S.A. Kliewer, *PNAS*, 98, 3369-3374, (2001).
38. D. Perrone, O. Bortolini, M. Fogagnolo, E. Marchesi, C. Massarenti, M.L. Navacchia, F. Sforza, K. Varanib, M. Luigi-Capobiancoc, *New J. Chem.*, 37, 3559-3567, (2013).
39. V.S. Pore, N.G. Aher, M. Kumarb, P.K. Shuklab *Tetrahedron*, 62, 11178-11186, (2006).
40. J. Zhang, H. Wang, H. Pi, H. Ruan, P. Zang, J. Wu, *Steroids*, 74, 424-434, (2009).
41. Ma. de los M. Alvarez A., Tesis “Estructuras supramoleculares generadas por derivados de ácidos biliares y ciclodextrinas”. Universidad Santiago Compostela, Facultad de Ciencias, 21-22, (2007).
42. K.S.W. Sing, D.H. Everett; R.A.W. Haul, L. Moscou, R.A. Pierotti, J. Rouquero, T. Siemieniewska, *Pure App. Chem.*, 57, 603-619, (1985).
43. G.E. Negrón-Silva, R. González-Olvera, D. Ángeles-Beltrán, N. Maldonado-Carmona, A. Espinoza-Vázquez, M.E. Palomar-Pardavé, M.A. Romero-Romo, R. Santillan, *Molecules*, 18, 4613-4627, (2013).
44. R.K.Chhatra, A. Kumar, P.S. Pandey, *J. Org. Chem.*, 76, 9086-9089, (2011).
45. R. González-Olvera, A. Espinoza-Vázquez, G.E. Negrón-Silva, M.E. Palomar-Pardavé, M.A. Romero-Romo, R. Santillan, *Molecules*, 18, 15064-15079, (2013).
46. J. Pérez-Ramírez, S. Abelló, N.M. van der Pers, *J. Phys. Chem*, 111, 3642-3650, (2007).
47. I. Sierra-Alonso, D. Pérez-Quintanilla, S. Gómez-Ruiz, S. Morante-Zarcelero, *Análisis Instrumental*, País México, Editorial Netbiblio, 42-47, (2010).
48. P.V. Chavan, K.S. Pandit, U.V. Desai, M.A. Kulkarni, P.P. Wadgaonkar, *RSC Adv.*, 4, 42137-4246, (2014).