



# UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO

## COORDINACIÓN DEL POSGRADO EN QUÍMICA

Maestría en Ciencias Químicas

Doctorado en Ciencias Químicas

**DRA. MARÍA DEL ROCÍO GÁMEZ MONTAÑO**  
**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**  
**PRESENTE**

Por este medio le informo que la Coordinadora del Posgrado, aprobó el jurado que evaluará la tesis del alumno **Q. CARLOS ZARATE HERNÁNDEZ** para obtener el grado de **Maestro en Ciencias Químicas**. El título del proyecto es **“Síntesis one pot de bis-heterociclos vía la estrategia cicloadición 1,3 dipolar/RMCI Ugi azida”** el cual se lleva a cabo bajo su supervisión. El jurado estará conformado de la siguiente forma:

**Presidente:** Dr. Hugo Alejandro García Gutiérrez (UMSNH)  
**Secretario:** Dr. Cesar Rogelio Solorio Alvarado (Depto. de Química, UG)  
**Vocal:** Dr. Miguel Ángel Claudio Catalán (Universidad Autónoma de Juárez)  
**Suplente:** Dr. Ángel Rentería Gómez (University of Maryland, College Park, MD, U.S.A)

Sin más que agregar me despido y me permito enviarle un cordial saludo.

**A T E N T A M E N T E**  
**“LA VERDADE OS HARA LIBRES”**  
**GUANAJUATO, GTO., 12 DE MAYO DE 2021**

**DRA. CLARISA VILLEGAS GÓMEZ**  
**COORDINADORA DEL POSGRADO EN QUÍMICA**



UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO  
DIVISIÓN DE CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS  
COORDINACIÓN DEL POSGRADO

POSGRADO EN QUÍMICA  
DIVISIÓN DE CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS  
CAMPUS GUANAJUATO  
UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO  
NORIA ALTA S/Nº, COL. NORIA ALTA C.P. 36050  
TEL: 7320006, ext. 1400, 8169



# UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO

---

---

Campus Guanajuato

División de Ciencias Naturales y Exactas (DCNE)

**“Síntesis *one pot* de *bis*-heterociclos vía la estrategia cicloadición 1,3  
dipolar/RMC I Ugi Azida”**

Presenta:

**QFB Carlos Zarate Hernández**

Para obtener el grado de:

**Maestro en Ciencias Químicas**

Asesores:

**Asesor: Dra. María del Rocío Gámez Montaña**

**Co-asesor: PhD. David A. Vosburg**

EL PRESENTE TRABAJO FUE REALIZADO EN EL LABORATORIO DE SÍNTESIS ORGANICA II DEL DEPARTAMENTO DE QUIMICA DE LA DIVISION DE CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS DE LA UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO BAJO LA DIRECCIÓN DE LA DRA. MARÍA DEL ROCÍO GÁMEZ MONTAÑO.

## EXAMEN DE TITULACIÓN

Fecha y hora: 23 de Agosto del 2021, 11:00 hrs.

Lugar: Sesión virtual por Microsoft Teams.

### JURADO:

Presidente: Dr. Hugo Alejandro García Gutiérrez

---

Secretario: Dr. Cesar Rogelio Solorio Alvarado

---

Vocal: Dr. Miguel Ángel Claudio Catalán

---

Suplente: Dr. Ángel Rentería Gómez

---

## AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo de investigación va dedicado con gran gratitud a mis padres por su apoyo incondicional en las decisiones que he tomado, en estar presentes para mi cuando más lo he necesitado, son un pilar fundamental en mi vida, gracias totales.

Abuelita Panchita, nuevamente te encuentras en esta sección de agradecimientos, a pesar de la distancia, siempre estuviste presente, escuchándome, motivándome y dándome consejos de cómo no morir de hambre, eres mi todo abuelita.

A mis amigos, compañeros y vecinos de laboratorio(s) de la UG... Bafi, Gera, Anderson, Caro, Diana, Déborah, Fer, Ángel, Bere, Ricky, Beto, Javis, Lalo, Juan Luis, Adri, Irene, Solano, Lupita, Betza, Joselyn, Daniel y más, por su apoyo, consejos y momentos, gracias por coincidir conmigo, una pequeña pero gran familia.

Quiero dedicarles un párrafo exclusivo a el Chino y a Sandy, unas personas de lo más lindas, atentos desde la primera vez que pise el laboratorio, son unos grandes mentores, les agradezco enormemente sus conocimientos brindados he ideas, de verdad que personas como ustedes no se encuentran en la vida fácilmente.

Dra. María del Rocío Gámez Montaña, muchas gracias por permitirme formar parte de su grupo de investigación, por su comprensión, conocimientos, atención, confianza y apoyo en la preparación, desarrollo y culminación de este trabajo, una gran madre académica a quien admiro mucho. Dr. Dave, gracias por los consejos y momentos en nuestro grupo de investigación.

Fidel, estoy agradecido por tu amistad y tu apoyo en el término de mis experimentos pendientes, por ti es que pude concluir esta tesis, y también doy gracias al Dr. Hugo Alejandro García Gutiérrez, por abrirme un espacio en su laboratorio.

Posgrado de Química (PIQ), gracias por su apoyo y atención, especialmente a Monse, quien ha sido fundamental en las actividades de coordinación.

CONACYT, gracias por el apoyo financiero en esta investigación.

A mis sinodales, gracias por aceptar ser mi jurado.

Amistades, maestros y demás personas que han entrado en mi vida, gracias.

Lector, gracias por tomarte el tiempo de leer mis palabras plasmadas, si tienes alguna duda, puedes contactarme al correo [krloo5\\_z@hotmail.com](mailto:krloo5_z@hotmail.com).

## RESUMEN

En el presente trabajo se describe la síntesis de *bis*-heterociclos de tipo (tetrazol-5-il)-(5-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metanamina mediante un proceso *one pot* cuya estrategia de síntesis se basa en una cicloadición 1,3 dipolar empleando el propinal fenil-propargil-aldehído, seguida de una RMC-I Ugi Azida. La reacción de Ugi Azida fue asistida por una FENC. Los productos fueron obtenidos con rendimientos bajos a moderados (32-59 %).

## Índice

ABREVIATURAS .....	1
INDICE DE COMPUESTOS SINTETIZADOS .....	3
1. INTRODUCCIÓN .....	4
2. ANTECEDENTES .....	7
2.1. 1,2,3-triazoles 4,5-disustituídos .....	7
2.1.1. Importancia biológica .....	7
2.1.2. Otras aplicaciones .....	9
2.1.3. Métodos de síntesis .....	10
2.1.3.1. Síntesis convencional: vía cicloadición 1,3 dipolar azida-alquino .....	10
2.1.3.2. Vía multicomponente: cicloadición 1,3 dipolar azida-alquino .....	14
2.1.3.4. Vía multicomponente: cicloadición 1,3 dipolar azida-alqueno .....	18
2.1.4. Uso del fragmento NH-1,2,3-triazol-4-carbaldehído .....	19
2.2. Tetrazoles 1,5-disustituídos .....	22
2.2.1. Importancia biológica .....	22
2.2.2. Otras aplicaciones .....	25
2.2.3. Métodos de síntesis .....	27
2.2.3.1. Síntesis convencional .....	27
2.2.3.2. Vía multicomponente: RMC-I .....	29
2.2.3.2.1. RMC-I Ugi-Azida .....	30
2.3. <i>Bis</i> -Heterociclos .....	35
2.3.1. Importancia .....	35
2.3.2. Síntesis de <i>bis</i> -heterociclos vía RMC-I: generación <i>in situ</i> de componente Heterocíclico .....	38
2.4. Metodologías con estrategia cicloadición 1,3 dipolar/RMC-I .....	43
3. JUSTIFICACIÓN .....	46
4. OBJETIVOS .....	48
4.1. General .....	48
4.2. Particulares .....	48
5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	49
5.1. Síntesis de (tetrazol-5-il)-(5-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metanamina .....	49
5.1.1. Optimización de la reacción de cicloadición 1,3 dipolar .....	49
5.1.2. Secuencia de reacción RMC-I Ugi-Azida .....	53



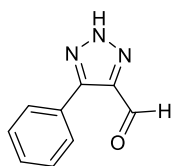
5.1.3. Mecanismo de reacción .....	61
6. CONCLUSIONES.....	63
7. ANEXO.....	64
8. PARTE EXPERIMENTAL .....	65
8.1. Información general .....	65
8.2. Método de síntesis de 5-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído (8a) .....	66
8.3. Método de síntesis de 5-pentil-2H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído (8d) .....	66
8.4. Método de síntesis de (tetrazol-5-il)-(5-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-metanamina (12) .....	67
8.4.1. Procedimiento general .....	67
9.4.1.1. N-benzil-1-(1-(ter-butil)-1H-tetrazol-5-il)-1-(5-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-metanamina (12a) .....	67
8.4.1.2. N-benzil-1-(1-(4-metoxifenil)-1H-tetrazol-5-il)-1-(5-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-metanamina (12c).....	70
8.4.1.3. N-((1-(ter-butil)-1H-tetrazol-5-il) (5-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metil)prop-2-in-1-amina (12d).....	71
8.4.1.4. N-((1-(ciclohexil-1H-tetrazol-5-il) (5-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metil)prop-2-in-1-amine (12e).....	73
8.4.1.5. N-((1-(4-metoxifenil)-1H-tetrazol-5-il)(5-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metil)prop-2-in-1 amina (12f).....	74
8.4.1.6. 1-(1-(ter-butil)-1H-tetrazol-5-il)-N-(furan-2-il-metil)-1-(5-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-metanamina (12g).....	76
8.4.1.7. 1-(1-(ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)-N-(furan-2-il-metil)-1-(5-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-methanamine (12h).....	77
8.4.1.8. N-(furan-2-il-metil)-1-(1-(4-metoxi-fenil)-1H-tetrazol-5-il)-1-(5-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-metanamina (12i) .....	79

## ABREVIATURAS

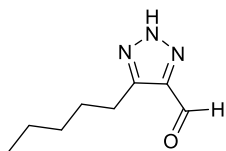
<b>Å</b>	Ángstrom
<b>AcOEt</b>	Acetato de etilo
<b>Ac</b>	Acilo
<b>Alq</b>	Alquilo
<b>Ar</b>	Arilo
<b>Bu</b>	Butilo
<b>Cy-Hex</b>	Ciclohexilo
<b>B3LYP</b>	Funcional de intercambio de 3 parámetros Becke y funcionales de correlación de Lee, Yang y Parr (Becke-3 Parameter-Lee-Yang-Parr)
<b>DABCO</b>	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
<b>DEPTQ-135</b>	Aumento sin distorsión por transferencia de polarización, incluyendo la detección de núcleos cuaternarios usando pulso desacoplante de 135°
<b>DCE</b>	Dicloroetano
<b>DFT</b>	Teoría funcional de la densidad
<b>DMF</b>	Dimetil formamida
<b>DMSO</b>	Dimetil sulfóxido
<b>DPPA</b>	Difenil fosforil azida
<b>EC<sub>50</sub></b>	Concentración efectiva 50
<b>Et</b>	Etilo
<b>EtOH</b>	Etanol
<b>Eq</b>	Equivalente
<b>FDA</b>	Administración de drogas y alimentos
<b>GBB</b>	Groebke-Blackburn-Bienaymé
<b>GH</b>	Hormona del crecimiento
<b>GI<sub>50</sub></b>	Inhibición de crecimiento 50 (Growth inhibition 50)
<b>Het</b>	Heterociclo
<b>Hex</b>	Hexano
<b>HFIP</b>	Hexafluoropropanol
<b>HMBC</b>	Correlación heteronuclear a múltiples enlaces
<b>HOMO</b>	Orbital molecular ocupado de mayor energía
<b>HRMS</b>	Espectrometría de masas de alta resolución (High-resolution mass spectrometry)
<b>IC<sub>50</sub></b>	Concentración inhibitoria 50
<b>i-PrOH</b>	Iso-propanol
<b>L-Pro</b>	L-Prolina
<b>LUMO</b>	Orbital molecular desocupado de menor energía
<b>Me</b>	Metilo
<b>MeOH</b>	Metanol
<b>MHz</b>	Mega-Hertz
<b>MOF</b>	Estructuras metal-orgánicas (Metal organic-frameworks)
<b>MS</b>	Espectrometría de masas (Mass spectrometry)

<b>MW</b>	Microondas
<b>NMDA</b>	N-metil-D-aspartato
<b>NBS</b>	N-bromo-succinimida
<b>OLED</b>	Diodo orgánico de emisión de luz ( <i>organic light-emitting diode</i> )
<b>Ph</b>	Fenilo
<b>ppm</b>	Partes por millon
<b>Pr</b>	Propilo
<b>PRA</b>	Actividad de plasma renina
<b>PTSA</b>	Ácido para-toluen-sulfónico
<b>RMN</b>	Resonancia magnética nuclear
<b>SNAr</b>	Sustitución nucleofílica aromática
<b>t-BuOH</b>	Ter-butanol
<b>TFE</b>	Trifluoroetanol
<b>TGI</b>	Inhibición de crecimiento tumoral
<b>TMSN<sub>3</sub></b>	Trimetil-silil-azida
<b>TOF</b>	Tiempo de vuelo (Time of flight)
<b>USI</b>	Irradiación por ultrasonido
<b>UV</b>	Ultravioleta
<b>U-4CR</b>	Reacción de Ugi de 4 componentes
<b>VZV TK</b>	Timidin kinasa negativo de virus de varicela zoster Varicella-zoster virus (VZV) thymidine kinase (TK)

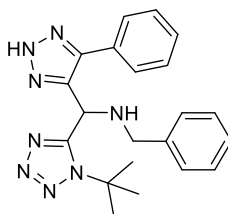
## INDICE DE COMPUESTOS SINTETIZADOS



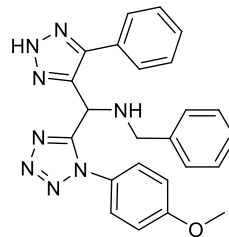
**3a**



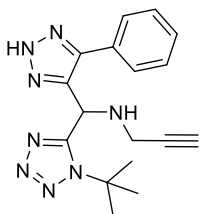
**6**



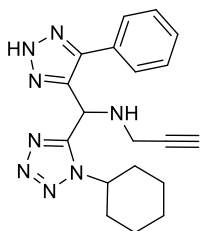
**9a**



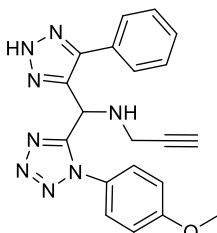
**9c**



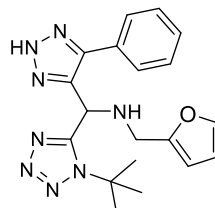
**9d**



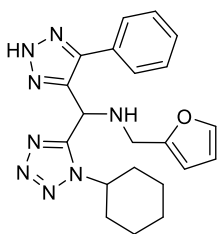
**9e**



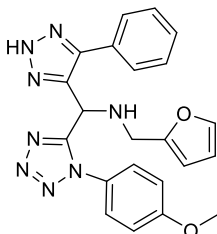
**9f**



**9g**



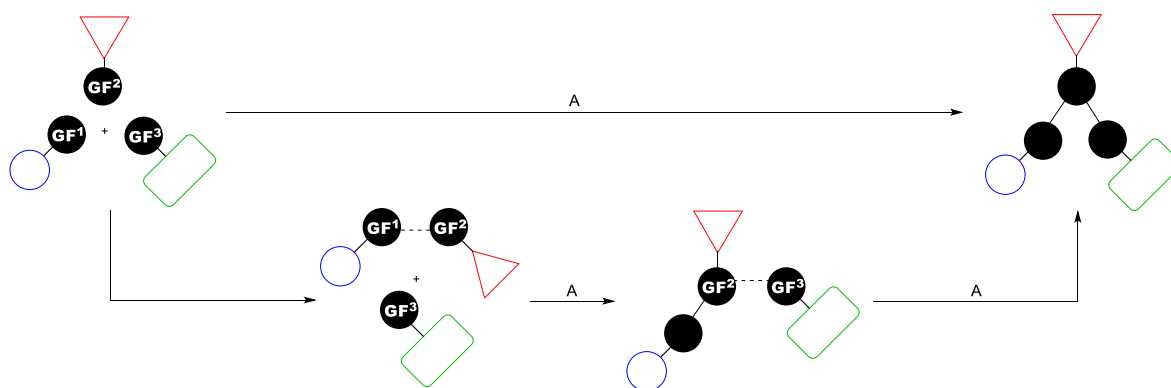
**9h**



**9i**

## 1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la síntesis química de moléculas se encuentra sujeta al desarrollo de metodologías sintéticas eficientes y sustentables, que tengan un buen impacto con el medio ambiente. En este sentido las reacciones de multicomponente (RMC) han demostrado ser una herramienta con un gran potencial con características compatibles con el concepto de síntesis ideal, son definidas como procesos *one pot* donde al menos 3 reactivos interaccionan entre sí de manera subsecuente bajo las mismas condiciones de reacción (**Esquema 1**),<sup>1</sup> por ello, pueden ser consideradas como reacciones de tipo domino.<sup>2</sup>



**Esquema 1.** Reacciones de multicomponente.

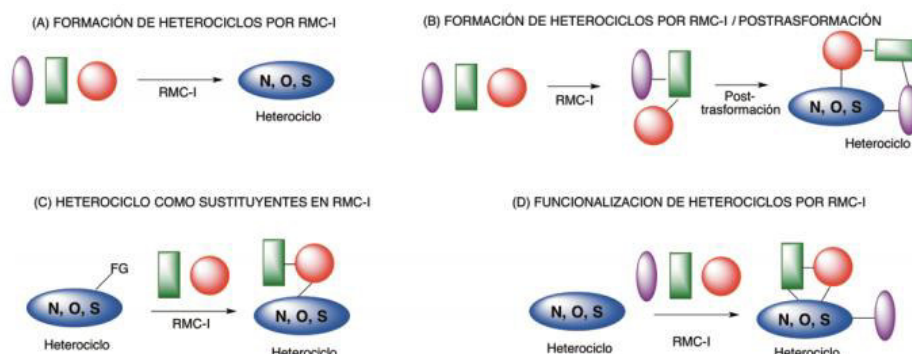
Los productos generados por RMC poseen una gran diversidad molecular, donde cada componente provee un elemento único que forma parte de una entidad molecular final, la variabilidad y la ortogonalidad de los materiales de partida resulta de gran interés para la generación de bibliotecas de compuestos con diferente naturaleza estructural (quimiotecas), lo que permite acceder a moléculas con aplicaciones en diferentes áreas como química medicinal, agroquímica y óptica, entre otros.<sup>3</sup> En este contexto, la generación de diversidad molecular incluye la síntesis de heterociclos, los cuales pueden obtenerse a partir del mismo proceso multicomponente (**Esquema 2a**), generación vía post-transformación (**Esquema 2b**), que el heterociclo sea un sustituyente en el reactivo

<sup>1</sup> a) Ruijter, E.; Orru, R.V.A. Discovery of MCRs. En: Zhu, J.; Wang, Q.; Wang M. Multicomponent Reactions in Organic Synthesis. **2015**. 1st. Ed. Weinheim: Wiley-VCH. Pág. 13-15. b) Tietze, L.F. *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 1, 115–136.

<sup>2</sup> Tietze, L.F.; Brasche, G.; Gericke, K.M. Domino Reactions in Organic Synthesis. **2006**. 1st. Ed. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Pág. 542.

<sup>3</sup> Ugi, I.; Dömling, A.; Ebert, B. Combinatorial Chemistry of Multicomponent Reactions. En: Günther Jung. Combinatorial Chemistry: Synthesis, Analysis, Screening. **1999**, 1st. Ed. Weinheim: WYLE-VCH. Pág. 124-125.

(Esquema 2C) o bien por funcionalización de heterociclos vía multicomponente (Esquema 2D).<sup>4</sup>



**Esquema 2.** Funcionalización y síntesis de heterociclos vía RMC.

Estos enfoques pueden ser extrapolados en la obtención de poliheterociclos, incluyendo dos o más especies heterocíclicas enlazadas con diferente conectividad (bound, fused, linked o spaced), gracias al desarrollo de estrategias sintéticas basadas en RMC y su acoplamiento con otras secuencias de reacción.<sup>5</sup>

Dentro de las RMC más representativas se encuentran aquellas que utilizan isonitrilos (RMC-I), debido a su versátil reactividad derivada de su estructura tipo carbenoide, que le permite reaccionar como nucleófilos y electrófilos.<sup>6</sup> La reacción de Ugi comprende la reacción entre un compuesto carbonílico (aldehído o cetona), una amina (generalmente del tipo primaria), un isonitrilo y un ácido carboxílico; ha demostrado tener un gran alcance sintético debido a la variación del componente ácido,<sup>7</sup> la variación por ácido hidrazoico, es denominada reacción de Ugi-azida, y es el método de elección para la síntesis de tetrazoles 1,5-disustituídos.<sup>8</sup>

<sup>4</sup> Vicente-García, E.; Kielland, N.; Lavilla, R. Functionalization of Heterocycles by MCRs. En: Zhu, J.; Wang, Q.; Wang M. Multicomponent Reactions in Organic Synthesis. **2015**. 1st. Ed. Weinheim: Wiley-VCH. Pág. 159-206.

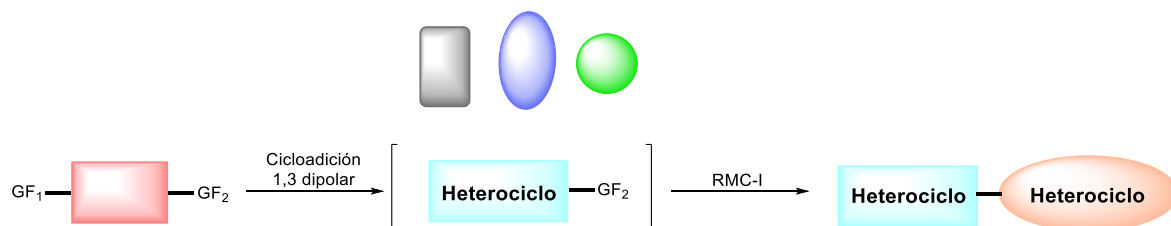
<sup>5</sup> Ibarra, I.A.; Islas-Jácome, A.; González-Zamora, E. *Org. Biomol. Chem.*, **2018**, 16, 1402-1418.

<sup>6</sup> Banfi, L.; Basso, A.; Riva, R. Synthesis of Heterocycles Through Classical Ugi and Passerini Reactions Followed by Secondary Transformations Involving One or Two Additional Functional Groups. En: Orru R V A, Ruijter E. Synthesis of Heterocycles via Multicomponent Reactions I. **2010**. 1 st. Ed. Heidelberg: Springer. Pág. 1-8, 23.

<sup>7</sup> Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U. Steinsbrückner, C. Versuche mit Isonitrikn. *Angew. Chem.*, **1959**, 71, 11, 386.

<sup>8</sup> Ugi, I.; Steinbrückner, C. *Chem. Ber.*, **1961**, 94, 3, 734-742.

En el presente trabajo se describe la síntesis de nuevos *bis*-heterociclos que comprenden el núcleo NH-1,2,3-triazol y el tetrazol 1,5-disustituido unidos vía linked a partir de una metodología novedosa cuya estrategia de síntesis incluye una cicloadición 1,3 dipolar/RMC-I en un proceso *one pot* (**Esquema 3**).



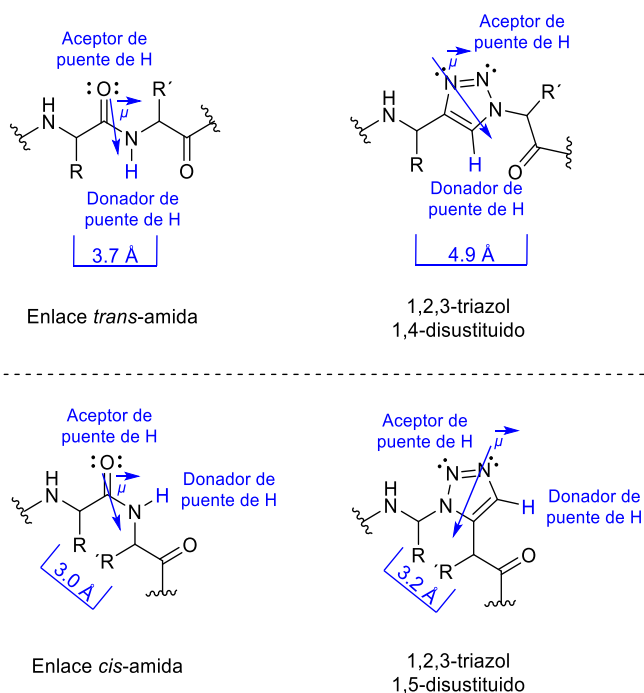
**Esquema 3.** Estrategia sintética para la síntesis de *bis*-heterociclos.

## 2. ANTECEDENTES

### 2.1. 1,2,3-triazoles 4,5-disustituidos

#### 2.1.1. Importancia biológica

Los 1,2,3-triazoles son compuestos heterocíclicos de 5 miembros conformados por 3 átomos de nitrógeno y 2 átomos de carbono, en los últimos años se ha despertado un gran interés por este núcleo de carácter sintético, se encuentra presente en moléculas con diversas actividades biológicas, como anticancerígeno, antibacteriano, antifúngico, antiviral, antiparasitario, antagonista de receptor NMDA, entre otros.<sup>9</sup> Los triazoles disustituidos en posiciones 1,4, y 1,5, desde el punto de vista medicinal son capaces de mimetizar los enlaces *trans* y *cis* amida peptídicos respectivamente, a su vez, confieren una alta resistencia metabólica (**Figura 1**).<sup>10</sup>



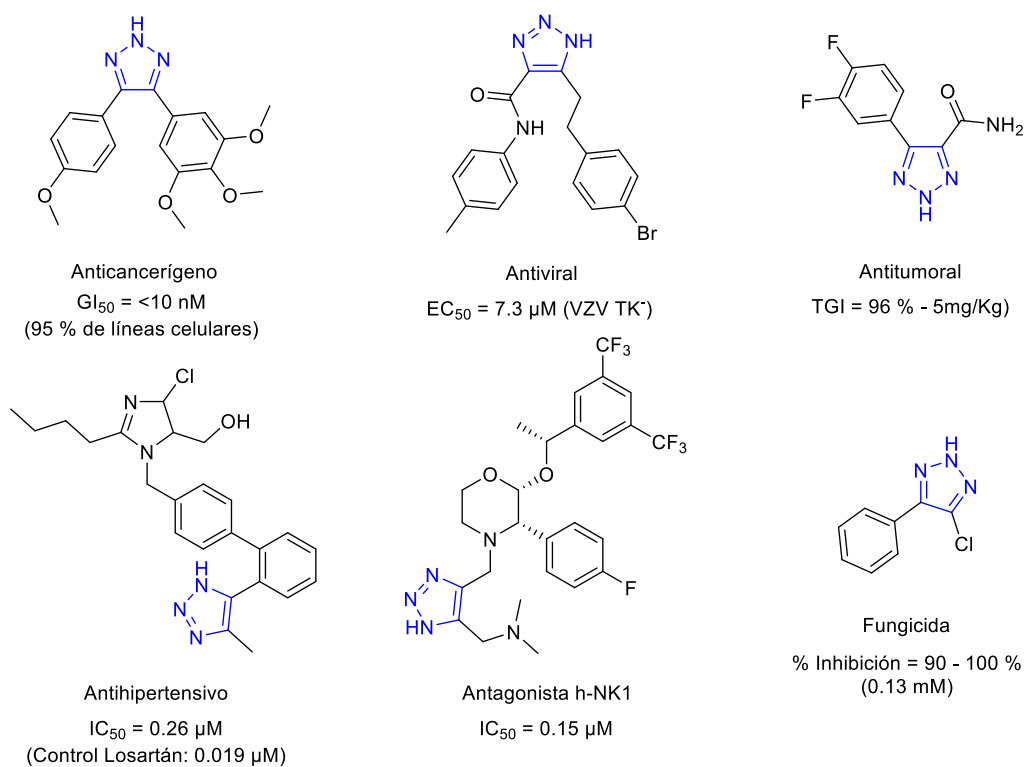
**Figura 1.** Comparativa entre enlaces peptídicos y 1,2,3 triazoles disustituidos.

<sup>9</sup> Dheer, D.; Singh, V.; Shankar, R. *Bioorg. Chem.*, **2017**, 71, 30-54.

<sup>10</sup> Schröder, D.C.; Kracker, O.; Fröhr, T.; Góra, G.; Jewginski, M.; Nieß, A.; Antes, I.; Latajka, R.; Marion, A.; Sewald, N. *Front. Chem.*, **2019**, 7, 155.



De acuerdo con la literatura los 1,2,3-triazoles disustituídos en las posiciones 4 y 5, forman parte de moléculas con propiedades anticancerígenas (análogos de cumbrestatina A-4),<sup>11</sup> antivirales,<sup>12</sup> antitumorales vía inmunosupresión de la enzima IDO1 (indolamina 2,3-dioxigenasa 1),<sup>13</sup> antihipertensivas,<sup>14</sup> como antagonista del receptor h-nK1 (neurokinina 1 humano)<sup>15</sup> y antifúngico (Figura 2).<sup>16</sup>



**Figura 2.** Compuestos bioactivos con núcleo 1,2,3-triazol 4,5-disustituido.

<sup>11</sup> Madadi, N.R.; Penthala, N. R.; Howk, K.; Ketkar, A.; Eoff, R.L.; Borrelli, M.J.; Crooks, P.A. *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, 103, 123-132.

<sup>12</sup> Yuan, W.Y.; Chen, Y.; Liu, N.N.; Wen, Y.N.; Yang, B.; Andrei, G.; Snoeck, R.; Xiang, Y.H.; Wu, Y.W.; Jiang, Z.; Schols, D.; Zhang, Z.Y.; Wu, Q.P. *Med. Chem.*, **2019**, 15, 7, 801-812.

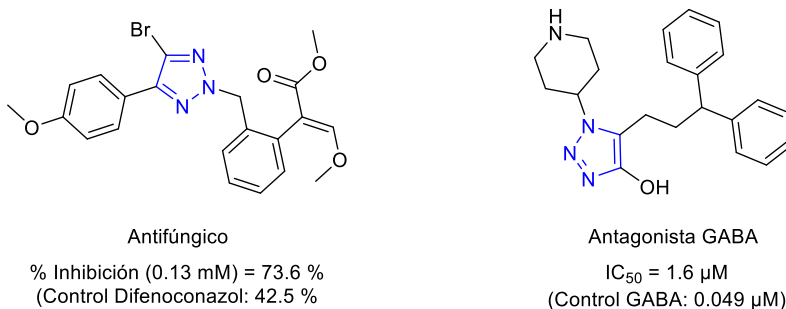
<sup>13</sup> Panda, S.; Pradhan, N.; Chatterjee, S.; Morla, S.; Saha, A.; Roy, A.; Kumar, S.; Bhattacharyya, A.; Manna, D. *Sci. Rep.*, **2019**, 9, 18455.

<sup>14</sup> Carini, D.J.; Duncia, J.V.; Aldrich, P.E.; Chiu, A.T.; Johnson, A.L.; Pierce, M.E.; Price, W.A.; Santella III, J.B.; Wells, G.J. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 8, 2525-2547.

<sup>15</sup> Duffy, R.A.; Varty, G.B.; Morgan, C.A.; Lachowicz, J.E. *JPET*, **2002**, 301, 536-542.

<sup>16</sup> Li, Y.; Lei, S.; Liu, Y. *ChemistrySelect.*, **2019**, 4, 1015-1018.

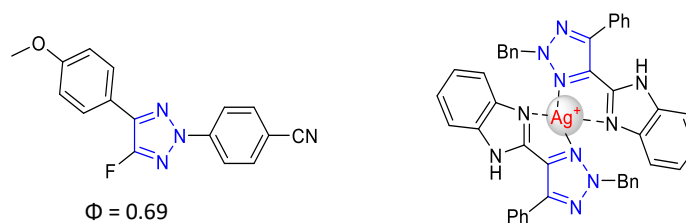
Los 1,2,3-triazoles 4,5-disustituidos pueden ser funcionalizados produciendo así triazoles trisustituidos, los cuales han demostrado poseer otras actividades como fungicidas<sup>16</sup> y con capacidad antagonista del receptor NMDA (**Figura 3**).<sup>17</sup>



**Figura 3.** Compuestos bioactivos con núcleo 1,2,3-triazoles trisustituidos.

### 2.1.2. Otras aplicaciones

Las aplicaciones de los 1,2,3 triazoles 4,5-disustituidos no solo se limita en el ámbito biológico. Por ejemplo, gracias a su funcionalización para la generación de triazoles trisustituidos, se han desarrollado moléculas fluorescentes. Motornov y colaboradores, en 2018, sintetizaron y estudiaron las propiedades fluorescentes de 2,5-diaril triazoles halogenados, los derivados de fluor demostraron mejores rendimientos cuánticos ( $\Phi$ ).<sup>18</sup> Así mismo, Lai y colaboradores, desarrollaron derivados 1,2,3-triazol-imidazol como sensores fluorescentes con capacidad selectiva para iones Ag<sup>+</sup>, donde la coordinación con el metal impide una conformación co-planar, esencial para la fluorescencia (**Figura 4**).<sup>19</sup>



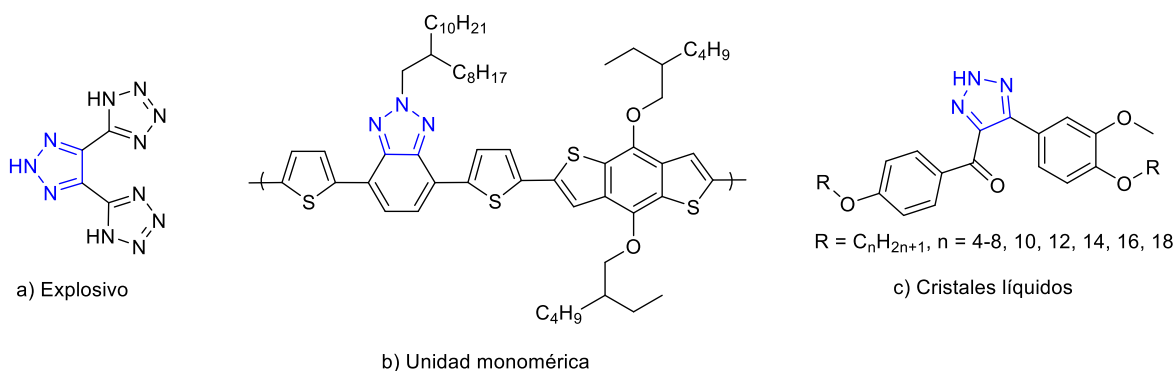
**Figura 4.** 1,2,3-triazoles trisustituidos fluorescentes.

<sup>17</sup> Giraud, A.; Krall, J.; Nielsen, B.; Sørensen, T.E.; Kongstad, K.T.; Rolando, B.; Boschi, D.; Frølund, B.; Lolli, M.L. *Europ. J. Med. Chem.*, **2018**, 158, 311-321.

<sup>18</sup> Motornov, V.A.; Tabolin, A.A.; Novikov, R.A.; Shepel, N.E.; Nenajdenko, V.G.; Iofee, S.L. *Tetrahedron*, **2018**, 74, 3897-3903.

<sup>19</sup> Lai, Q.; Liu, Q.; He, Y.; Zhao, K.; Wei, C.; Wojtas, L.; Shi, X.; Song, Z. *Org. Biomol. Chem.*, **2018**, 16, 7801.

El uso de compuestos altamente nitrógenados ha sido de gran interés en la generación explosivos y propulsores. Du y colaboradores, sintetizaron un *bis*-tetrazolil-1,2,3-triazol (**Figura 5a**) con gran potencial aplicación en esta área, la capacidad explosiva de este compuesto puede ser ocasionada por la descomposición termal de ambas especies heterocíclicas.<sup>20</sup> En el área de polímeros se ha incorporado el fragmento 1,2,3-triazol en unidades monoméricas como aceptores electrónicos en aplicaciones fotovoltaicas, donde se demuestra una gran eficiencia en la conversión de energía (**Figura 5b**).<sup>21</sup> Por otra parte, se han desarrollado cristales líquidos con buena estabilidad basados en el 1,2,3-triazol derivados de chalconas (**Figura 5c**).<sup>22</sup>



**Figura 5.** Aplicaciones de 1,2,3-triazoles.

### 2.1.3. Métodos de síntesis

#### 2.1.3.1. Síntesis convencional: vía cicloadición 1,3 dipolar azida-alquino

La reacción de cicloadición 1,3 dipolar establecida por Huisgen desde los 60's, involucra la reacción de azidas sobre sistemas alquínicos, representa el método más eficiente para la síntesis de 1,2,3 triazoles. La versión catalizada de la cicloadición azido-alquino por Cu<sup>23</sup> y Rh,<sup>24</sup> permite la síntesis regioselectiva de triazoles disustituídos

<sup>20</sup> Du, Z.; Zhang, Y.; Han, Z.; Yao, Q. *Propellants Explos. Pyrotech.*, **2015**, 40, 954 – 959.

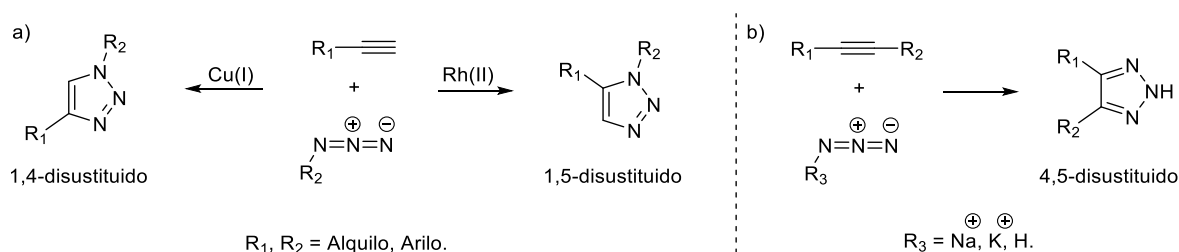
<sup>21</sup> Cetin, A.; Istanbuluoglu, C.; Hacioglu, S.O.; Cevher, S.C.; Toppare, L.; Cirpan, A. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **2017**, 55, 22, 3705-3715.

<sup>22</sup> Sowmya, P.T.; Rai, L.K.M. *Aust. J. Chem.*, **2017**, 70, 7, 764-768.

<sup>23</sup> a) Tornøe, C.W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 9, 3057–3064. b) Rostovtsev, V.V.; Green, L.G.; Fokin, V.V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 2596–2599.

<sup>24</sup> Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H.H.Y.; Williams, I.D.; Sharpless, K.B.; Fokin, V.V.; Jia, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 46, 15998-15999.

(Esquema 4a) y constituye un pilar fundamental para el desarrollo de la química “click”.<sup>25</sup> El término química click, desarrollada por Sharpless y colaboradores, es una filosofía sintética inspirada en la naturaleza, comprende la unión de pequeñas unidades moleculares a través de la formación de enlaces C-heteroátomo.<sup>26</sup> Las reacciones tipo click poseen una alta fuerza motriz (20 Kcal/mol) y deben ser modulares, de gran alcance, selectivas, con muy altos rendimientos, cuyos subproductos sean inofensivos y fácilmente retirados por métodos no cromatográficos, el producto debe contar con estabilidad a condiciones fisiológicas, además, las condiciones deben ser simples, con empleo de materias primas fácilmente accesibles, empleando disolventes benignos o sin ellos.<sup>27</sup>



**Esquema 4.** Síntesis de triazoles disustituidos vía cicloadición 1,3 dipolar.

En la obtención de triazoles 4,5-disustituidos es comúnmente empleado un alquino interno y una fuente de azida no orgánica, como son las sales de azida y  $TMSN_3$  (Esquema 4b). Las características electrónicas de los sustituyentes en el alquino determinan en gran medida la eficiencia de la cicloadición, grupos electroattractores disminuyen la energía del LUMO, favoreciendo la interacción con el HOMO del grupo azida.<sup>28</sup>

Cheng y colaboradores, sintetizaron NH-1,2,3-triazoles disustituidos con grupos ciano y arilo con actividad anticancerígena (Esquema 5). El correspondiente alquino y la azida reaccionan con calentamientos de hasta 72 horas en algunos casos. La presencia de sustituyentes electrodonadores, disminuyen de manera considerable los rendimientos.<sup>29</sup>

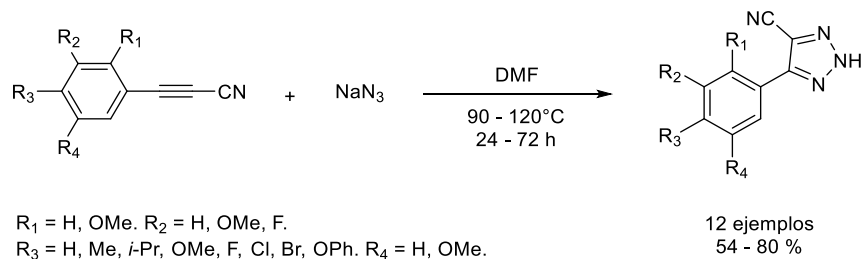
<sup>25</sup> Amblard, F.; Cho, J. H.; Schinazi, R.F. *Chem Rev.*, **2009**, 109, 9, 4207-4220.

<sup>26</sup> Kolb, H.C.; Finn, M.G.; Sharpless, B.K. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 11, 2004-021.

<sup>27</sup> Chandrasekaran, S. *Click Reactions in Organic Synthesis*. **2016**. 1st. Ed. Ed. Weinheim: Wiley-VCH. Pág. 1-2.

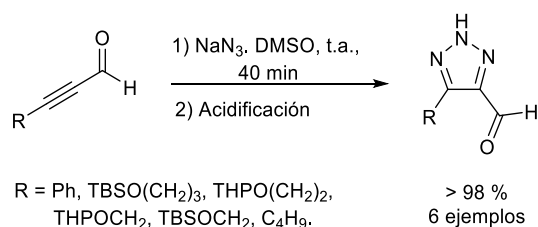
<sup>28</sup> Li, Z.; Seo, T.S.; Ju, J. *Tetrahedron, Lett.*, **2004**, 45, 15, 3143-3146.

<sup>29</sup> Cheng, Z.Y.; Li, W.J.; He, F.; Zhou, J.M.; Zhu, X.F. *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, 15 3, 1533-1538.



**Esquema 5.** Síntesis de 4-aryl-5-ciano-2H-1,2,3- triazoles.

En 2001, Journet y colaboradores reportaron la síntesis de 4-carbaldehído-1,2,3-triazoles sustituidos en posición 5, en rendimientos cuantitativos por medio de 2 etapas de reacción, la etapa consistió en una cicloadición 1,3 dipolar empleando azida de sodio a temperatura ambiente (t.a.), posteriormente la acidificación fue necesaria para culminar la síntesis (**Esquema 6**).<sup>30</sup>



**Esquema 6.** Síntesis de 4-carbaldehído-1,2,3-triazoles.

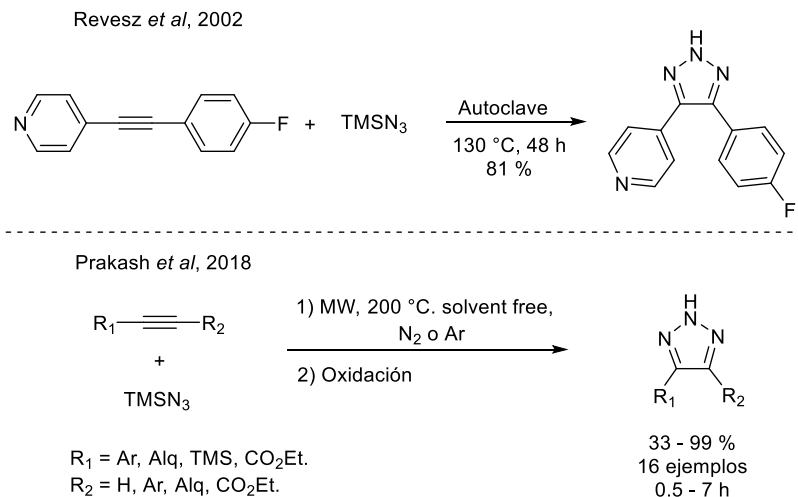
El uso de  $\text{TMSN}_3$  para la síntesis de este tipo de triazoles, fue reportado por primera vez en 2002 por Revesz y colaboradores, se empleó para la síntesis de un inhibidor de quinasa MAP p38. La cicloadición se originó por medio de un método no convencional empleando una autoclave libre de disolvente, con temperatura y presión elevada, por un tiempo prolongado. Posteriormente se describió la síntesis de otros 2 triazoles por otro grupo de investigación bajo condiciones más prolongadas.<sup>31</sup> En 2018, el grupo de investigación liderado por Prakash, reportó la síntesis asistida por MW de varios triazoles 4,5 disustituídos con rendimientos y tiempos de reacción variables (**Esquema 7**).<sup>32</sup> La

<sup>30</sup> Journet, M.; Cai, D.; Kowal, J.J.; Larsen, R.D. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 52, 9117-9118.

<sup>31</sup> a) Revesz, L.; Di Padova, F.E.; Buhl, T.; Feifel, R.; Gram, H.; Hiestand, P.; Manning, U.; Wolf, R.; Zimmerlin, A.G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, 12, 2109-2112. b) Niedermann, K.; Früh, N.; Senn, R.; Czarniecki, B.; Verel, R.; Togni, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2012**, 51, 26, 6511-6515.

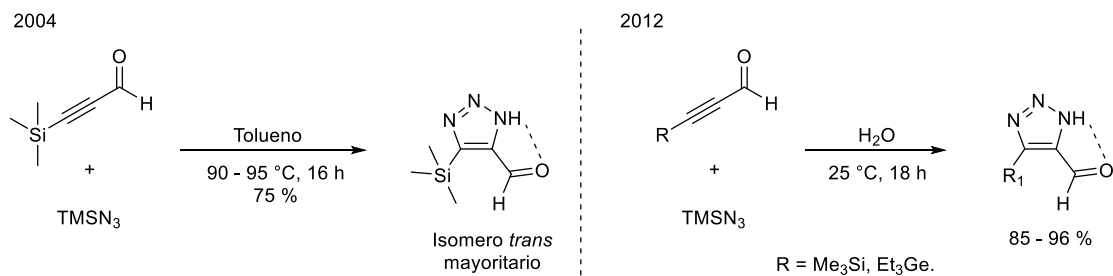
<sup>32</sup> Roshandel, S.; Suri, S.C.; Marcischak, J.C.; Rasul, G.; Prakash, S.G.K. *Green Chem.*, **2018**, 20, 3700.

aromatización del triazol después de la cicloadición se originó por una oxidación por exposición al aire.



**Esquema 7.** Síntesis de 1,2,3-triazoles 4,5-disustituidos empleando  $\text{TMSN}_3$ .

Retomando la síntesis de 4-carbaldehído-1,2,3-triazoles, Demina y colaboradores, reportaron la síntesis de un derivado de silicio, empleando  $\text{TMSN}_3$ , se destaca experimentalmente la presencia de los isómeros *cis* y *trans* 1H, donde el isómero *trans* resulta ser el más favorecido termodinámicamente, debido a un enlace por puente de hidrógeno intramolecular.<sup>33</sup> Posteriormente la metodología sintética fue mejorada bajo condiciones de reacción suaves, usando agua como disolvente aunado a la síntesis de un derivado de germanio (**Esquema 8**).<sup>34</sup>



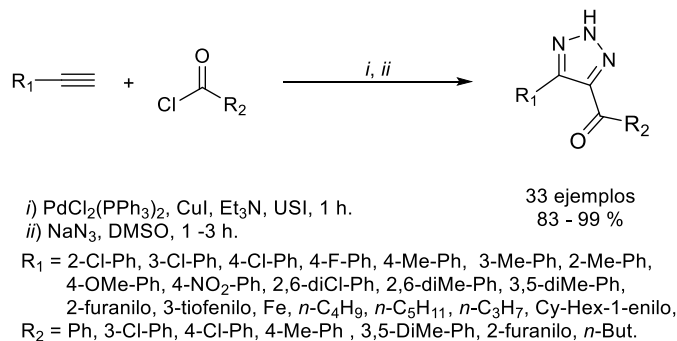
**Esquema 8.** Síntesis de 4-carbaldehído-1,2,3-triazoles 5-silil/germil derivados.

<sup>33</sup> Demina, M.M.; Nosopashin, P.S.; Sarapulova, G.I.; Larina, L.I.; Smolin, A.S.; Fundamenskii, V.S.; Kashaev, A.A.; Medvedeva, A.S. *Russ. J. Org. Chem.*, **2004**, 40, 12, 1804-1809.

<sup>34</sup> Demina, M.M.; Nguyen, T.L.H.; Shaglaeva, N.S.; Mareev, A.V.; Medvedeva, A.S. *Russ. J. Org. Chem.*, **2012**, 48, 12, 1582-1584.

### 2.1.3.2. Vía multicomponente: cicloadición 1,3 dipolar azida-alquino

Las metodologías sintéticas basadas en RMC son muy escasas y la parte fundamental consiste en la construcción del alquino interno. El grupo de investigación a cargo de Chen, diseñó en 2009, un método de síntesis vía 3 componentes a partir de una reacción de acoplamiento tipo Sonogashira con una subsecuente reacción de cicloadición 1,3 dipolar, empleando para ello cloruros de ácido, alquinos terminales y azida de sodio (**Esquema 9**).<sup>35</sup> Los rendimientos de los 1,2,3 triazoles fueron muy buenos a excelentes, quedando en evidencia que el impedimento estérico juega un papel importante en cloruros de benzoilo disustituidos en posiciones 2 y 6. Años más tarde reportaron un procedimiento de 4 componentes, donde intercambiaron el cloruro de ácido por monóxido de carbono y yoduros de arilo.<sup>36</sup> Un método similar fue reportado por Keivanloo y colaboradores, bajo condiciones aerobias empleando ZnBr<sub>2</sub> soportado en silica como agente acoplante.<sup>37</sup>



**Esquema 9.** Síntesis multicomponente de 1,2,3-triazoles 4,5-disustituidos vía acoplamiento Sonogashira/cicloadición 1,3 dipolar.

### 2.1.3.3. Otros métodos sintéticos: vía cicloadición 1,3 dipolar azida-alqueno

El empleo de otros dipolarofilos como los alquenos pueden reaccionar vía cicloadición 1,3 dipolar con azidas, en contraste con sistemas alquínicos, es preciso una aromatización del sistema para la obtención de 1,2,3-triazoles. La aromatización se produce por oxidación o eliminación de un grupo saliente.<sup>38</sup> El grupo saliente posee características

<sup>35</sup> Li, J.; Wang, D.; Zhang, Y.; Li, J.; Chen B. *Org. Lett.*, **2009**, 11, 14, 3024–3027.

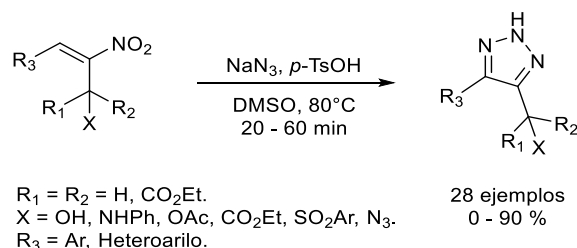
<sup>36</sup> Li, N.; Wang, D.; Li, J.; Shi, W.; Li, C.; Chen, B. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 9, 980-982.

<sup>37</sup> Keivanloo, A.; Bakherad, M.; Naghi, T.S.A.; Samangoee, S. *C. R. Chim.*, **2013**, 16, 3, 239-243.

<sup>38</sup> Dehaen, W.; Bakulev, V.A. Chemistry of 1,2,3-triazoles. En: Belskaya, N.; Subbotina, J.; Lesogorova, S. **2015**. 1st. Ed. Switzerland: Springer. Pág, 51-116.

electroatractoras, permitiendo la activación del correspondiente alqueno, diferentes grupos salientes pueden ser empleados, lo cual ha permitido el desarrollo de distintas metodologías.

Reddy y colaboradores en 2018, describieron un método de síntesis basado en derivados nitro alílicos con azida de sodio bajo condiciones inertes (**Esquema 10**).<sup>39</sup> Mecanicamente sugieren una cicloadición con HN<sub>3</sub> (ácido hidrazoico) generado *in situ*, el grupo nitro favorece la interacción entre ambas especies, su posterior eliminación en forma de HNO<sub>2</sub> (ácido nitroso) podría estar acelerada por activación con el *p*-TsOH a través de interacciones por puente de hidrógeno. Evaluaron el alcance de la metodología con alcoholes, acetatos, sulfonas, acetilos y una amina nitroalílica. El uso de más equivalentes de azida en sistemas con acetilos permite la obtención de azido-triazoles.



**Esquema 10.** Síntesis de 1,2,3-triazoles 4,5-disustituídos a partir de nitro olefinas.

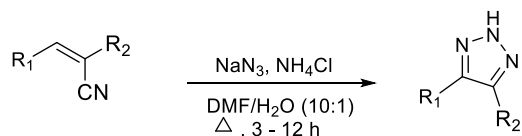
El empleo de acilonitrilos ha sido reportado en la síntesis de este tipo de triazoles 4,5 disustituídos. En 2014, un protocolo fue desarrollado empleando azida de sodio y NH<sub>4</sub>Cl (cloruro de amonio) en exceso, los triazoles fueron obtenidos con rendimientos de 21 – 87 % (**Esquema 11**).<sup>40</sup> El grupo ciano es imprescindible para la síntesis de 1,2,3 triazoles y su eliminación es en forma de ácido cianhídrico. Posteriormente reportaron una síntesis similar empleando *L*-prolina como catalizador en la síntesis de nuevos agentes anticancerígenos.<sup>41</sup>

<sup>39</sup> Reddy, R.J.; Waheed, Md.; Karthik, T.; Shankar, A. *New J. Chem.*, **2018**, 42, 980-987.

<sup>40</sup> Reddy, M.N.; Reddy, P.N.; Song, L.; Hendrickson, H.P.; Crooks, P.A. *Tetrahedron, Lett.*, **2014**, 55, 30, 4207-4211.

<sup>41</sup> Reddy, P.N.; Madhukuri, L.; Thakkar, S.; Reddy, M.N.; Lamture, G.; Eoff, R.L.; Crooks, P.A. *Med. Chem. Commun.*, **2015**, 6, 1535-1543.



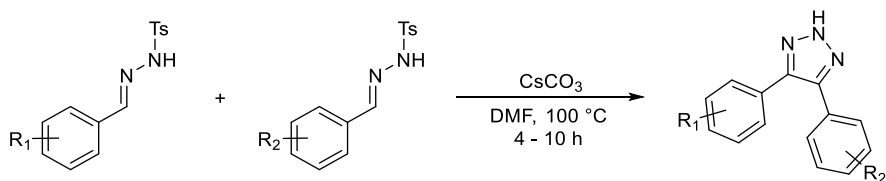


13 ejemplos  
21 - 87 %

R<sub>1</sub> = 3,5-diBr-Ph, 2,4-diCl-Ph, 3,4-diCl-Ph, 4-Cl-3-F-Ph,  
3-OH-4-OMe-Ph, 3-O-(CH<sub>2</sub>)-4-O-Ph, 3-O-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)-4-O-Ph,  
3,4,5-triOMe-Ph, 4-Quinolilo, 2-Quinolilo, 3-benzotiofenilo.  
R<sub>2</sub> = Ph, 2-OMe-Ph, 4-NO<sub>2</sub>-Ph, 3,4-diOMe-Ph, 3-OH-4-OMe-Ph,  
3,4,5-diOMe-Ph, 2-piridilo, 3-tiofenilo.

**Esquema 11.** Síntesis de 1,2,3-triazoles 4,5-disustituidos a partir de acrilonitrilos.

Anteriormente, se pensaba que las azidas eran imprescindibles para la síntesis de 1,2,3-triazoles vía cicloadición, sin embargo, Panda y colaboradores, reportaron en 2017 su síntesis a partir del acomplamiento aril tosilhidrazonas con rendimientos de 36 – 90% (**Esquema 12**).<sup>42</sup> Las especies de tosilhidrazona deficientes en electrones producen mejores rendimientos en tiempos de reacción menores. Por medio de análisis MS detectaron que los grupos tosilo (Ts) son eliminados durante la reacción, así mismo se propone que la aromatización ocurre por vía oxidativa bajo condiciones básicas.



R<sub>1</sub> = H, 2-Cl, 2-F, 2-Naftilo, 3-Cl, 4-Br, 4-CN, 4-F, 4-Me, 4-NO<sub>2</sub>, 4-CO<sub>2</sub>Bn,  
4-CH=CH-Ph, 3,4-diCl, 3,4-diF, 3-Br-4-F, 3-Cl-4-FI, 3,4,5-triOMe.  
R<sub>2</sub> = H, 2-Cl, 2-F, 2-Naftilo, 3-Cl, 4-Br, 4-CN, 4-Et, 4-F, 4-Me, 4-NO<sub>2</sub>, 4-CO<sub>2</sub>Bn,  
3,4-diCl, 3,4-diF, 3-Br-4-FI, 3-Cl-4-F, 3,4,5-triOMe.

24 ejemplos  
36 - 90 %

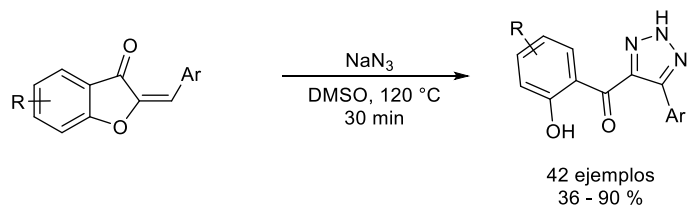
**Esquema 12.** Síntesis de 1,2,3-triazoles 4,5-disustituidos a partir de aril tosilhidrazonas.

Recientemente, Kafle y colaboradores, describieron la síntesis inusual de 1,2,3-triazoles a partir de auronas (**Esquema 13**).<sup>43</sup> El planteamiento de su trabajo en un principio fue la síntesis de especies híbridas aurona-triazoles por medio de una estrategia de azidación/reacción click, sin embargo, no encontraron el producto deseado. Determinaron que la obtención de los triazoles disustituidos procede sin la presencia del catalizador de

<sup>42</sup> Panda, S.; Maity, P.; Manna, D. *Org. Lett.*, 2017, 19, 7, 1534–1537.

<sup>43</sup> Kafle, A.; Bhattarai, S.; Handy, S.T. *Synthesis*, 2020, 52, 16, 2337-2346.

Cu. En lo que respecta al mecanismo, puede derivarse de una reacción de Michael o una cicloadición, si se determina la segunda vía, se convertiría en el primer reporte con retención del grupo saliente.

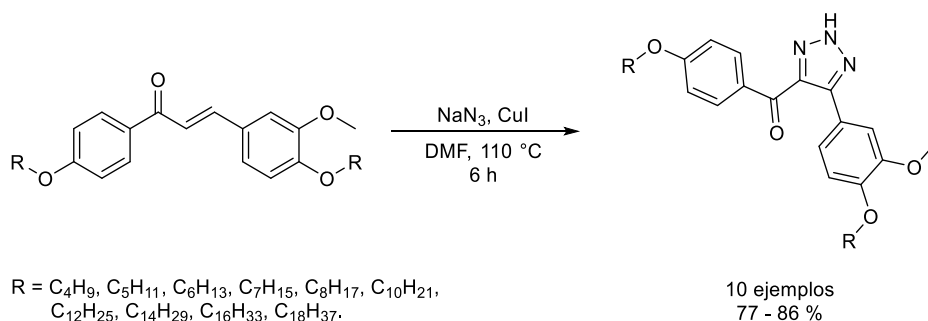


R = H, 3-Br, 3-Cl, 3-Me, 4-Cl, 5-Br, 5-Cl, 5-F, 5-Me, 6-Cl, 4,5-diMe.  
Ar = 2-Cl-Ph, 2-CF<sub>3</sub>-Ph, 3-CN-Ph, 3-Cl-Ph, 3-Me-Ph, 3-OMe-Ph, 3-NO<sub>2</sub>-Ph, 3-CF<sub>3</sub>-Ph,  
3-I-Ph, 4-Bu-Ph, 4-CN-Ph, 4-Cl-Ph, 4-Ph-Ph, 4-OH-Ph, 4-*i*-Pr-Ph, 4-Me-Ph,  
4-NO<sub>2</sub>-Ph, 4-Pr-Ph, 4-CF<sub>3</sub>-Ph, 4-I-Ph, 4-N-di-Ph, 2,4-diCl-Ph, 2,4-diOMe-Ph,  
3,5-diOMe-Ph, 4-OH-3-OMe-Ph, 3,4,5-triOMe-Ph, 2-tiofenilo, 3-tiofenilo.

**Esquema 13.** Síntesis de 1,2,3-triazoles 4,5-disustituidos a partir de auronas.

Los sistemas olefínicos usualmente contienen un grupo saliente, sin embargo, es posible la síntesis de 1,2,3-triazoles disustituidos sin su presencia. Sowmya y colaboradores, informaron su síntesis a partir de un cicloadición oxidativa catalizada por Cu, para ello, implementaron chalconas, CuI y NaN<sub>3</sub> (**Esquema 14**).<sup>21</sup> Resulto necesario una acidificación del medio para la obtención de los derivados con muy buenos rendimientos en la mayoría de los casos. Años más tarde otro grupo de investigación reportó un método multicomponente donde sintetizaron híbridos de triazoles-isoxazoles empleando bromoacetofenona, benzaldehído, azida de sodio y CuO. Por medio de una reacción Claisen-Schmidt la chalcona generada reacciona vía cicloadición 1,3-dipolar, ensayos experimentales demostraron que la cicloadición no es catalizada, más bien el Cu es participe en la síntesis del isoxazol posiblemente por una SNAr.<sup>44</sup>

<sup>44</sup> Wang, Y.; Yu, P.; Ren, Q.; Jia, Fengcheng, J.; Chen, Y.; Wu, A. J. *Org. Chem.*, **2020**, 85, 2688–2696.



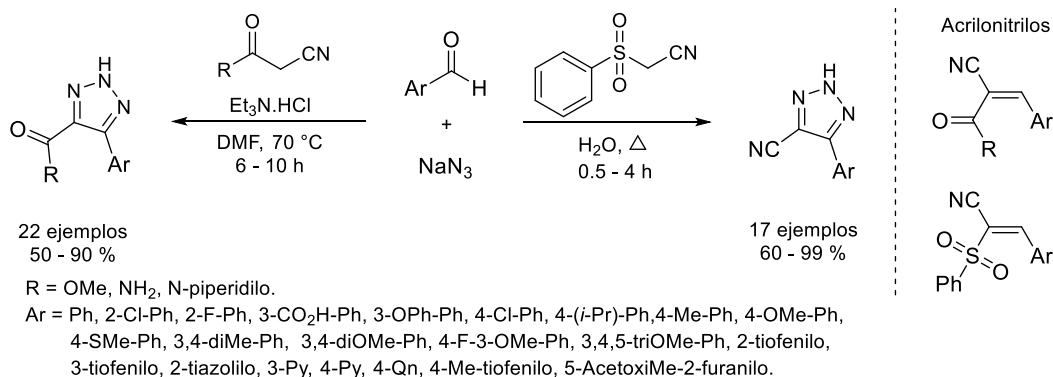
**Esquema 14.** Síntesis de 1,2,3-triazoles 4,5-disustituidos a partir de chalconas.

#### 2.1.3.4. Vía multicomponente: cicloadición 1,3 dipolar azida-alqueno

Las herramientas multicomponentes han permitido la síntesis de 1,2,3 triazoles 4,5-disustituidos, basándose la síntesis de un intermediario apto para una reacción de cicloadición 1,3 dipolar. Ponpandian y Muthusubramanian, desarrollaron un método de síntesis eficiente vía 3 componentes basado en la formación de acrilonitrilos (**Esquema 15**).<sup>45</sup> El acrilonitrilo es formado a partir de la condensación de Knoevenagel entre el cianoacetato de metilo y el correspondiente aldehído. La azida lleva a cabo la cicloadición 1,3 dipolar, la eliminación del grupo ciano en forma de HCN (ácido cianhídrico), conduce a la formación del 1,2,3-triazol 4,5-disustituido. Determinaron que la azida tiene un papel dual, catalizando la condensación solo en sustratos con grupo ciano. El ámbito de aplicación de aldehídos se encuentra limitado por derivados arílicos, aldehídos alifáticos no proceden bajo las condiciones descritas, sin embargo, es compensado por derivados heteroarílicos. En su interés por desarrollar triazoles manteniendo el grupo ciano, intercambiaron el grupo saliente por fenilsulfonilo. Las sulfonas han sido empleadas como buenos grupos salientes en la síntesis de triazoles.<sup>46</sup> Las condiciones de reacción acuosas favorecen la síntesis en menores tiempos de reacción para este tipo de triazoles.

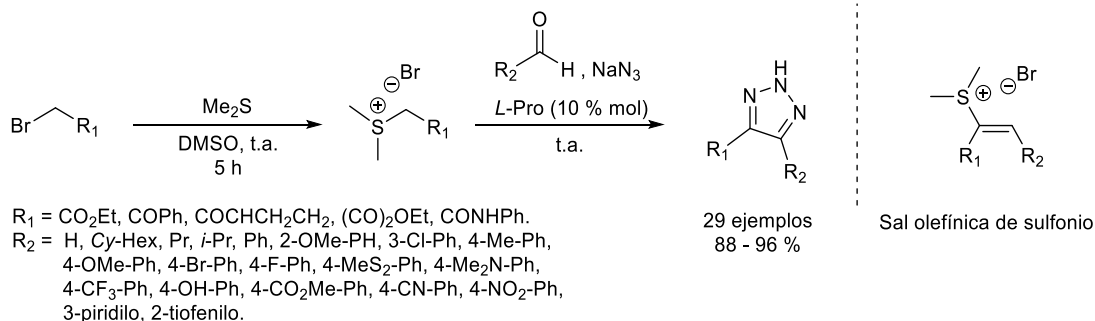
<sup>45</sup> Ponpandian, T.; Muthusubramanian, S. *Tetrahedron Lett.*, **2012**, 53, 1, 59-63.

<sup>46</sup> Kováč, O.; Zálešák, F.; Bon, D. J.-Y. D.; Roiser, L.; Baar, L.V.; Waser, M.; Pospíšil, J. *J. Org. Chem.*, **2020**, 85, 11, 7192-7206.



**Esquema 15.** Síntesis multicomponente de 1,2,3-triazoles 4,5-disustituídos vía formación de acrilonitrilos.

Otro tipo de grupo saliente empleado en cicloadiciones son las sales olefínicas de sulfonio. Un estudio en 2018, demostró su empleo en la síntesis *one pot* de 1,2,3-triazoles con excelentes rendimientos en la mayoría de los derivados (**Esquema 16**).<sup>47</sup> La obtención de la sal olefínica se produjo a través de la condensación organocatalizada de una sal de sulfonio y el correspondiente aldehído, posteriormente la cicloadición 1,3 dipolar ocurre con la adición de la azida inorgánica.



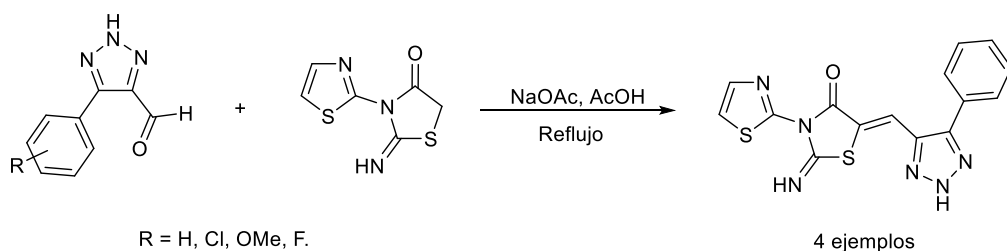
**Esquema 16.** Síntesis multicomponente de 1,2,3-triazoles 4,5-disustituídos vía formación de sales olefínicas de sulfonio.

#### 2.1.4. Uso del fragmento NH-1,2,3-triazol-4-carbaldehído

La versatilidad que ofrece el grupo funcional aldehído en sistemas NH-1,2,3-triazoles ha sido explorado en algunas reacciones, debido a su reactividad frente a nucleófilos. Zeng y colaboradores en 2008, reportaron su uso en la síntesis de tiazolidinonas con capacidad

<sup>47</sup> Wu, G.L.; Wu, Q.P. *Adv. Synth. Catal.*, **2018**, 360, 10, 1949-1953.

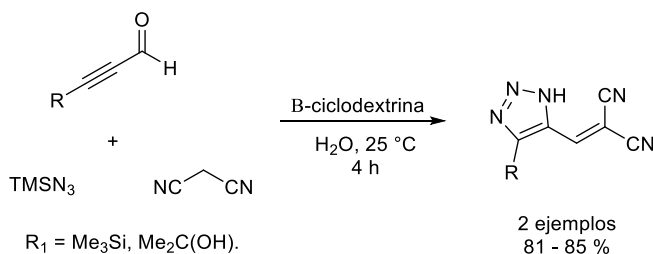
de inhibir la necrostatina 7 (involucrada necrosis celular) a través de una condensación de Knoevenagel (**Esquema 17**).<sup>48</sup>



**Esquema 17.** Síntesis de triazolil-tiazolil-tiazolidinonas.

En otra investigación realizada, el fragmento de aldehído sirvió como pauta para la generación de piperazin-carbonil triazoles, a partir de una oxidación fue generado el correspondiente ácido carboxílico, el cual fue funcionalizado con el fragmento de piperazina, se destaca que es un estudio sistemático, el cual fue encaminado a la síntesis de compuestos con actividad inhibitoria en el ensamblaje de microtúbulos.<sup>49</sup>

En los últimos años se ha reportado su síntesis *in situ* y su incorporación en reacciones de adición nucleofílica, por medio de reacciones de multicomponentes. El primero de ellos, fue desarrollado por Medvedeva y colaboradores, su trabajo consistió en una reacción de 3 componentes entre propinales,  $\text{TMSN}_3$  y el acrilonitrilo, en presencia de  $\beta$ -ciclodextrina, derivando en 2 productos con rendimientos de 81 – 85 % (**Esquema 18**).<sup>50</sup>



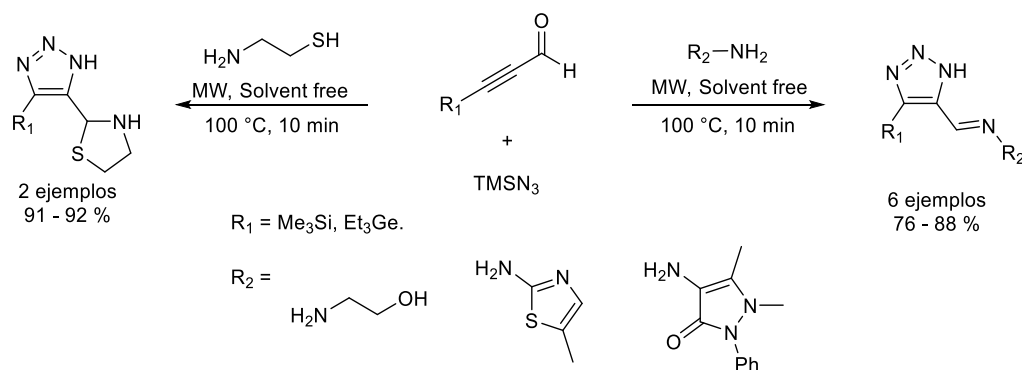
**Esquema 18.** Síntesis multicomponente de NH-1,2,3 triazoles-metilnmalonitrilos.

<sup>48</sup> Zeng, W.; Degterev, A.; Hsu, E.; Yuan, J.; Yuan, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, 18, 18, 4932-4935.

<sup>49</sup> Wu, Y.; Feng, D.; Gao, M.; Wang, Z.; Yan, P.; Gu, Z.; Guan, Q.; Zuo, D.; Bao, K.; Sun, J.; Wu, Y.; Zhang, W. *Sci Rep.*, **2017**, 7, 17120.

<sup>50</sup> Medvedeva, A.S.; Demina, M.M.; Vu, T.D.; Andreev, M.V.; Shaglaeva, N.S.; Larina, L. *Mendeleev Comm.*, **2016**, 26, 326-328.

Posteriormente realizaron una reacción de 3 componentes entre derivados metálicos de propinales,  $\text{TMSN}_3$  y aminas, bajo condiciones libres de disolvente y asistidas por MW, en rendimientos muy buenos-excelentes (**Esquema 19**), sintetizando así triazoloiminas y tiazolanil-triazoles.<sup>51</sup> Mecanísticamente existen dos posibilidades de reacción, la ruta A consiste en la reacción de cicloadición 1,3 dipolar seguido de la condensación de la amina y el aldehído, la ruta B es inversa, no obstante, la generación de los tiazolanil-triazoles incluye una posterior ciclación intramolecular.

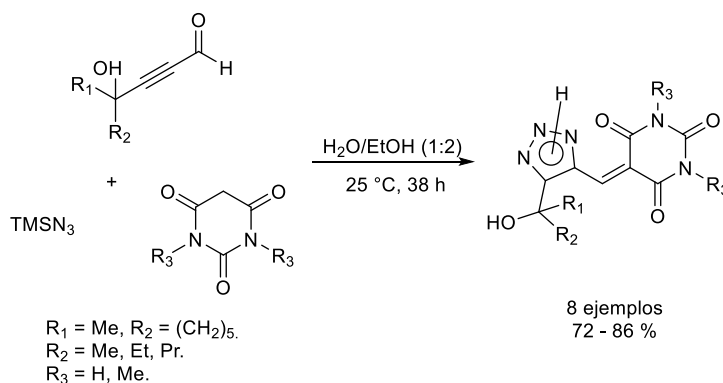


**Esquema 19.** Síntesis multicomponente de triazoloiminas y tiazolanil-triazoles.

En 2019 Demina y colaboradores, plantearon la síntesis de barbituratos con fragmento NH-1,2,3-triazol, siguiendo una metodología sintética similar a la anteriormente reportada vía 3 componentes, usando como componente nucleofílico ácidos barbitúricos, y propinales hidroxialquilados, bajo condiciones de reacción amigables con el medio ambiente con rendimientos de buenos-muy buenos (**Esquema 20**).<sup>52</sup>

<sup>51</sup> Medvedeva, A.S.; Demina, M.M.; Kon'kova, T.V.; Nguyen, T.L.H.; Afonin, A.V.; Ushakov, I.A. *Tetrahedron*, **2017**, 73, 27-28, 3979-3985.

<sup>52</sup> Demina, M.M.; Medvedeva, A. S.; Vu, T.D.; Larina, L.I.; Mitroshina, I.V.; Shemyakina, O.A. *Mendeleev Commun.*, **2019**, 29, 655-657.



**Esquema 20.** Síntesis multicomponente de hidroxialquiltriazolilmetiliden-barbituratos.

## 2.2. Tetrazoles 1,5-disustituidos

### 2.2.1. Importancia biológica

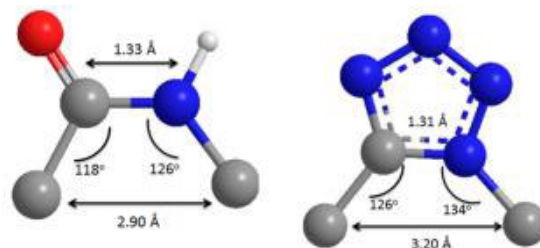
Los tetrazoles son compuestos heterocíclicos sintéticos conformados por 4 átomos de nitrógeno contiguos a un átomo de carbono que en conjunto constituyen un anillo de 5 miembros.<sup>53</sup> La primera síntesis data del siglo XIX, sin embargo, su relevancia fue establecida hasta 1950 como potenciales compuestos con interés en diversas áreas como medicina, agricultura, química, farmacología, materiales explosivos, entre otros.<sup>54</sup> En química medicinal se destacan dos tipos de tetrazoles, el tetrazol 5-sustituido, es un bioisómero de ácido carboxílico<sup>55</sup> y los tetrazoles 1,5-disustituidos. Este último se considera bioisómero del enlace *cis* amida de péptidos. El mimetismo con enlace *cis* amida es asociado a la similitud de las longitudes y ángulos de enlace (**Figura 6**); un efecto benéfico de este isosterismo es el mejoramiento en la resistencia metabólica por peptidasas.<sup>56</sup>

<sup>53</sup> Sarvary, A.; Maleki, A. *Mol. Divers.*, **2015**, 19, 1, 189-212.

<sup>54</sup> Wei, C.X.; Bian, M.; Gong, G.H. *Molecules*, **2015**, 20, 5528-5553.

<sup>55</sup> Roh, J.; Vávra, K.; Hrabálek, A. *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 31, 6101-6118.

<sup>56</sup> Neochoritis, C.G.; Zhao, T.; Dömling, A. *Chem. Rev.*, **2019**, 119, 3, 1970-2042.



**Figura 6.** Comparación entre enlace *cis* amida y tetrazol 1,5-disustituido.<sup>46</sup>

Los tetrazoles 1,5-disustituidos pueden ser considerados como estructuras privilegiadas, se encuentran presentes como fármacos en algunos medicamentos, tal es el caso de Latamoxef,<sup>57</sup> una cefalosporina de primera generación, o como el antiagregante plaquetario Cilostazol,<sup>58</sup> y en otras moléculas que comprenden una amplia variedad de actividades biológicas, como antifúngico, antitumoral, hipoglucemiante, anti-inflamatorio, antiviral, antiparasitario, secretagogo de GH y antihipertensivo (**Figura 7**).<sup>53, 54, 59</sup>

<sup>57</sup> Lietman, P.S.; Schaad, U.B.; McCracken, G.H.; Threlkeld, N.; Thomas, M.L. *J. Pediatr.*, **1981**, 98, 1, 129-136.

<sup>58</sup> Kimura, Y.; Tami, T.; Kanbe, T.; Watanabe, K. *Arzneimittelforschung*, **1985**, 35, 7A, 1144-9.

<sup>59</sup> Wang, S.X.; Fang, Z.; Fan, Z.J.; Wang, D.; Li, Y.D.; Ji, X.T.; Hua W.H.; Huang Y.; Kalinina T.A.; Bakulev V.A.; Morzherin Y.V. *Chinese Chemical Letters*, **2013**, 24, 889-892.



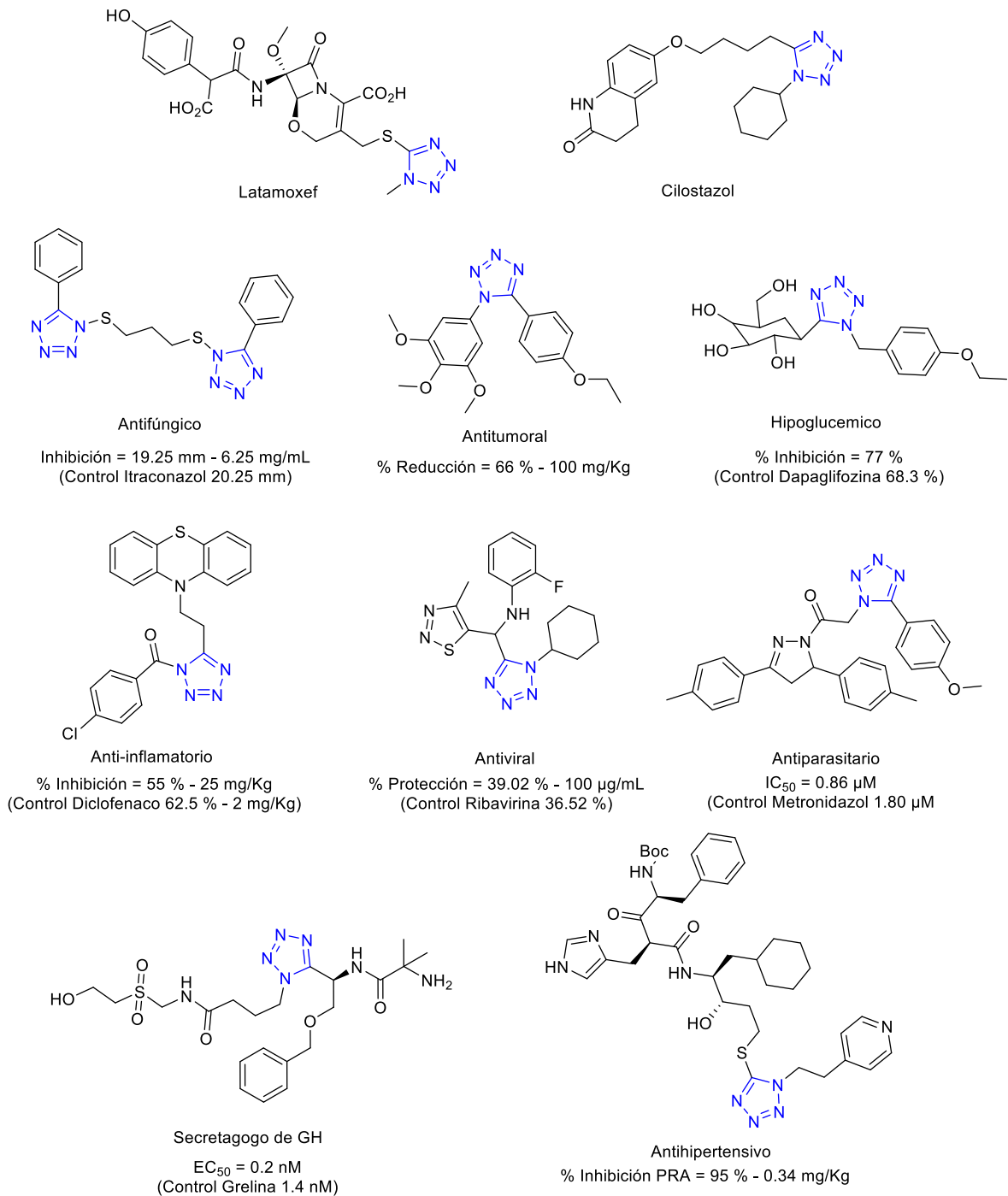
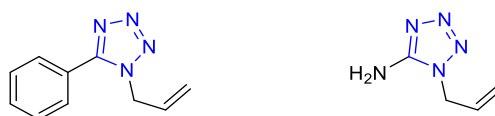


Figura 7. Compuestos bioactivos con tetrazoles 1,5-disustituidos.

### 2.2.2. Otras aplicaciones

Los tetrazoles 1,5-disustituidos han tenido impacto en diversas áreas. En términos generales la descomposición térmica de tetrazoles permite la generación de  $N_2$ , por ello pueden actuar como agentes generadores de gas y propulsores.<sup>60</sup> Jia y colaboradores, desarrollaron y analizaron la descomposición térmica de tetrazoles disustituidos, los isómeros 1,5-disustituidos mostraron una mejor estabilidad, mientras que los 2,5-disustituidos descomponen a menores temperaturas, el sustituyente en posición 5 influencia la descomposición de los tetrazoles (**Figura 8**).<sup>61</sup>



**Figura 8.** Tetrazoles 1,5-disustituidos con potencial aplicación como generadores de gas.

La capacidad de coordinación del núcleo de tetrazol 1,5-disustituido ha permitido el desarrollo de quimiosensores. Ponnuvel y colaboradores desarrollaron un quimiosensor para  $Zn^{2+}$  (**Figura 9a**), la coordinación permite la disposición co-planar molecular, manifestándose así la fluorescencia, reportaron su aplicación en células vivas siendo un buen candidato como agente de bioimagen.<sup>62</sup> Así mismo, Pazik y Skwierawska, sintetizaron un quimiosensor cromogénico selectivo para  $F^-$  (**Figura 9b**), no obstante, su funcionamiento no es originado por una coordinación con el heterociclo.<sup>63</sup> Por otra parte, fue descrito un catalizador heterogéneo de Pd con núcleo de tetrazol que actúa como ligante (**Figura 9c**), se evaluó su función en *N*-bencilaciones de aril-cianoamidas<sup>64</sup>. También se ha reportado la síntesis de un MOF con tetrazoles 1,5-disustituidos y centros metálicos de Cu (**Figura 9d**),<sup>65</sup> los MOF han recibido gran atención en años recientes, algunas de sus aplicaciones son la catálisis y almacenadores energéticos.<sup>66</sup>

<sup>60</sup> Kiselev, V.G.; Cheblakov, P.B.; Gritsan, N.P. *J. Phys. Chem. A*, **2011**, 115, 1743–1753.

<sup>61</sup> Jia, Y.H.; Yang, K.X.; Chen, S.L.; Huang, M.H. *J. Phys. Chem. A*, **2018**, 122, 1, 8–15.

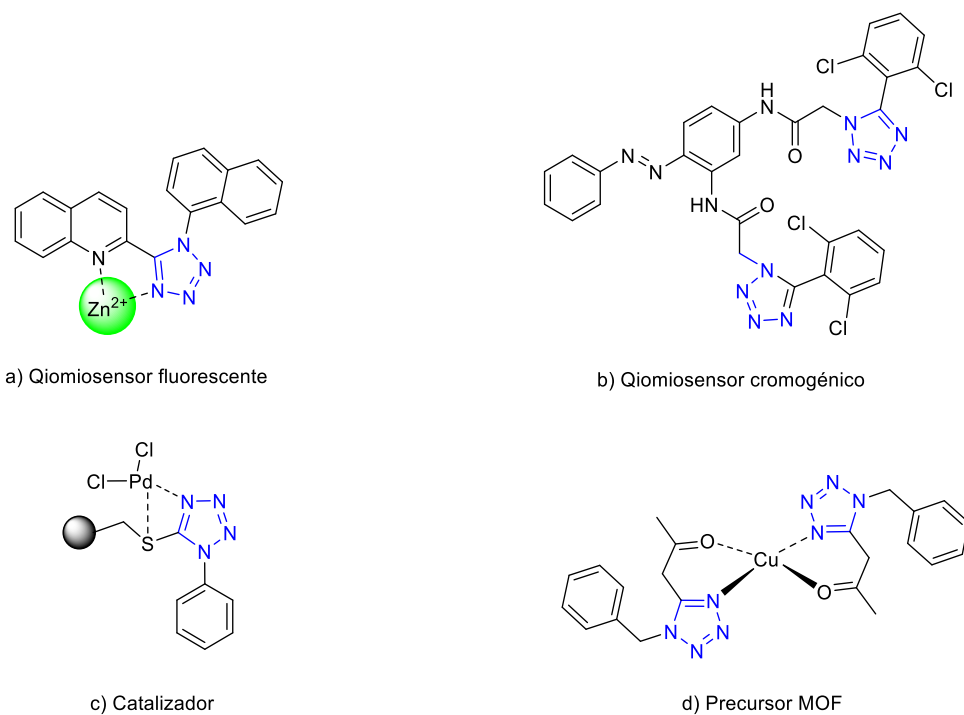
<sup>62</sup> Ponnuvel, K.; Padmini, V.; Sribalan, P. *Sens. and Actuat. B Chem.*, **2016**, 222, 605–611.

<sup>63</sup> Pazik, A.; Skwierawska, A. *Supramol. Chem.*, **2013**, 25, 4, 1-11.

<sup>64</sup> Habibi, D.; Heydari, S. *J. Alloy Compd.*, **2018**, 763, 891-898.

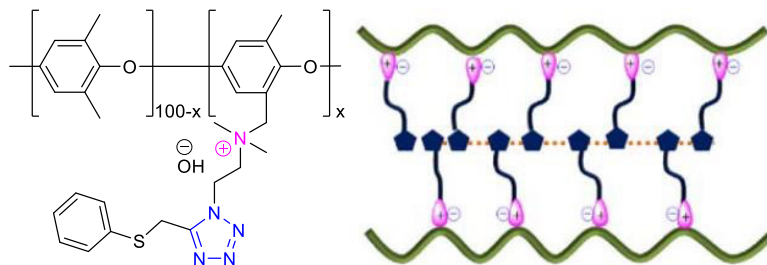
<sup>65</sup> Saalfrank, R.W.; Harbig, P.; Struck, O.; Hampel, F.; Peters, E.M.; Peters, K.; von Schnering, H.G. *Z. Naturforsch.*, **1997**, 52, b, 125–134.

<sup>66</sup> Yap, M.N. Fow, K.L.; Chen, G.Z. *Green Energy Environ.*, **2017**, 2, 3, 218-245.



**Figura 9.** Aplicaciones de tetrazoles 1,5-disustituidos.

Una aplicación interesante se centra en el desarrollo de polímeros. En 2018, se informó la obtención de una membrana polimérica de intercambio aniónico (**Figura 10**).<sup>67</sup> El núcleo de tetrazol 1,5-disustituido constituye una pieza clave en la arquitectura de la membrana y de su funcionamiento, facilita la alineación de grupos de amonio cuaternario, promoviendo el transporte de iones hidróxido y además previene la absorción de agua.



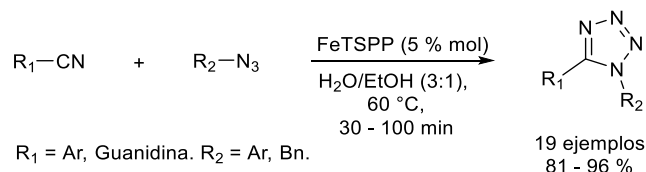
**Figura 10.** Estructura de membrana polimérica basada en tetrazol 1,5-disustituido.

<sup>67</sup> Bakangura, E.; He, Y.; Ge, X.; Zhu, Y.; Wu, L.; Ran, J.; Cheng, C.; Emmanuel, K.; Yang, Z.; Xu, T. *Front. Chem. Sci. Eng.*, **2018**, *12*, 2, 306–310.

## 2.2.3. Métodos de síntesis

### 2.2.3.1. Síntesis convencional

Los métodos sintéticos para la generación de tetrazoles 1,5-disustituidos han sido desarrollados desde el XIX. Las azidas son primordiales y sus reacciones con distintos sustratos permiten su síntesis. El método más común y el primero desarrollado consiste en una reacción de cicloadición 1,3 dipolar entre un nitrilo y una azida usualmente de tipo orgánica, la presencia de un grupo electroatractor sobre el nitrilo, permite una disminución en la energía del LUMO y posibilita una buena interacción con el HOMO de la azida.<sup>68</sup> Las características estructurales del nitrilo a menudo limitan el alcance de esta reacción, por ello temperaturas altas, tiempos prolongados y empleo de catalizadores son habituales en estos procedimientos.<sup>69</sup> Sin embargo, hoy en día existen mejores protocolos como es el reportado por El-Remaily y Elhady (**Esquema 21**), quienes desarrollaron un eficiente catalizador de Hierro y porfirina (FeTSPP).<sup>70</sup>



**Esquema 21.** Síntesis de tetrazoles 1,5-disustituidos catalizada con FeTSPP.

La conversión de amidas en tetrazoles 1,5-disustituidos se basan en el protocolo descrito por Braun y Rudolph en 1941, consiste en la formación de cloruros de imidoilo con  $PCl_5$ ,<sup>71</sup> aunque actualmente se pueden utilizar diversos agentes clorantes como  $PCl_3$ ,  $POCl_3$ ,  $SOCl_2$  y cloruro de oxalilo. La adición de la azida inorgánica genera un intermediario azida de imidoilo y su ciclación permite la síntesis del tetrazol (**Esquema 22**).<sup>52</sup> Las tioamidas

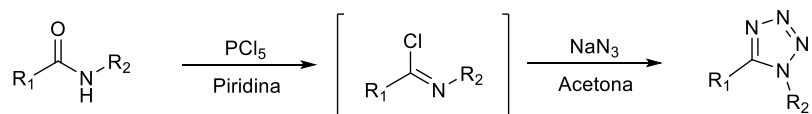
<sup>68</sup> Di, H.-C.; Matzuk, M.M.; Chen, Y.-C. *Org. Biomol. Chem.*, **2020**, 18, 9221-9226.

<sup>69</sup> Dhiman, N.; Kaur, K.; Jaitak, V. *Bioorg. Med. Chem.*, **2020**, 28, 15, 11599.

<sup>70</sup> El-Remaily, M.A.E.A.A.A.; Elhady, O.M. *Appl. Organomet. Chem.*, **2019**, 33, 8, e4989.

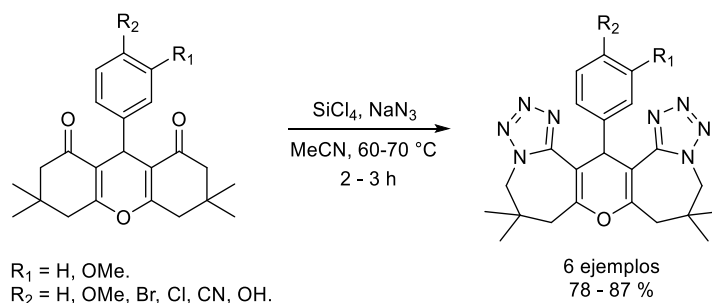
<sup>71</sup> Von Braun; W.D. Rudolph. *Ber.*, **1941**, 74, 264.

también pueden ser utilizadas.<sup>72</sup> En el presente año se reportó un novedoso método libre de agentes clorantes empleando DPPA y piridina, con muy buenos rendimientos.<sup>73</sup>



**Esquema 22.** Síntesis de tetrazoles 1,5-disustituídos a partir de amidas.

Otro método común incluye la conversión de cetonas y ácidos de Lewis. Es indispensable un exceso de la azida, su conversión se realiza vía transposición de Schmidt.<sup>74</sup> La exploración de este procedimiento ha resultado ser muy útil en la síntesis de tetrazoles 1,5-disustituídos de tipo fused, como las reportadas por Soliman y Salama en 2013 (**Esquema 23**).<sup>75</sup>



**Esquema 23.** Síntesis de tetrazolo-azepinas a partir de cetonas.

Los tetrazoles mono y disustituídos suelen ser útiles para la síntesis de 1,5-disustituídos. Existen dos procedimientos para su síntesis, el primero incluye la alquilación o arilación del tetrazol 5-sustituído, haciendo uso de su acidez, a menudo este método resulta poco práctico ya que es frecuente la formación de 2 regioisómeros, el 1,5 y 2,5-disustituído (**Esquema 24**).<sup>76</sup> El siguiente método consiste en reacciones de acoplamiento, incluyendo reacciones de tipo Susuki-Miyaura (**Esquema 25**).<sup>77</sup>

<sup>72</sup> El-Ahl, A.-A.S. Amer, F.A.; Elbeheery, A.H. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **2011**, 186, 11, 2226–2235.

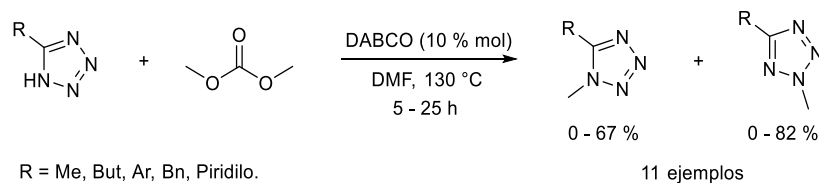
<sup>73</sup> Ishihara, K.; Shioiri, T.; Matsugi, M. *Org. Lett.*, **2020**, 22, 16, 6244–6247.

<sup>74</sup> Eshghi, H.; Hassankhani, A. *Synth. Commun.*, **2005**, 35, 1115–1120.

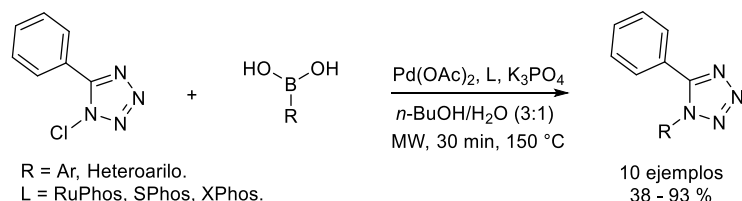
<sup>75</sup> Soliman, H.A.; Salama, T.A. *Chin. Chem. Lett.*, **2013**, 24, 5, 404–406.

<sup>76</sup> Xie, A.; Zhang, Q.; Liu, Y.; Feng, L.; Hu, X.; Dong, W. *J. Heterocycl. Chem.*, **2014**, 52, 5, 1483–1487.

<sup>77</sup> Tang, Q.; Gianatassio, R. *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 3473–3476.



**Esquema 24.** Alquilación de tetrazoles 5-sustituídos catalizada con DABCO.



**Esquema 25.** Síntesis de tetrazoles 1,5-disustituídos vía Susuki-Miyaura

### 2.2.3.2. Vía multicomponente: RMC-I

Las reacciones de tipo multicomponente han resultado ser herramientas sintéticas eficientes para la síntesis de heterociclos.<sup>78</sup> Las RMC más representativas se encuentran basadas en isonitrilos (RMC-I), debido a su versátil reactividad derivada de su estructura tipo carbenoide, que le permite reaccionar como nucleófilos y electrófilos.<sup>79</sup> Existen varios métodos RMC-I que permiten la síntesis de tetrazoles 1,5-disustituídos (**Esquema 26**), la reacción de Ugi-Azida, la reacción de Passerini-tetrazol,<sup>80</sup> el método desarrollado por Kazemizadeh<sup>81</sup> y el de Kiselyov,<sup>82</sup> sin embargo solo se describirá la reacción de Ugi-Azida por ser objeto de estudio.

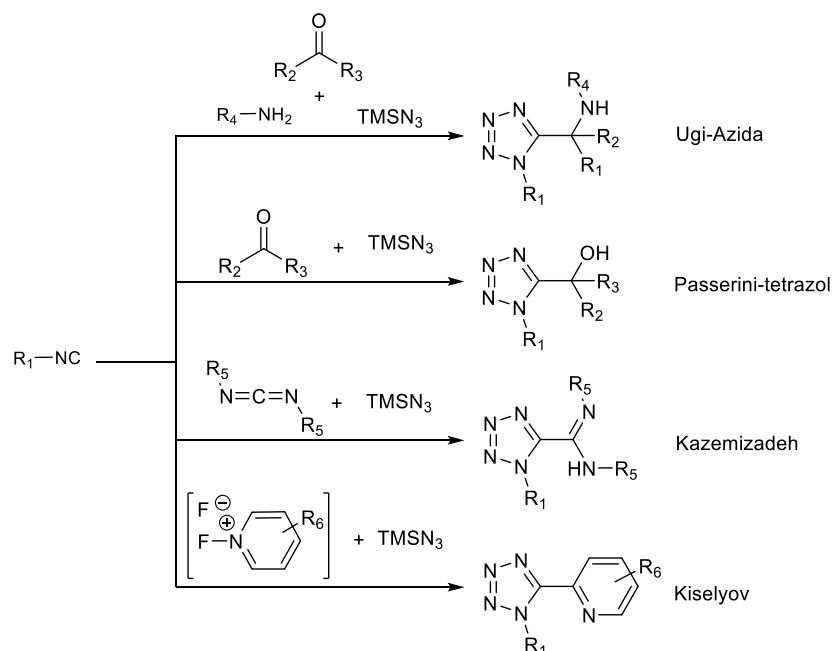
<sup>78</sup> Rotstein, B.H.; Zaretsky, S.; Rai, V.; Yudin, A.K. *Chem. Rev.*, **2014**, 114, 16, 8323–8359.

<sup>79</sup> Patil, P.; Ahmadian-Moghaddam, M.; Dömling, *Green Chem.*, **2020**, 22, 6902-6911.

<sup>80</sup> Passerini, M.; Ragni, G. *Gazz. Chim. Ital.*, **1931**, 43, 6833.

<sup>81</sup> Kazemizadeh, A.R.; Hajaliakbari, N.; Hajian, R.; Shajari, N.; Ramazani, A. *Helv. Chem. Acta*, **2012**, 95, 4, 594-597.

<sup>82</sup> Kiselyov, A.S. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 29, 4851-4854.

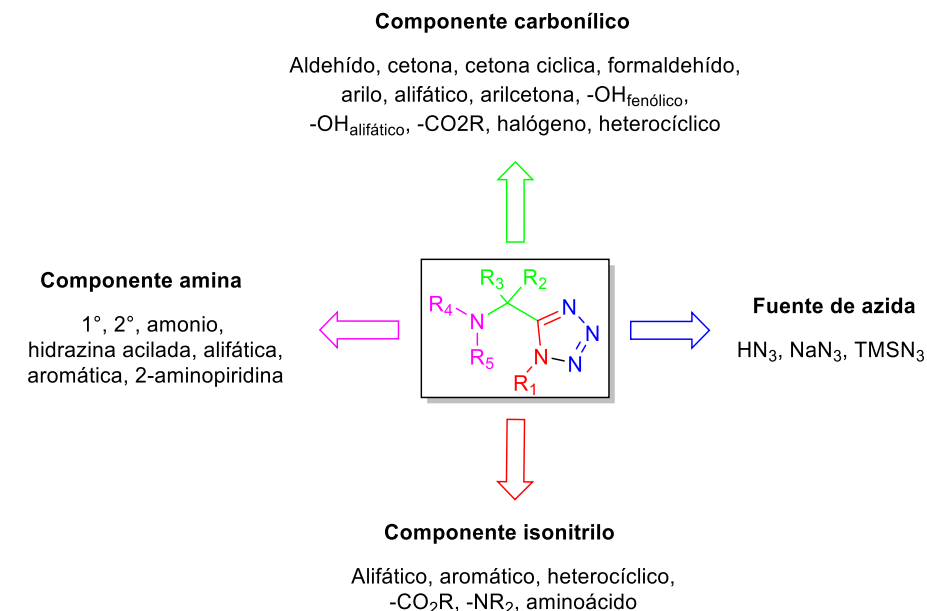


**Esquema 26.** Síntesis de tetrazoles 1,5-disustituidos vía RMC-I.

### 2.2.3.2.1. RMC-I Ugi-Azida

La reacción de Ugi-Azida es una variante de la reacción de Ugi clásica (U-4CR), desarrollada en 1960,<sup>7</sup> involucra la reacción entre un compuesto carbonílico (aldehído o cetona), una amina, un isonitrilo y una fuente de azida. La exploración en la variabilidad de los componentes ha permitido un gran alcance en la reacción, derivando en una gran funcionalización de tetrazoles 1,5-disustituidos usualmente de tipo metanamina (**Figura 11**).<sup>55</sup> Recientemente se describió una reacción de Ugi-Azida de 3 componentes con aminas terciarias, la variante sigue una ruta oxidativa C(sp<sup>3</sup>)-H.<sup>83</sup>

<sup>83</sup> Li, D.; Shen, X.; Lei, J. J. *Org. Chem.*, **2020**, 85, 4, 2466–2475.



**Figura 11.** Alcance de la reacción Ugi-Azida (modificado de Neochoritis y colaboradores).<sup>55</sup>

Las condiciones de una reacción Ugi-Azida (**Figura 12**) son similares a las de una U-4CR.<sup>84</sup> Los disolventes que a menudo se emplean son de tipo polar prótico, como son MeOH, EtOH, *i*-PrOH, *t*-BuOH, TFE, H<sub>2</sub>O y mezcla de disolventes en diferentes proporciones,<sup>85</sup> otros disolventes que han sido reportados son HFIP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, tolueno (PhMe) y DCE.<sup>86</sup> No obstante Pharande y colaboradores en 2017, reportaron el primer protocolo libre de disolvente asistido por ultrasonido con rendimientos moderados - excelentes (**Esquema 27**).<sup>87</sup>

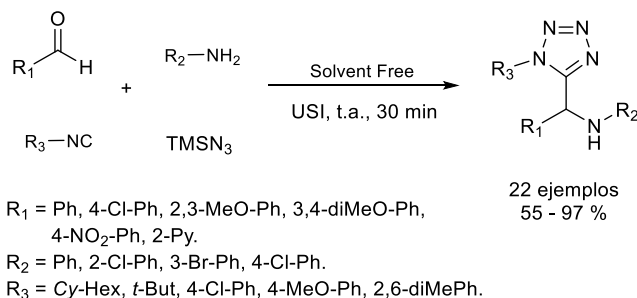
<sup>84</sup> Marcaccini, S.; Toroba, T. *Nat. Protoc.*, **2007**, 2, 632-639.

<sup>85</sup> a) Zhang, J.; Hu, Y.; Foley, C.; Wang, Y.; Musharrafieh, R.; Xu, S.; Zhang, Y.; Ma, C.; Hulme, C.; Wang, J. *Sci. Rep.*, **2018**, 8, 4653. b) Shaabani, A.; Mofakham, H.; Fatemeh, H.; Mousavi, F.S.; Pedarpour, V.M. *Iran. J. Chem. Chem. Eng.*, **2018**, 37, 2, 73-84. c) Zarezin, D.P.; Khrustalev, V.N.; Nenajdenko, V.G. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 12, 6100-6107. d) Cano, P.A.; Islas-Jácome, A.; González-Marrero, J.; Yépez-Mulia, L.; Calzada, F.; Gámez-Montaño, R. *Bioorg. Med. Chem.*, **2014**, 22, 4, 1370-1376. e) Surmiak, E.; Neochoritis, C.G.; Musielak, B.; Twarda-Clapa, A.; Kurpiewska, K.; Dubin, G.; Camacho, C.; Holak, T.A.; Dömling, A. *Eur. J. Med. Chem.*, **2017**, 126, 384-407. f) Zinner, G.; Bock, W. *Arch. Pharm. Chemi.*, **1972**, 306, 94. f) Patil, P.; Kurpiewska, K.; Kalinowska-Tłuścik, J.; Dömling, A. *ACS Comb. Sci.*, **2017**, 19, 343-350.

<sup>86</sup> a) Rainoldi, G.; Begnini, F.; de Munnik, M.; Lo Presti, L.; Vande Velde, C.M.L.; Orru, R.; Lesma, G.; Rujiter, E.; Silvani, A. *ACS Comb. Sci.*, **2018**, 20, 2, 98-105. b) Amanpour, T.; Mirzaei, P.; Bazgir, A. *Tetrahedron Lett.*, **2012**, 53, 1421-1423. c) Alvarez-Rodríguez, N.V.; Islas-Jácome, A.; Rentería-Gómez, Cárdenas-Galindo, L.E.; Basavanag, U.M.V.; Gámez-Montaño, R. *New J. Chem.*, **2018**, 42, 1600-1603. d) Medda, F.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.*, **2012**, 53, 42, 5593-5596.

<sup>87</sup> Pharande, S.; Corrales, E.A.R.; Gámez-Montaño, R. *Green Chem.*, **2017**, 19, 1259-1262.





**Esquema 27.** Reacción Ugi-Azida libre de disolvente asistida por USI.

Con respecto a la catálisis en la reacción de Ugi-Azida, se han implementados ácidos de Lewis, como son  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{Mg}(\text{OTf})_2$ ,  $\text{InCl}_3$  y  $\text{BiCl}_3$  debido a la baja reactividad del compuesto carbonílico (usualmente cetonas) y del grupo amino.<sup>88</sup> El empleo de  $\text{InCl}_3$ , se reportó por parte de nuestro cuerpo de investigación, en la síntesis de 3-tetrazolilmetil-4*H*-chromen-4-onas con actividad antiparasitaria.<sup>84-d</sup>, Así mismo se debe mencionar que los aditivos son poco explorados en este tipo de RMC, Dandia y colaboradores, desarrollaron un novedoso método basado en la formación de kosmotropos en agua con ayuda de NaCl, sintetizaron inhibidores de  $\beta$ -hematina con fragmento de ferroceno y el tetrazol 1,5-disustituido.<sup>89</sup>

Las fuentes alternas de energía han demostrado ser compatibles con las metodologías multicomponente, resultando en una optimización en la síntesis, los métodos más utilizados se basan en el uso de MW y más recientemente en ultrasonido.<sup>90</sup> Nuestro grupo ha sido pionero en reacciones de Ugi-Azida asistidas. En 2015, se desarrolló una reacción Ugi-Azida repetitiva asistida por MW, los bis-tetrazoles fueron obtenidos en 15 min de reacción con muy buenos rendimientos (80 – 91 %) (**Esquema 28**).<sup>91</sup> En una investigación posterior, se sintetizaron tetrazoles 1,5-disustituidos con fragmento del anticancerígeno

<sup>88</sup> a) Patil, P.; Zhang, J.; Kurpiewska, K.; Kalinowska-Tluscik, J.; Dömling, A. *Synthesis*, **2016**, 48, 1122–1130. b) Safa, K. D.; Shokri, T.; Abbasi, H.; Teimuri-Mofrad, R. *J. Heterocycl. Chem.*, **2014**, 51, 80–84. c) Wang, Y.; Pati, P.; Kurpiewska, K.; Kalinowska-Tluscik, J.; Dömling, A. *ACS Comb. Sci.*, **2017**, 19, 193–198. d) Shahriza, A.; Esmati, S. *Synlett*, **2013**, 24, 595–602.

<sup>89</sup> Dandia, A.; Khan, S.; Sharma, R.; Parihar, S.; Parewa, V. *ChemistrySelect*, **2017**, 2, 9684 – 9690.

<sup>90</sup> Cioc, R. C.; Ruijter, E.; Orru, R.V.A. *Green Chem.*, **2014**, 16, 2958-2975.

<sup>91</sup> Cárdenas-Galindo, L.E.; Islas-Jácome, A.; Colmenero-Martínez, K.M.; Martínez-Richa, A.; Gámez-Montalo, R. *Molecules*, **2015**, 20, 1 1519-1526.

imatinib.<sup>92</sup> El primer protocolo asistido por ultrasonido que desarrollamos permitió la obtención de tetrazolil-tetrazolo[1,5-*a*]quinolinas, por medio de una secuencia de reacción Ugi-Azida/SNAr/tautomerización cadena-anillo, la secuencia también fue asistida por MW (Esquema 29).<sup>93</sup>

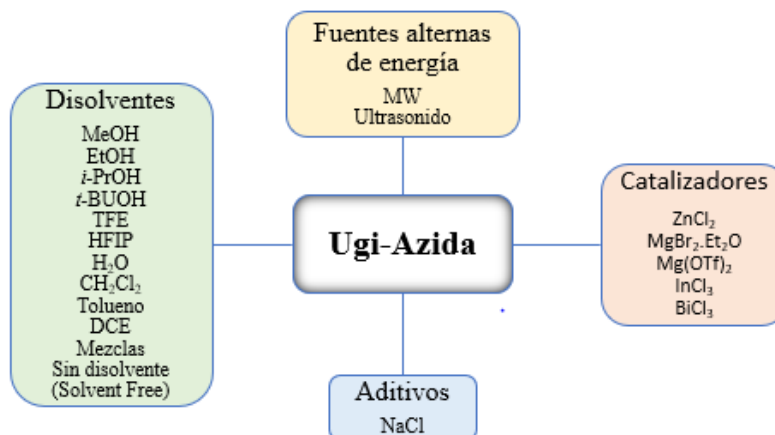
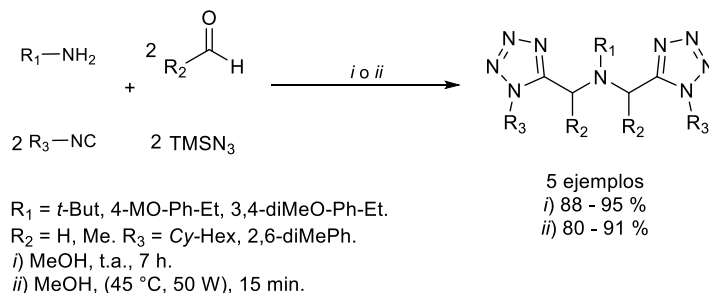


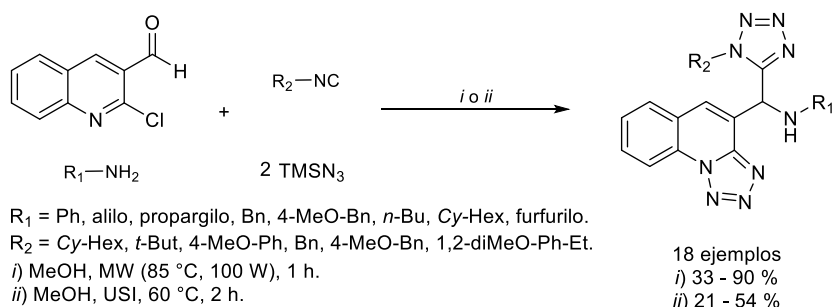
Figura 12. Condiciones de reacción Ugi-Azida.



Esquema 28. Reacción Ugi-Azida repetitiva.

<sup>92</sup> Cortes-García, C.J.; Islas-Jácome, A.; Rentería-Gómez, A.; Gámez-Montaño, R. *Monatsh Chem.*, **2016**, 147, 1277-1290.

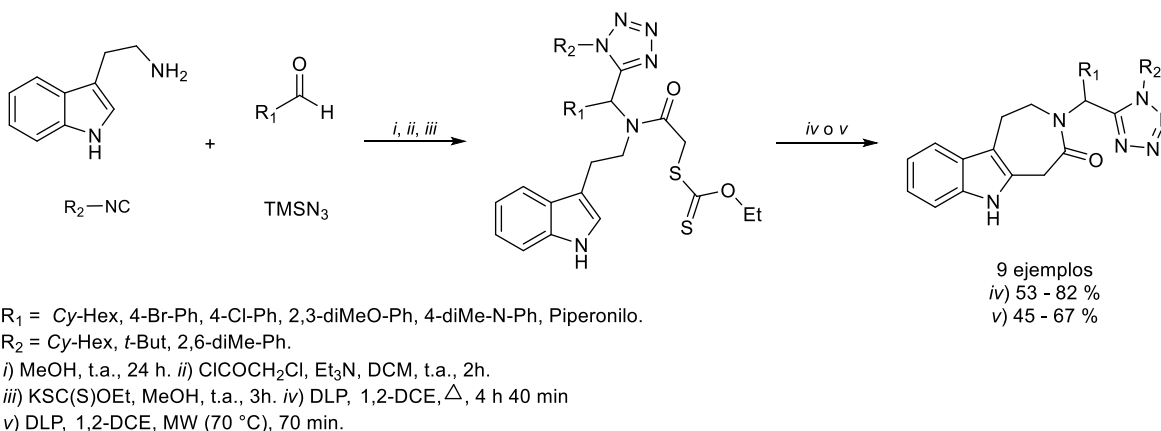
<sup>93</sup> Unnamatla, M.V.B.; Islas-Jacome, A.; Quezada-Soto, A.; Ramírez-Lopez, S.C.; Flores-Alamo, M.; Gámez-Montaño, R. *J. Org. Chem.*, **2016**, 81, 10576- 10583.



**Esquema 29.** Síntesis de tetrazolil-tetrazolo[1,5-a]quinolinas vía secuencia de reacción secuencia de reacción Ugi-Azida/SNAr/tautomerización cadena-anillo.

La reacción Ugi-Azida constituye un pilar en el desarrollo de metodologías novedosas, su acoplamiento con otras secuencias de reacción constituye una de nuestras principales líneas de investigación. Algunas de nuestras contribuciones en esta área son las siguientes:

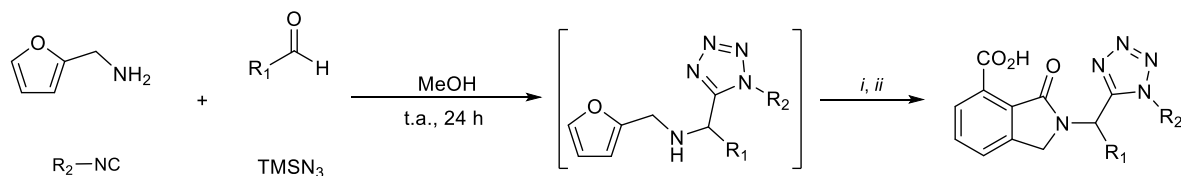
- En 2013, se sintetizaron 3-tetrazolilmetil-azepino[4,5-b]indol-4-onas con rendimientos moderados – buenos en dos etapas de reacción. En la primera etapa, se obtuvo el tetrazol 1,5 disustituido con porción de xantato, y en la segunda etapa, por medio de una ciclación intramolecular vía radicalaria se conduce a la formación de los derivados (**Esquema 30**).<sup>94</sup>



**Esquema 30.** Síntesis de 3-tetrazolilmetil-azepino[4,5-b]indol-4-onas.

<sup>94</sup> Gordillo-Cruz, R.E.; Rentería-Gómez, A.; Islas-Jácome, A.; Cortes-García, C.J.; Díaz-Cervantes, E.; Robles, J.; Gámez-Montaño, R. *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, 11, 6470-6476.

- En 2016, fue reportada la obtención *vía one pot* de 2-tetrazolilmetil-isoindolin-1-onas, mediante la estrategia sintética Ugi-azida/(N-acilación/*exo*-Diels-Alder)/aromatización (**Esquema 31**).<sup>95</sup>



R<sub>1</sub> = Ph, 4-Cl-Ph, 4-OMe-Ph, Ant, *t*-But.

R<sub>2</sub> = *Cy*-Hex, *t*-But, 2,6-diMe-Ph.

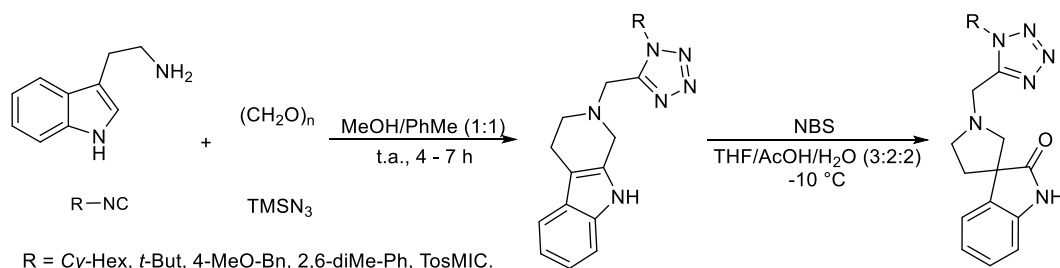
i) C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>(CO)<sub>2</sub>O, PhMe, t.a., 4h.

ii) PTSA, PhMe, MW (110 °C, 100 W), 1 h.

15 ejemplos  
10 - 76 %

**Esquema 31.** Síntesis de 2-tetrazolilmetil-isoindolin-1-onas.

- En 2017, se informó la construcción de 1'-tetrazolilmetil-spiro[pirrolidina-3,3'-oxindoles], a partir del acoplamiento *one pot* de los procesos Ugi-Azida/Pictet Spengler y rearreglo spiro-oxidativo (**Esquema 32**).<sup>96</sup>



R = *Cy*-Hex, *t*-But, 4-MeO-Bn, 2,6-diMe-Ph, TosMIC.

6 ejemplos  
70 - 94 %

**Esquema 32.** Síntesis de 1'-tetrazolilmetil-spiro[pirrolidina-3,3'-oxindoles].

## 2.3. Bis-Heterociclos

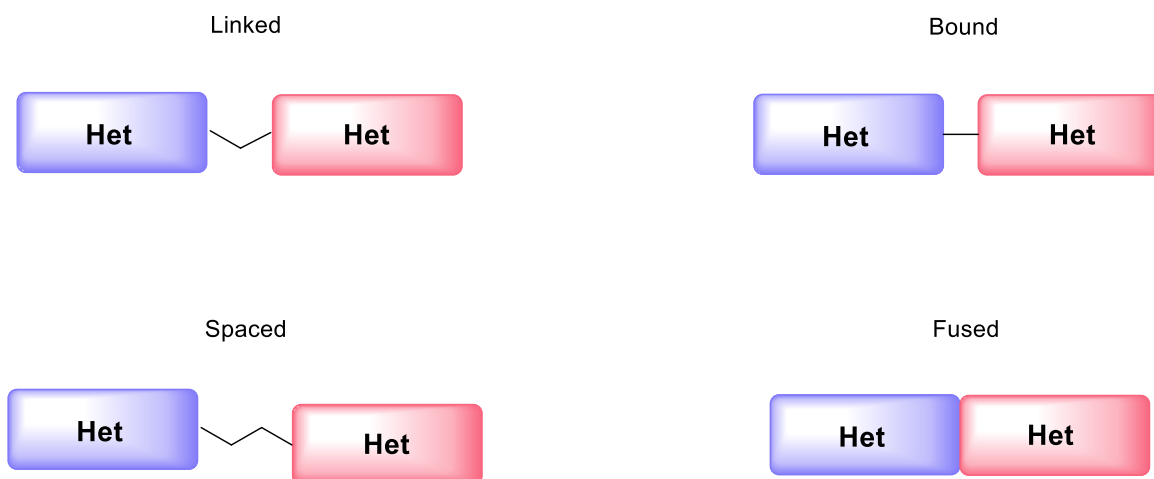
### 2.3.1. Importancia

En los últimos años de investigación en el desarrollo de nuevas entidades moleculares se ha centrado en *bis*-heterociclos, debido a que la combinación de dos unidades heterocíclicas puede manifestar mejores propiedades que sus componentes individuales. Los *bis*-heterociclos son sistemas híbridos moleculares compuestos por 2

<sup>95</sup> Rentería-Gómez, A.; Islas-Jácome, A.; Cruz-Jiménez, A.; Manzano-Velázquez, J.C.; Rojas-Lima, S.; Jiménez-Halla, J.O.C.; Gámez-Montaño, R. *ACS Omega*, **2016**, 1, 5, 943–951.

<sup>96</sup> Alvarez-Rodríguez, N.V.; Islas-Jácome, A.; Rentería-Gómez, A.; Cárdenas-Galindo, L.E.; Unnamatla, M.V.; Gámez-Montaño, R. *New J. Chem.*, **2018**, 42, 1600-1603.

heterociclos.<sup>97</sup> La conectividad entre ellos puede ser tipo “linked”, heterociclos enlazados por un átomo a través de enlaces sigma, “bound”, heterociclos enlazados por un enlace sigma, “spaced”, heterociclos enlazados por un espaciador de más de un átomo, y “fused”, heterociclos fusionados (**Figura 13**).<sup>98</sup>



**Figura 13.** Conectividad de *bis*-heterociclos.

Dentro de la gama de heterociclos y bis-heterociclos, se destacan aquellos que poseen nitrógenos en su estructura. Alrededor del 59 % de los medicamentos aprobados por la FDA para el año 2014, contenían al menos un heterociclo nitrogenado.<sup>99</sup> El grado de electronegatividad del nitrógeno permite buenas interacciones dipolo-dipolo,  $\pi$ -dipolo, transferencia de carga  $\pi$  en interacciones  $\pi$ - $\pi$ , ion-dipolo y de puente de hidrógeno (HB), repercutiendo a nivel farmacológico.<sup>100</sup> Los HB son quizás las interacciones más importantes no solo a nivel farmacodinámico, también modulan de manera importante propiedades fisicoquímicas, como la solubilidad. Heterociclos nitrogenados son mejores aceptores de HB que otros heterociclos como furano y tiofeno. Además, puede reducirse la lipofilidad por incorporación de un heterociclo como piridina por uno de benceno.<sup>101</sup>

<sup>97</sup> Bhat, S.I. *ChemistrySelect*, **2020**, 5, 8040–8061.

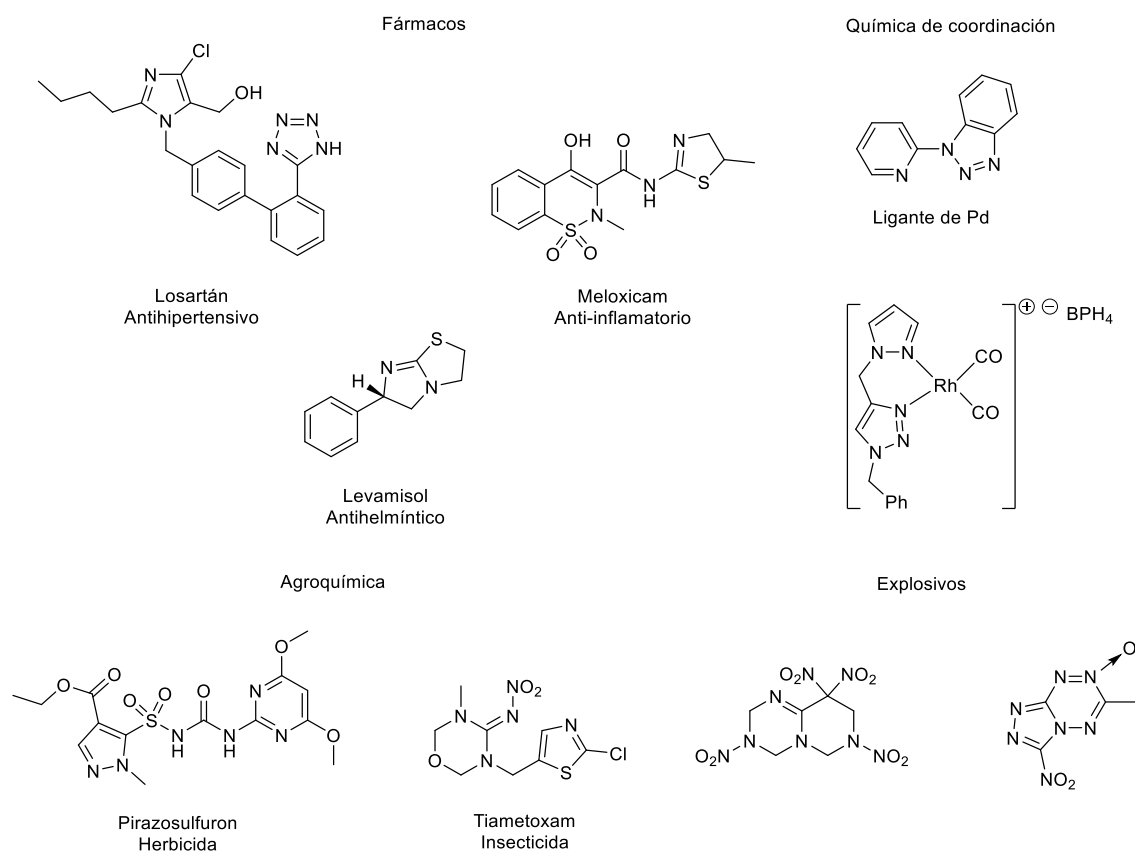
<sup>98</sup> a) Soural, M.; Bouillon, I.; Krchňak, V. *J. Comb. Chem.*, **2008**, 10, 923–933. b) Shawali, A.S. *J. Adv. Res.*, **2016**, 7, 873–907.

<sup>99</sup> Vitaku, E.; Smith, D.T.; Njardarson, J.T. *J. Med. Chem.*, **2014**, 57, 24, 10257–10274.

<sup>100</sup> Irannejad, H. *Med. & Analy. Chem. Int. J.*, **2018**, 2, 3, 000125.

<sup>101</sup> Gomtsyan, A. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2012**, 48, 1, 7-10.

De acuerdo con la literatura, más del 85 % de moléculas con actividad biológica poseen al menos un heterociclo.<sup>102</sup> La presencia de un heterociclo asegura al menos una actividad, por lo tanto los *bis*-heterociclos son capaces de manifestar diferentes actividades a través de efectos sinérgicos, siendo su principal campo de aplicación la química medicinal.<sup>103</sup> Sin embargo, su importancia no solo radica a nivel farmacológico, sino también en otras áreas como son agroquímica, química de coordinación, explosivos y propulsores, materiales poliméricos, óptica, entre otros (**Figura 14**).<sup>104</sup>



<sup>102</sup> Jampilek, J. *Molecules*, **2019**, 24, 21, 3839.

<sup>103</sup> Chackalamanni, S.; Rotella, D.; Ward, S. *Comprehensive Medicinal Chemistry III*. **2017**. 3rd. Ed. Kidlington: Elsevier. Pág. 116-120.

<sup>104</sup> a) Lamberth, C.; Dinges, J. The Significance of Heterocycles for Pharmaceuticals and Agrochemicals. En: *Bioactive Heterocyclic Compound Classes: Pharmaceuticals*. **2012**. 1st. Ed. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Pág. 1-20. b) Kumar, N.; Srivastava, A.; Chauhan, S.S.; Srivastava, P.C. *Plant. Soil. Environ.*, **2014**, 60, 7, 332-335. c) Ekennia, A. C.; Onwudiwe, D.C.; Osowole, A.A.; Okpareke, O.C.; Olubiye, O.O. Lane, J.R. *Res. Chem. Intermed.*, **2019**, 45, 1169-1205. d) Huang, D.; Zhao, P.; Astruc, D. *Coord. Chem. Rev.*, **2014**, 272, 1, 145-165. e) Gao, H.; Zhang, Q.; Shreeve, J.M. *J. Mater. Chem. A*, **2020**, 8, 4193-4216. f) Qi, Y.; Wang, J.; Kou, Y.; Pang, H.; Zhang, S.; Li, N.; Liu, C.; Weng, Z.; Jian, X. *Nat. Comm.*, **2019**, 10, 2107. g) Wang, T.; Zhang, N.; Bai, W.; Bao, Y. *Polym. Chem.*, **2020**, 11, 3095-3114. h) Schramm, S.; Weiß, D. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **2019**, 128, 103-179. i) Chen, D.; Su, S.-J.; Cao, Y. *J. Mater. Chem. C*, **2014**, 2, 9565-9578.

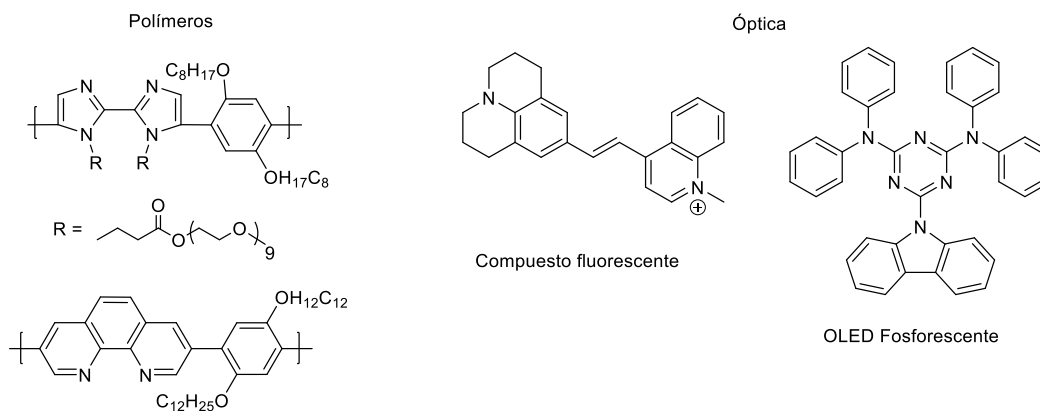


Figura 14. Aplicaciones de *bis*-heterociclos.

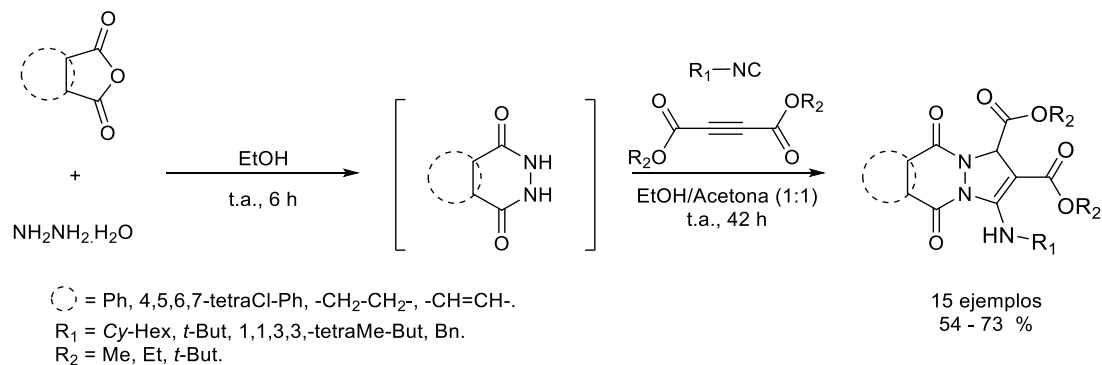
### 2.3.2. Síntesis de *bis*-heterociclos vía RMC-I: generación *in situ* de componente Heterocíclico

Las RMC-I se caracterizan por su capacidad de acoplamiento con diversos procesos *a priori* o *a posteriori*, generándose secuencias de reacción que permiten la síntesis de *bis*-heterociclos por medio de estrategias *one pot*. La gran mayoría de las reacciones ocurren después de la formación del producto multicomponente.<sup>105</sup> No obstante, existen algunos reportes cuya síntesis puede derivarse de una reacción previa, generando *in situ* el componente heterocíclico y posteriormente incorporarse en una reacción de multicomponente para la construcción del otro.

En 2012, Keshipour y colaboradores sintetizaron pirazolo[1,2-*b*]ftalazinas y [1,2-*b*]piridazinas a través de una reacción de 4 componentes bajo condiciones de reacción suaves con rendimientos buenos-moderados (**Esquema 33**).<sup>106</sup> La condensación entre el anhídrido cíclico y la hidrazina, genera el componente heterocíclico ftalazina o piridazina, por otra parte, se asume que una especie zwitteriónica del correspondiente isonitrilo y el acetilendicarboxilato reacciona con el heterociclo preformado, a través de dos ataques nucleofílicos consecutivos se conduce a la formación del núcleo de pirazol.

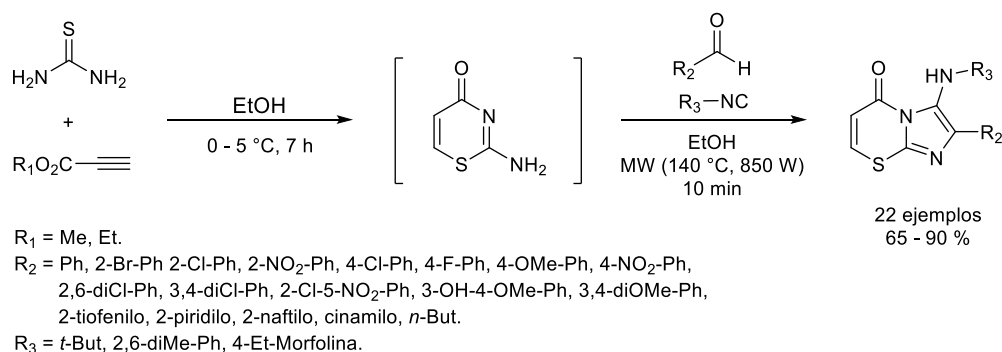
<sup>105</sup> Bariwal, J.; Kaur, R.; Voskressensky, L.G.; Van der Eycken, E.V. *Front. Chem.*, **2018**, 6, 557.

<sup>106</sup> Keshipour, S.; Shojaei, S.; Shaabani, A. *Tetrahedron*, **2012**, 68, 31, 6141-6145.



**Esquema 33.** Síntesis *one pot* de 1H-pirazolo[1,2-b]ftalazina y 1H-pirazolo[1,2-a]piridazina-1,2-dicarboxilatos.

Considerando los *bis*-heterociclos enlazados vía fused se destacan aquellos derivados de la RMC-I GBB debido a su amplia variedad del componente amidina.<sup>107</sup> El grupo de investigación a cargo de Sharma desarrolló un protocolo *one pot* para la síntesis de imidazo[2,1-b][1,3]tiazin-5-onas (**Esquema 34**).<sup>108</sup> El componente amidina 2-amino-4H-1,3-tiazin-4-ona fue sintetizado previamente, a partir de tiourea y el correspondiente propiolato. La posterior reacción de GBB libre de catálisis fue asistida por MW, la mayoría de los productos se reportaron con muy buenos rendimientos. Inicialmente la reacción se ejecutó adicionando todos los componentes desde un inicio, sin embargo, múltiples productos indeseados fueron apreciados.



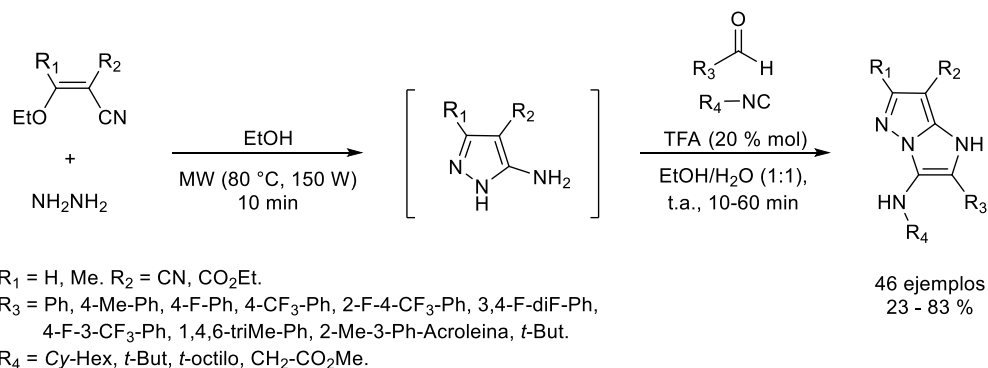
**Esquema 34.** Síntesis *one pot* de imidazo[2,1-b][1,3]tiazin-5-onas.

<sup>107</sup> Boltjes, A.; Dömling, A. *Eur. J. Org. Chem.*, **2019**, 42, 7007-7049.

<sup>108</sup> Kaur, T.; Wadhwa, P.; Sharma, A. *Asian J. Org. Chem.*, **2016**, 5, 91 - 97.



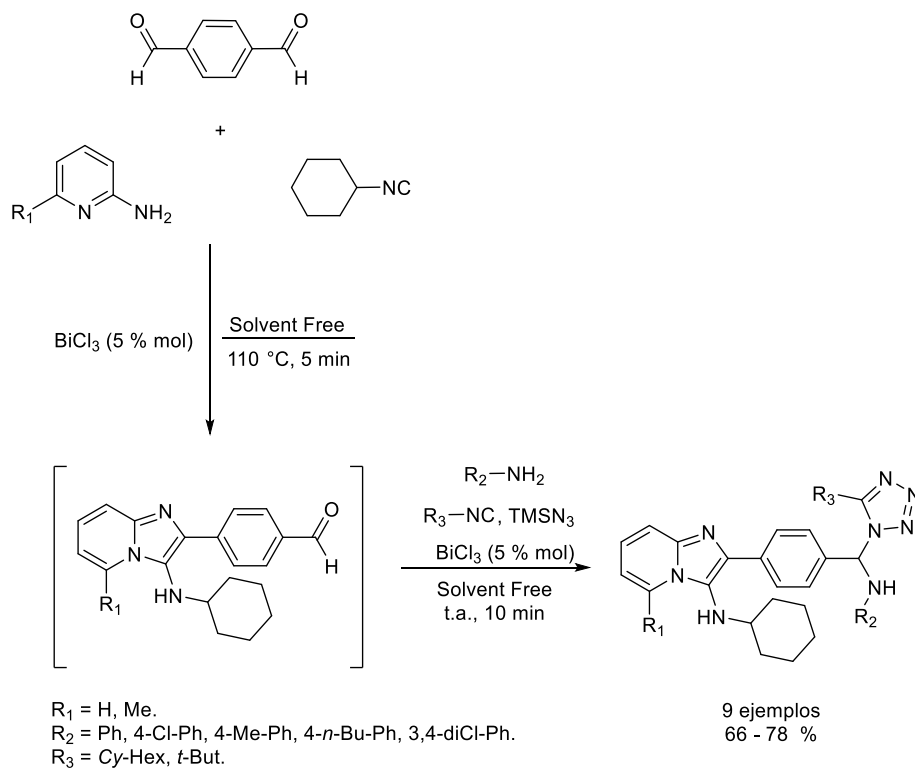
Demjén y colaboradores, en 2014 establecieron un método sintético práctico de imidazo[1,2-*b*]pirazoles (**Esquema 35**).<sup>109</sup> La ciclocondensación asistida por MW entre la hidrazina y el etoxi-metilen-malonitrilo procedió completamente, el componente heterocíclico 5-amino-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo fue participante en la posterior reacción de GBB a temperatura ambiente catalizada con TFA (ácido trifluoroacético). La simplicidad operacional aunado a técnicas por filtración en la mayoría de los productos, permitió la síntesis de 46 derivados.



**Esquema 35.** Síntesis *one pot* de imidazo[1,2-*b*]pirazoles.

La reacción de GBB se caracteriza por la generación de un anillo de imidazol enlazado vía fused al componente amidina. La versatilidad que ofrece esta reacción fue aprovechada Shahriza y Esmati, diseñaron una estrategia de síntesis libre de disolvente acoplado una reacción de GBB y una Ugi-Azida (**Esquema 36**).<sup>87-d</sup> En primera instancia, sintetizaron el componente imidazo[1,2-*a*]piridina, posteriormente efectuaron la reacción de Ugi-Azida, concretando la síntesis del bis-heterociclo, ambas reacciones fueron catalizadas con BiCl<sub>3</sub>. La bifuncionalidad del aldehído es la pieza clave de convergencia entre ambos procesos. Además del acoplamiento con la RMC-I Ugi-Azida, exploraron otras reacciones multicomponentes.

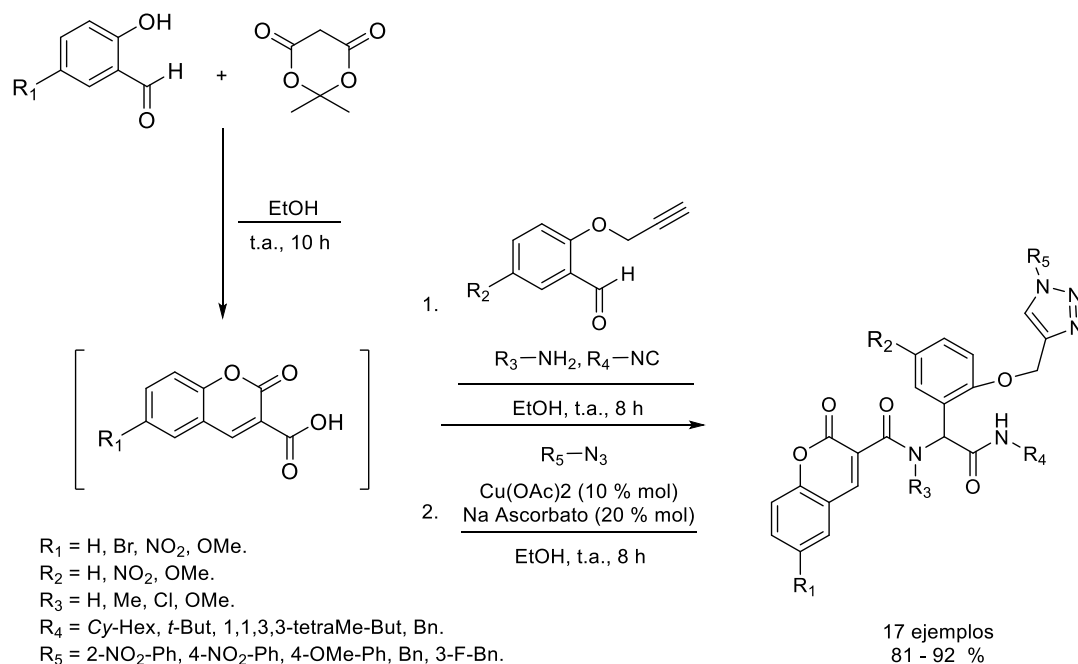
<sup>109</sup> Demjén, A.; Gyuris, M.; Wölfling, J.; Puskás, L.G.; Kanizsai, I. *Beilstein J. Org. Chem.*, **2014**, *10*, 2338–2344.



**Esquema 36.** Síntesis *one pot* de *bis*-heterociclos vía la estrategia GBB/Ugi-Azida.

Shaabani y colaboradores, en 2014 reportaron la síntesis eficiente de especies híbridas de tipo cumarina-amido-triazol por medio de una reacción de 6 componentes bajo condiciones suaves de reacción (**Esquema 37**).<sup>110</sup> La primera secuencia de reacción consistió en la construcción del ácido 3-cumarina carboxílico por medio de una reacción de Knoevenagel. A continuación, una reacción de Ugi condujo a la obtención del aducto  $\alpha$  aciloxi-amida, la porción propargil-oxi permitió acoplar una cicloadición de tipo CuAAC (cicloadición catalizada por cobre azida-alquino).

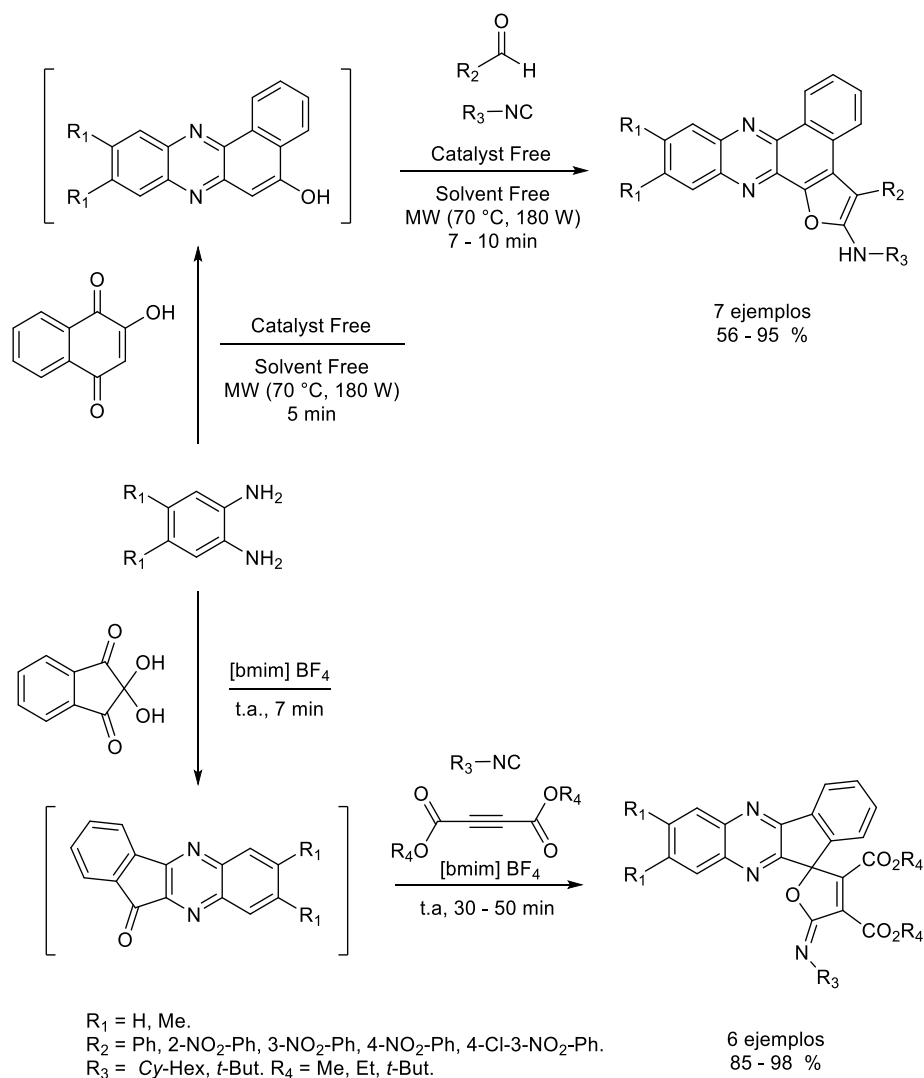
<sup>110</sup> Shaabani, S.; Shaabani, A.; Ng, S.W. *ACS Comb. Sci.*, **2014**, 16, 176–183.



**Esquema 37.** Síntesis *one pot* de cumarina-amido-triazoles.

Los componentes en las RMC-I pueden ser intercambiados por otros con ciertas similitudes estructurales, permitiendo la síntesis de compuestos con diferentes conectividades, tal como lo demostró Abadi y colaboradores. Informaron dos metodologías amigables con el medio ambiente para la obtención de *bis*-heterociclos furano-quinoxalinas, una asistida por MW y la otra basada en líquidos iónicos (**Esquema 38**).<sup>111</sup> A partir de 1,2-fenilendiamina y el correspondiente compuesto dicarbonílico sintetizaron rápidamente los componentes de tipo quinoxalina con reactividades paralelas. Los cuales fueron incorporados a reacciones de 3 componentes, construyéndose el núcleo de furano.

<sup>111</sup> a) Abadi, M.Z.H.; Mohebat, R.; Mosslemin, M.H. *Polycycl. Aromat. Compd.*, **2017**, 40, 159-165. b) Abadi, M.Z.H.; Mohebat, R.; Mosslemin, M.H. *Lett. Org. Chem.*, **2017**, 14, 43-48.



**Esquema 38.** Síntesis *one pot* de Benzo[a]furo[2,3-c]fenazinas y Spiro[furan-2,11'-indeno[1,2-b]quinoxalinas].

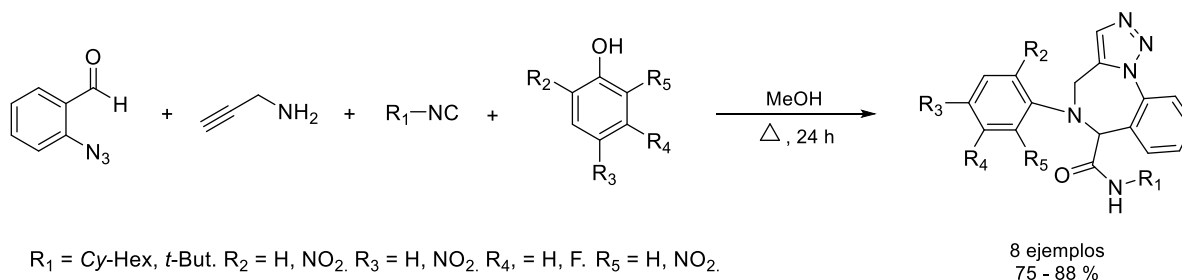
#### 2.4. Metodologías con estrategia cicloadición 1,3 dipolar/RMC-I

Las RMC-I se destacan por su versatilidad en la producción de heterociclos, a partir del acoplamiento con otras reacciones. El método más comúnmente empleado es la modificación del aducto derivado de la RMC-I, por medio de un proceso de post-transformación, entre las que se incluyen reacción de arilación, Diels-Alder, Pictet-Spengler, reacciones de metátesis, desprotecciones/ciclizaciones, cicloadiciones 1,3 dipolares, entre otras.<sup>112</sup>

<sup>112</sup> Sunderhaus, J.D.; Martin, S.F. *Chemistry*, **2009**, 15, 6, 1300-1308

El acoplamiento entre las RMC-I y las cicloadiciones 1,3 dipolares es factible debido a que 1 o más componentes poseen el 1,3 dipolo y/o dipolarofilo, esto ha permitido la obtención de entidades moleculares cuya estructura alberga *bis* e inclusive *tris* heterociclos,<sup>113</sup> siendo relevantes para la síntesis de moléculas orgánicas estructuralmente complejas.<sup>114</sup> Sin embargo, son escasos los reportes que involucren en primera estancia una cicloadición 1,3 dipolar seguida de una RMC-I.

Saeedi y colaboradores en 2013, reportaron la síntesis *one pot* de *bis*-heterociclos de tipo triazolo-diazepina por medio de una reacción de cicloadición 1,3-dipolar intramolecular seguida de una Ugi-Smiles con muy buenos rendimientos (**Esquema 39**).<sup>115</sup> Experimentalmente demostraron que la cicloadición ocurre posterior a la condensación entre el aldehído y la amina.



**Esquema 39.** Síntesis de triazolo-diazepinas vía cicloadición 1,3-dipolar/Ugi-Smiles.

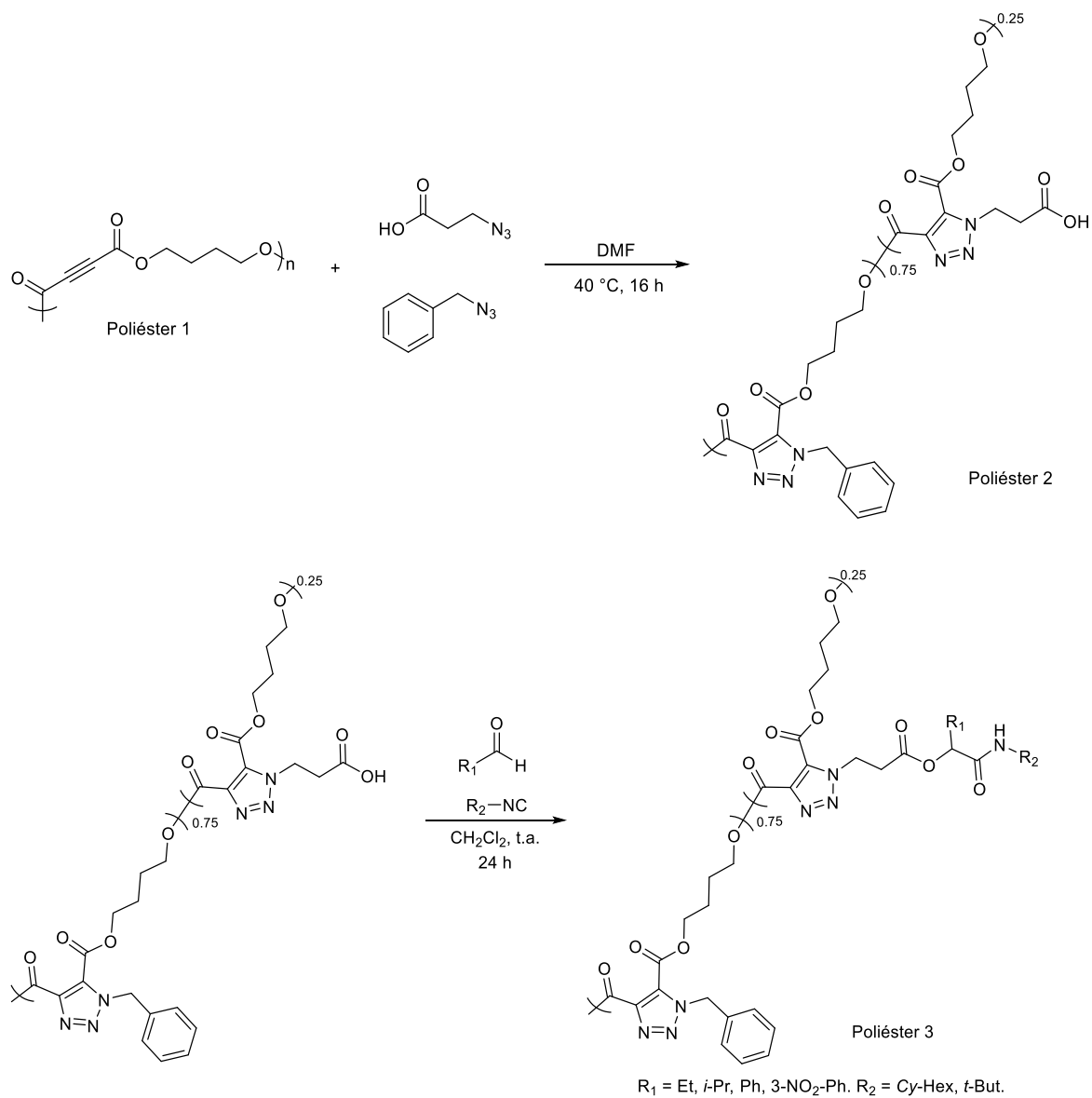
En 2013, Luleburgaz y colaboradores sintetizaron un poliéster modificado, incorporando el núcleo de 1,2,3-triazol por medio de una reacción de cicloadición 1,3 dipolar y posterior funcionalización de  $\alpha$ -aciloxi carboxamidas a través de la reacción de Passerini (**Esquema 40**).<sup>116</sup>

<sup>113</sup> a) Gracias, V.; Darckzak, D.; Gasielki, A.F.; Djuric, S.W. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 52, 9053-9056. b) Moghanlou, M.; Mirza, B. *Polycyc. Arom. Comp.*, **2018**, 40, 4, 1-9. c) Rentería-Gómez, M.A.; Islas-Jácome, A.; Pharande, S.G.; Vosburg, D.A.; Gámez-Montaño, R. *Front. Chem.*, **2019**, 7, 546.

<sup>114</sup> Müller, T.J.J. *Science of Synthesis: Multicomponent Reactions. Vol. 2: Reactions Involving an  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl Compound as Electrophilic Component, Cycloadditions, and Boron-, Silicon-, Free-Radical-, and Metal-Mediated Reactions.* **2014**. 1st. Ed. Stuttgart: Thieme. Pág. 287.

<sup>115</sup> Saeedi, M.; Mahdavi, M.; Foroumadi, A.; Shafiee, A. *Tetrahedron*, **2013**, 69, 16, 3506-3510.

<sup>116</sup> Luleburgaz, S.; Hizal, G.; Durmaz, H.; Tunca, U. *Polymer*, **2017**, 127, 45-51.



**Esquema 40.** Síntesis de poliésteres modificados vía cicloadición 1,3-dipolar/Passerini.

### 3. JUSTIFICACIÓN

Las RMC son procesos que se caracterizan por su alta economía atómica y alta convergencia, lo cual permite la formación de varios enlaces en una etapa de reacción en rendimientos globales buenos a excelentes, aunado a que permite reducir los procesos de purificación, así como el número de reactivos involucrados en la ruta de síntesis.<sup>1</sup> Los reactivos de partida son comerciales y/o fácilmente accesibles; la correcta elección de ellos, permite incrementar el valor sintético, dependiendo de la funcionalidad que posean, por ello se pueden alcanzar estructuras con gran complejidad molecular, esto resulta de interés en la síntesis orgánica ya que es un área en constante crecimiento para el desarrollo de metodologías sintéticas sustentables.<sup>2</sup>

Actualmente la investigación de nuevas moléculas se centra en el desarrollo de *bis*-heterociclos.<sup>97</sup> Dentro de estos híbridos se destacan los de tipo nitrogenado,<sup>99</sup> son considerados estructuras privilegiadas, porque se encuentran presentes en moléculas que poseen actividad biológica y son de gran relevancia en el ámbito de química medicinal, agroquímica, óptica, entre otros.<sup>104</sup> Ha sido demostrado que las RMC-I y las reacciones de cicloadición 1,3 dipolar son herramientas eficientes sintéticas para la síntesis de heterociclos,<sup>25, 56</sup> por este motivo resulta de gran interés desarrollar nuevas metodologías basadas en RMC-I acopladas con reacciones de cicloadición 1,3 dipolares, para la síntesis de *bis*-heterociclos en pocas etapas de reacción.

Los propinales son reactivos de tipo bifuncional que han sido relevantes en los últimos años en la síntesis de 1,2,3-triazoles a partir de reacciones de cicloadición 1,3 dipolar.<sup>51, 52</sup> De acuerdo con la literatura, no existen reportes que implementen propinales en RMC-I en un proceso *one pot*, por ello se plantea hacer uso del fragmento 4-carbaldehído del NH-1,2,3-triazol en reacciones de Ugi-Azida bajo condiciones de reacción amigables con el medio ambiente, a partir de una estrategia sintética novedosa que involucra una reacción de cicloadición 1,3 dipolar/RMC-I Ugi Azida. La versatilidad sintética que ofrece es la formación de nuevos compuestos que incorporan 2 núcleos heterocíclicos privilegiados: el NH-1,2,3-triazol 4,5-disustituido y el tetrazol 1,5-disustituido con una conectividad tipo linked (**Figura 15**).

Linked *bis*-heterociclo

- Síntesis *one pot* de *bis*-heterociclos.
- Estrategia: Cicloadición 1,3 dipolar/RMC-I Ugi-Azida.
- Síntesis de 2 heterociclos: NH-1,2,3-triazol 4,5-disustituido y tetrazol 1,5-disustituido.
- Condiciones de reacción amigables con el medio ambiente.

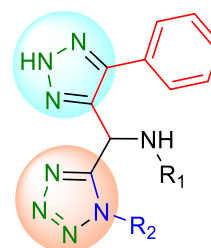


Figura 15. Contribución sintética.



## 4. OBJETIVOS

### 4.1. General

Desarrollar una metodología novedosa, eficiente y amigable con el medio ambiente que permita la síntesis de *bis*-heterociclos de tipo (tetrazol-5-il)-(5-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metanamina por medio de una vía *one pot* con secuencia de reacción cicloadición 1,3 dipolar/RMC-I Ugi-Azida.

### 4.2. Particulares

- Optimizar las condiciones de reacción de cicloadición 1,3 dipolar empleando fenil-propargil-aldehído y TMSN<sub>3</sub>.
- Optimizar las condiciones del proceso *one pot* para la reacción de cicloadición 1,3 dipolar y Ugi-Azida.
- Sintetizar la serie de moléculas objetivo.
- Caracterizar las moléculas objetivo sintetizadas mediante técnicas de RMN de <sup>1</sup>H , <sup>13</sup>C y/o HRMS.

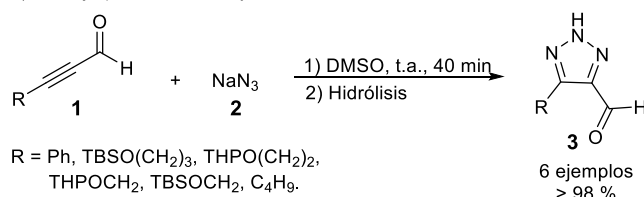
## 5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

### 5.1. Síntesis de (tetrazol-5-il)-(5-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metanamina

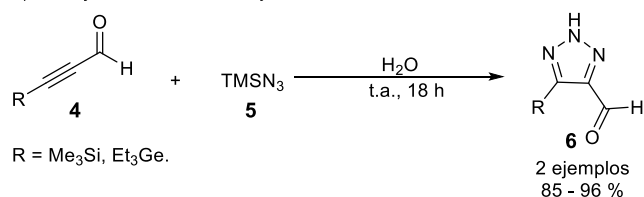
#### 5.1.1. Optimización de la reacción de cicloadición 1,3 dipolar

De acuerdo con la literatura, solo existe un reporte para la obtención del núcleo NH-1,2,3-triazol vía cicloadición 1,3 dipolar utilizando propinales. Desarrollado por Journet y colaboradores en 2001 (**Esquema 41a**).<sup>30</sup> Así mismo, un trabajo cercano menciona la síntesis de derivados de silicio y germanio (**Esquema 41b**).<sup>34</sup> En ambos trabajos los propinales fueron previamente preparados. Nuestro protocolo sintético para la síntesis de los *bis*-heterociclos, comienza con la reacción de cicloadición entre el propinal fenil-propargil-aldehído (**7a**) y la TMSN<sub>3</sub> (**5**), ambos reactivos fueron adquiridos comercialmente (**Esquema 41c**). La TMSN<sub>3</sub> es un precursor de HN<sub>3</sub> ampliamente utilizada, presenta ventajas operacionales frente a otras fuentes de azida como son disminución en la toxicidad y nulas propiedades explosivas inmediatas.<sup>117</sup>

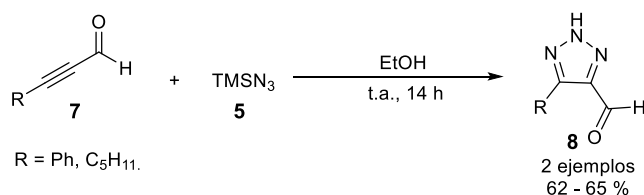
a) Trabajo previo, Journet y colaboradores:



b) Trabajo cercano, Demina y colaboradores:



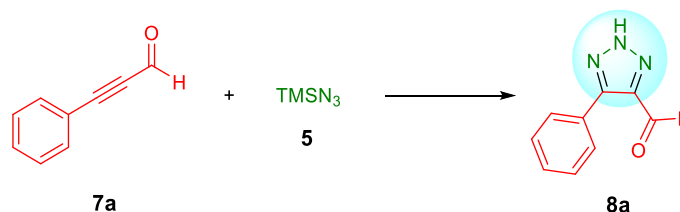
c) Trabajo actual



**Esquema 41.** Optimización de la reacción de cicloadición 1,3 dipolar.

<sup>117</sup> Jafarzadeh, M. *Synlett*, **2007**, 13, 2144-21-45.

La reacción de cicloadición 1,3 dipolar fue evaluada bajo condiciones amigables con el medio ambiente y compatibles con la secuencia de reacción de Ugi-Azida, se describe el uso de agua y alcoholes como disolventes verdes,<sup>118</sup> indispensables para la generación de HN<sub>3</sub>. La optimización se muestra en la **tabla 1**.



Experimento	Disolvente	Tiempo	Temperatura	Rendimiento
1	H <sub>2</sub> O	14 h	t.a.	N.D.
2	MeOH (1 M)	14 h	t.a.	48 %
3	EtOH (1 M)	14 h	t.a.	52 %
4	EtOH (0.5 M)	14 h	t.a.	<b>62 %</b>
5	EtOH (0.5 M)	2.5 h	FENC, t.a.	57 %
6	Solvent free	2.5 h	FENC, t.a.	33 %

**Condiciones de reacción:** Fenil-propargil-aldehído (1.0 equiv.) y TMSN<sub>3</sub> (1.2 equiv). N.D. (no determinado).

**Tabla 1.** Optimización de la reacción de cicloadición 1,3 dipolar.

El primer experimento ensayado consistió en la reacción de cicloadición empleando H<sub>2</sub>O, tal y como fue descrito por Demina,<sup>34</sup> el termino de la reacción fue de 4 horas menos a lo establecido, el producto no fue logrado aislar debido su gran solubilidad, por ello su rendimiento no fue determinado.

El uso de MeOH ha sido ampliamente reportado en la generación de HN<sub>3</sub>.<sup>119</sup> La reacción con este disolvente (experimento 2) condujo a la formación del NH-1,2,3-triazol 4,5-disustituido **3** fue aislado en un 48 %, se destaca su purificación, por remoción del disolvente bajo presión reducida y sin tratamiento cromatográfico. Posteriormente se realizó un experimento cambiando el disolvente por EtOH, el rendimiento del producto fue

<sup>118</sup> a) Häckl, K.; Kunz, W. C. *R. Chim.*, **2018**, 21, 6, 572-580. b) Capello, C.; Fischer, U.; Hungerbühler, K. *Green Chem.*, **2007**, 9, 927-934.

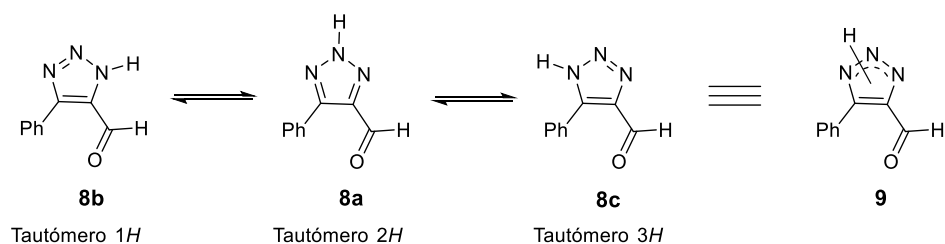
<sup>119</sup> Maleki, A.; Sarvary, A. *RSC Adv.*, **2015**, 5, 60938.

ligeramente incrementado. Manteniendo el mismo disolvente, se decidió variar la concentración, efectuándose un experimento a 0.5 M, obteniéndose un 62 % de producto en un mismo lapso de tiempo.

El empleo de fuentes de energía no convencionales (FENC) permite optimizar un proceso químico, mejorando rendimientos, reduciendo tiempos de reacción y minimizando la generación de subproductos.<sup>120</sup> Tomando esto en consideración, el experimento 5 fue desarrollado, reduciendo el tiempo de reacción a 2.5 h con un rendimiento de 57 %.

En un intento por obtener el triazol bajo otra condición de reacción amigable con el medio ambiente, se realizó una reacción libre de disolvente (solvent free) asistida por una FENC, sin embargo, el producto fue obtenido con un rendimiento reducido de 33 %.

El producto **8a** presenta un átomo de hidrogeno deslocalizado entre los 3 átomos de nitrógeno, existiendo en 3 formas tautoméricas (**Figura 17**), la tautomerización conduce usualmente al producto termodinámicamente más favorecido el 2H (ver anexo).<sup>121</sup> Experimentalmente ha sido comprobado por Wu y colaboradores, establecieron un método de alquilación de NH-1,2,3-triazoles 4,5-disustituídos, los derivados alquilados fueron predominantemente los derivados del tautómero 2H.<sup>49</sup>



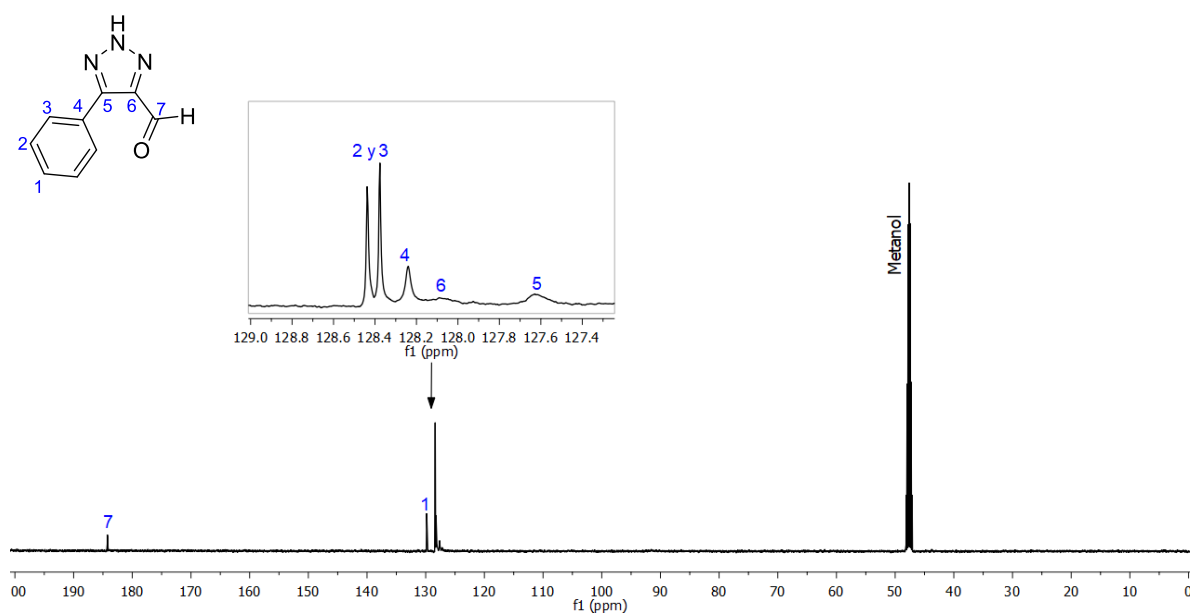
**Figura 17.** Formas tautoméricas del NH-1,2,3-triazol **8a**.

La caracterización del NH-1,2,3-triazol (**8a**) fue realizada por medio de HRMS y <sup>13</sup>C-RMN. La <sup>13</sup>C-RMN nos permite definir el cambio estructural de los carbonos sp del segmento alquínico. En el espectro de <sup>13</sup>C (**Figura 18**), podemos apreciar la inexistencia de estas

<sup>120</sup> Mandal, B. *ChemistrySelect*, **2019**, 4, 8301-8310.

<sup>121</sup> Katritzky, A.R.; Ramsden, C.A.; Joule, J.A.; Zhbankin, V.V. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*. **2010**. 3th. Ed. Amsterdam: Elsevier. Pág. 157-201.

señales, de acuerdo con la literatura se encuentran en un rango de 65-90 ppm debido a efectos paramagnéticos.<sup>122</sup> Las señales en 127 y 128 ppm, corresponden a los carbonos cuaternarios del triazol, 5 y 6 respectivamente. La intensidad de las señales en este tipo de carbono fue reportada por Roshandel y colaboradores.<sup>32</sup> En términos generales los carbonos cuaternarios se caracterizan por manifestar tiempos lentos de relajación debido a la carencia de protones, los cuales contribuyen en gran medida por mecanismos dipolo-dipolo, esto se traduce en señales de baja intensidad en el espectro.<sup>123</sup> El ensanchamiento en la señal de los carbonos del anillo de 1,2,3-triazol puede originarse debido a efectos relajación cuadrupolar de los átomos de nitrógeno.<sup>124</sup>



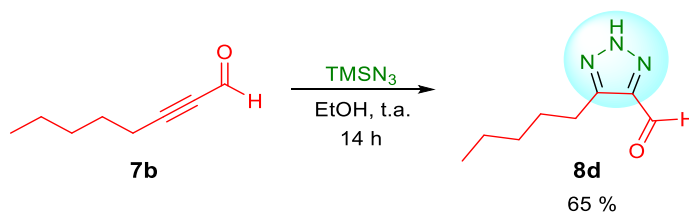
**Figura 18.** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) del producto **8a**.

Adicionalmente se realizó una cicloadición 1,3 dipolar con el propinal (**7b**) bajo condiciones optimizadas (**Esquema 42**). El producto fue obtenido en un 65 % después de una purificación cromatográfica. La obtención del NH-1,2,3-triazol (**6**) fue confirmada por HRMS.

<sup>122</sup> Krishna Rao, D. Nuclear Magnetic Resonance (NMR). Theory, Applications and Technology. **2014**. 1st. Ed. New York: Nova Science Publishers. Pág. 5-6.

<sup>123</sup> Günther, H. NMR Spectroscopy: Basic Principles, Concepts and Applications in Chemistry. **2013**. 1st. Ed. Weinheim: Wiley-VHC. Pág. 428-429.

<sup>124</sup> Gan, Z. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 18, 6040–6041.



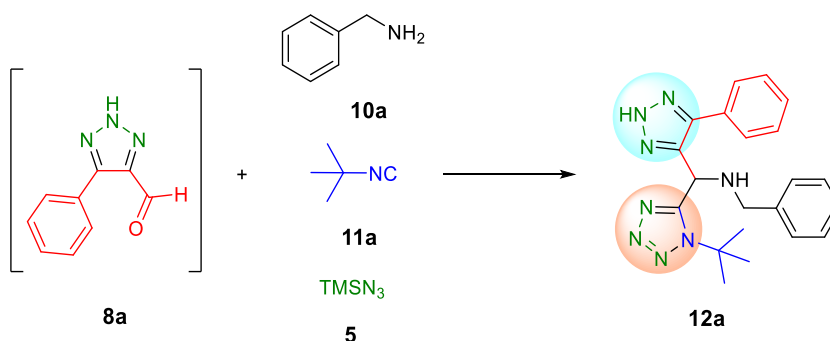
**Esquema 42.** Síntesis del NH-1,2,3-triazol **8d**.

Los rendimientos obtenidos en los compuestos **8a** y **8d**, pueden ser atribuibles a la formación del correspondiente isoxazol, por un problema de competitividad con una adición conjugada tipo Michael.<sup>125</sup>

### 5.1.2. Secuencia de reacción RMC-I Ugi-Azida

Una vez optimizado el proceso de cicloadición, se acoplo con la siguiente secuencia de reacción, la reacción de Ugi-Azida. Considerando obtener el proceso *one pot*, se adicionaron los demás componentes a la mezcla de la cicloadición 1,3 dipolar, sin purificación del aldehído (**8a**). Para ello fue necesario realizar una prueba modelo con los componentes bencilamina (**10a**), *ter*-butil isonitrilo (**11a**) y TMSN<sub>3</sub> (**12**), manteniéndose las mismas condiciones de temperatura y disolvente.

Fueron ensayadas dos condiciones (**Tabla 2**). La primera consistió en la reacción de Ugi-Azida temperatura ambiente, después de después de 24 h se obtuvo el *bis*-heterociclo (**11**) con un rendimiento de 61 %. Posteriormente la reacción fue asistida por una FENC, permitiendo acceder al producto en un periodo de 4 h.



Experimento	Disolvente	Tiempo	Temperatura	Rendimiento
-------------	------------	--------	-------------	-------------

<sup>125</sup> Journet, M.; Cai, D.; Hughes, D.L.; Kowal, J.J.; Larse, R.D.; Reider, P.J. *Org. Process Res. Dev.*, **2005**, 9, 490-498.

<b>1</b>	EtOH [0.5M]	24 h	t.a.	59 %
<b>2</b>	EtOH (0.5 M)	4 h	FENC, t.a.	59 %

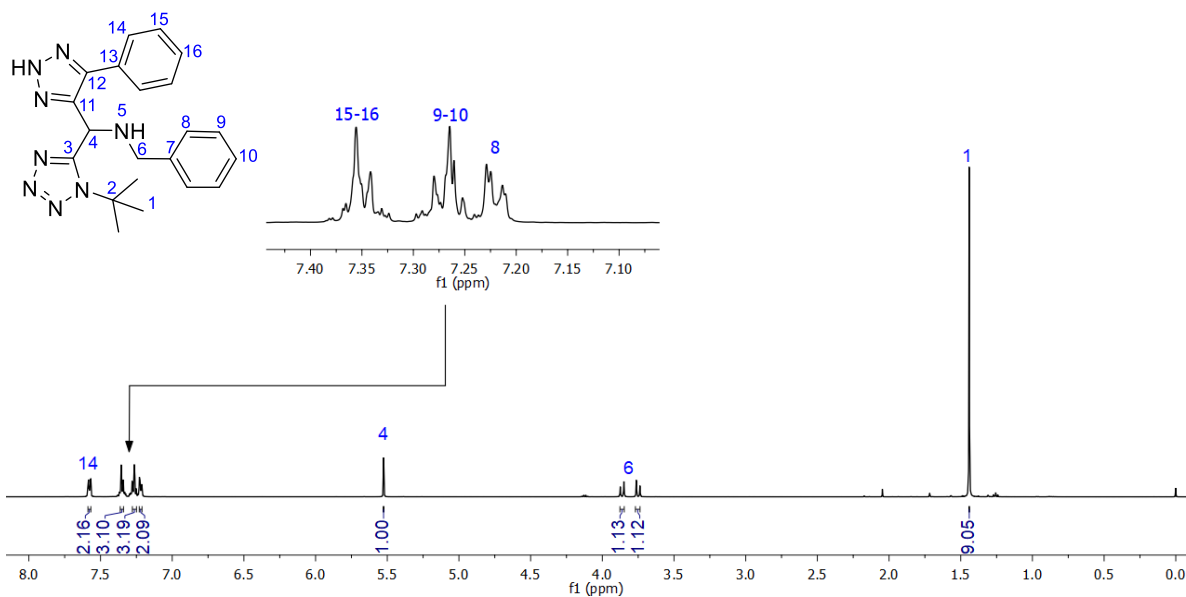
**Tabla 2.** Condiciones para la reacción de Ugi-Azida.

El análisis por RMN y HRMS del producto demostró que el acoplamiento con la secuencia de Ugi-Azida se realizó de manera exitosa. El análisis espectroscópico de  $^1\text{H}$ -RMN nos permite definir la unificación de los componentes (**Figura 19**). En campo alto se aprecia un singulete con un  $\delta$  de 1.44 ppm con una integración de 9H, característica del grupo *ter*-butilo. Es apreciable la presencia de protones diastereotópicos como dos dobletes en 3.75 y 3.86 ppm respectivamente ( $J = 12.7$  Hz), pertenecientes al metileno del segmento bencílico de la amina. La señal en 5.53 ppm se observó como un singulete, correspondiente al metino derivado del aldehído **3**. Finalmente hacia campo bajo, entre 7.22 – 7.58 ppm se encuentran las señales de los protones de los 2 grupos fenilos, apreciándose como 4 multipletes con una integración total de 10H. Por otra parte, los protones NH del 1,2,3-triazol y del grupo amino no fueron visualizados en el espectro, este tipo de protones pueden apreciarse como señales anchas, sin embargo, la señal puede ampliarse al grado de perderse con la línea base, debido al acoplamiento con el núcleo de  $^{14}\text{N}$  y su efecto cuadrupolar en la relajación.<sup>126</sup> La evidencia espectroscópica del protón NH en 1,2,3-triazoles 4,5 disustituidos es muy variada, pudiendo ser observado en algunos casos.<sup>13, 39, 42,</sup>

127

<sup>126</sup> Richards, S.A.; Hollerton, J.C. *Essential Practical NMR for Organic Chemistry*. 2011. 1st. Ed. New Delhi: Wiley. Pág. 46-48.

<sup>127</sup> Rocha, D.H.A.; Pinto, D.C.G.A.; Silva, A.M.S. *Monatsh. Chem.*, 2019, 150, 1479–1486.

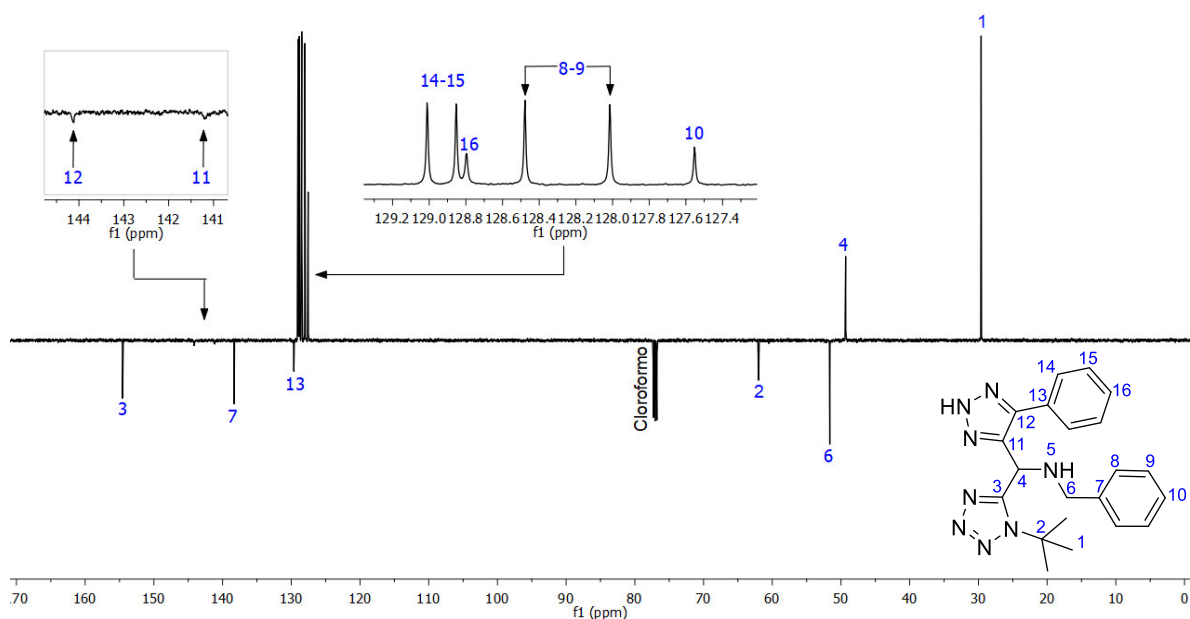


**Figura 19.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **12a**.

El espectro de  $^{13}\text{C}$  ayudó a corroborar algunas señales del producto **12a**, sin embargo, el análisis por DEPTQ-135 (**Figura 20**) permitió discernir la mayoría de las señales. En fase positiva hacia campo alto se observaron dos señales, la señal con un  $\delta$  de 29.6 ppm pertenece a los metilos del grupo *ter*-butilo, mientras que la señal en 49.33 ppm corresponde al metino. De manera análoga, en fase negativa, la señal en 51.63 ppm se asignó al carbono del metileno y la señal en 61.99 ppm al  $\text{C}_q$  del *ter*-butilo. Las pequeñas señales con un  $\delta$  de 141.2 y 144.13 ppm, nos demuestran la presencia del núcleo del 1,2,3-triazol, como se mencionó anteriormente estos  $\text{C}_q$ , sufren efectos cuadrupolares en su relajación, por ello a menudo se aprecian señales con poca intensidad. De acuerdo con la literatura, los tetrazoles muestran una señal característica alrededor de 155 ppm,<sup>128</sup> la presencia de la señal (**3**) más desplazada a campo bajo (154.55 ppm) es indicativo de la formación de dicho núcleo.

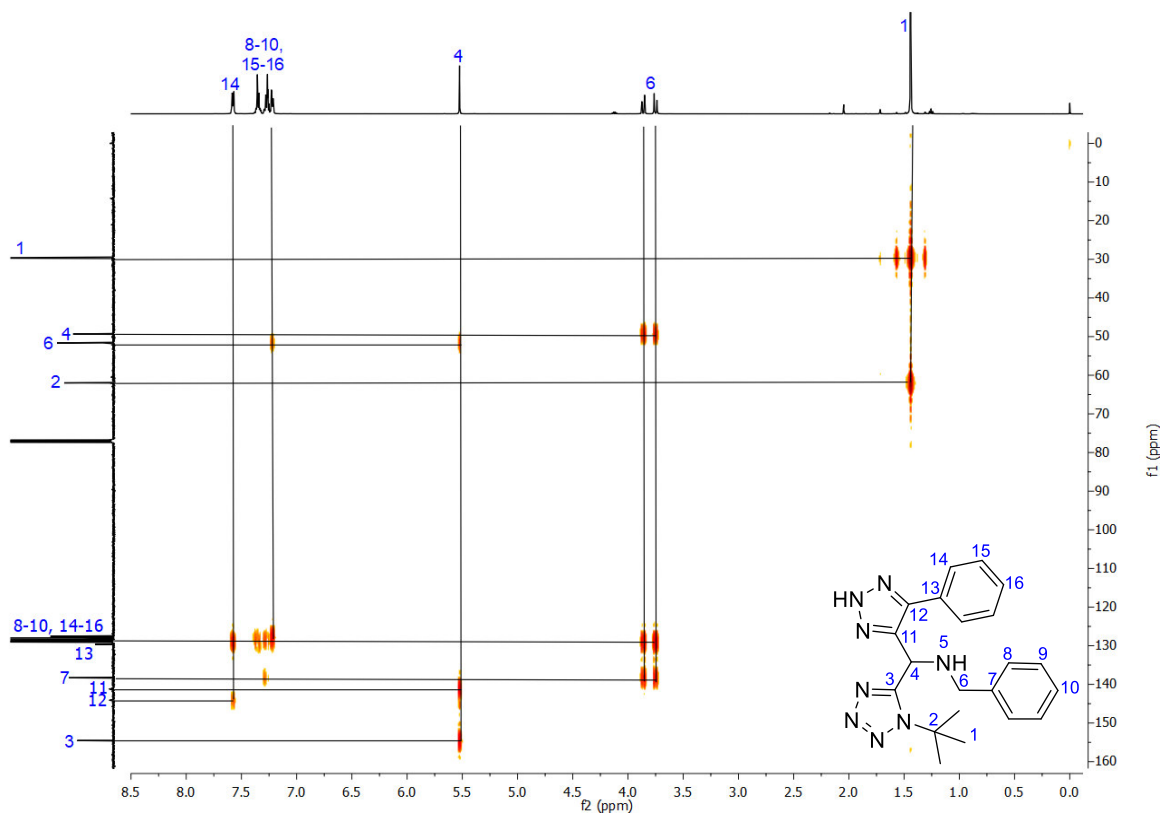
<sup>128</sup> Ghodsinia, S.E.; Akhlaghinia, B. *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 49849-49860.





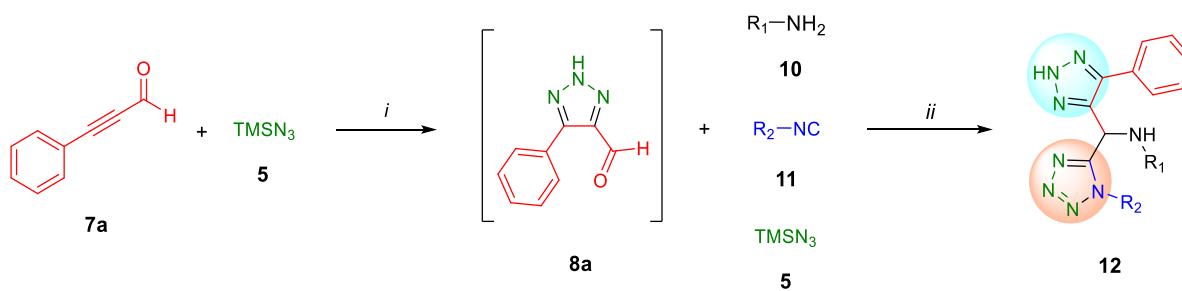
**Figura 20.** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -DEPTQ-135 (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **12a**.

Adicionalmente, el análisis del experimento HMBC (**Figura 21**) permitió discriminar los  $\text{C}_q$  del núcleo NH-1,2,3-triazol. Para la señal con un  $\delta$  de 141.2 ppm se observó únicamente la correlación con el protón del metino, por ello fue asignado al carbono en posición **11**. Por consiguiente, la señal en 144.13 ppm pertenece al carbono **12**, ya que solo posee correlación con los 2 protones aromáticos en posición **14**.

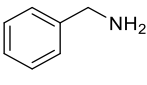

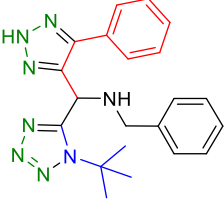
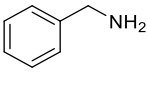
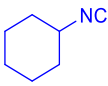
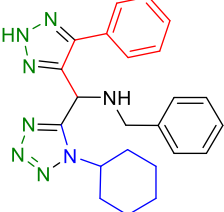
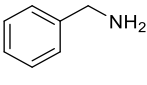
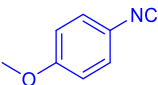
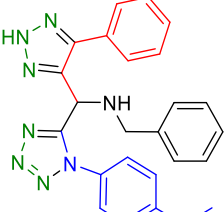
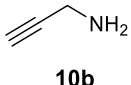

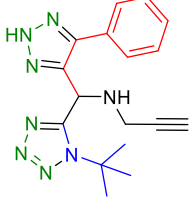
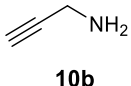
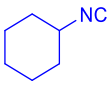
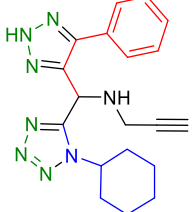


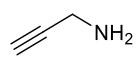
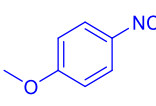
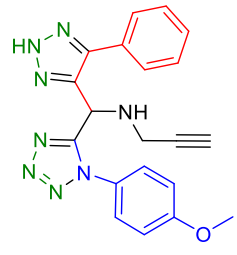
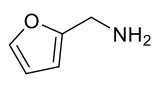

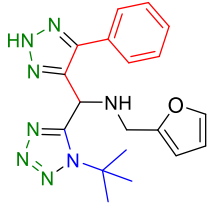
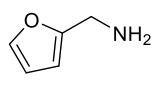
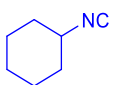
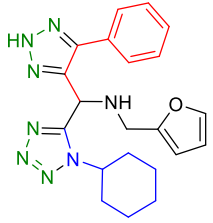
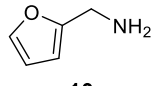
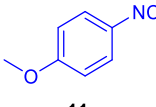
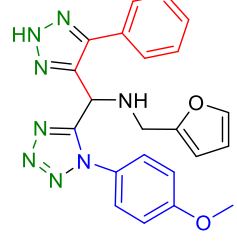
**Figura 21.** Espectro HMBC del producto **12a**.

La secuencia de reacción asistida fue implementada en la preparación de una pequeña serie de derivados (**12**), con rendimientos bajos a moderados (32-59 %), con variación en los componentes amina (**10**) e isonitrilo (**11**) (Tabla 3).



Ejemplo	Amina	Isonitrilo	Producto	%
---------	-------	------------	----------	---

<p><b>1</b></p>	 <p><b>10a</b></p>	 <p><b>11a</b></p>	 <p><b>12a</b></p>	<p>59 %</p>
<p><b>2</b></p>	 <p><b>10a</b></p>	 <p><b>11b</b></p>	 <p><b>12b</b></p>	<p>ND</p>
<p><b>3</b></p>	 <p><b>10a</b></p>	 <p><b>11c</b></p>	 <p><b>12c</b></p>	<p>38 %</p>
<p><b>4</b></p>	 <p><b>10b</b></p>	 <p><b>11a</b></p>	 <p><b>12d</b></p>	<p>54 %</p>
<p><b>5</b></p>	 <p><b>10b</b></p>	 <p><b>11b</b></p>	 <p><b>12e</b></p>	<p>45 %</p>

6	 10b	 11c	 12f	36 %
7	 10c	 11a	 12g	52 %
8	 10c	 11b	 12h	50 %
9	 10c	 11c	 12i	32 %

**Condiciones de reacción:** *i*) EtOH [0.5M], fenil-propargil-aldehído (1.0 equiv.), TMSN<sub>3</sub> (1.2 equiv), t.a., 14 h.  
*ii*) EtOH [0.5M], amina (1.0 equiv.), isonitrilo (1.0 equiv), TMSN<sub>3</sub> (1.0 equiv), FE, t.a., 4 h. N.D. (no determinado).

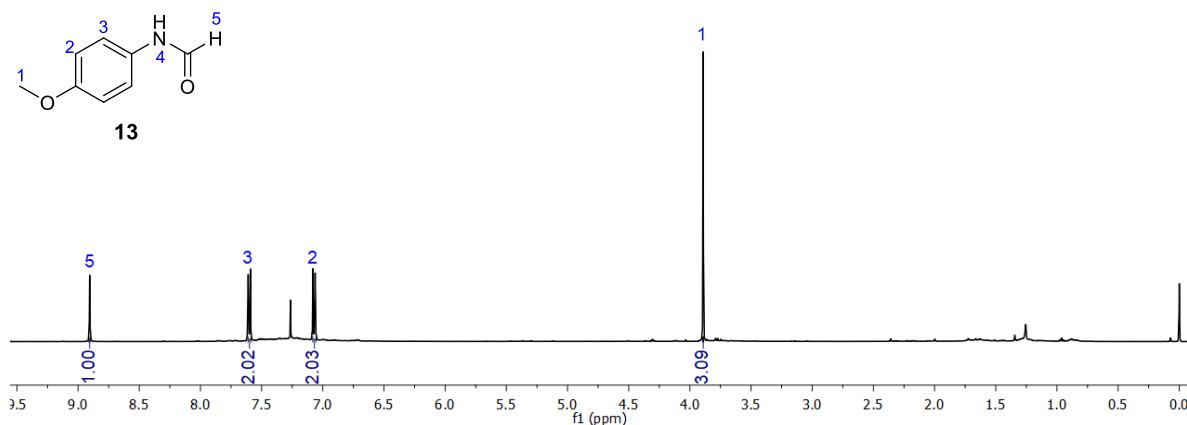
**Tabla 3.** Bis-heterociclos sintetizados 12a-i.

Las aminas empleadas fueron elegidas con la intención de demostrar su importancia en la síntesis orientada a la diversidad (DOS), para demostrar que las reacciones multicomponentes son herramientas eficientes.<sup>129</sup> En los derivados preparados con bencilamina (10a), el segmento bencilíco es capaz de removerse por medio de una

<sup>129</sup> Eckert, H. *Molecules*, **2012**, 17, 1, 1074-1102.

hidrogenólisis, tal y como lo describe Mesenzani y colaboradores.<sup>130</sup> Considerando algunas de nuestras investigaciones en la síntesis de heterociclos a partir de reacciones de post-transformación, los productos con porción terminal alquínico y furfurilo, pueden ser empleados en reacciones de cicloadición de tipo CuAAC<sup>113-c</sup> y de Diels Alder<sup>131</sup> respectivamente, permitiendo la síntesis de nuevos heterociclos.

En los derivados preparados con 4-OMe-fenil isonitrilo (**11c**) los rendimientos disminuyeron considerablemente. Estos resultados se atribuyen a la hidrólisis ácida del isonitrilo. La hidrólisis de estos compuestos es condicionada por la acidez del medio,<sup>132</sup> tomando en cuenta el empleo de TMSN<sub>3</sub> para la producción *in situ* de HN<sub>3</sub> en ambas secuencias de reacción, la acidez generada es capaz de causar la hidrólisis. La formamida **13** generada fue aislada en un 15 % y caracterizada por RMN de <sup>1</sup>H (**Figura 22**). En el caso de los demás isonitrilos (**11**) se presentó hidrólisis, pero en una menor proporción. El rendimiento del derivado **12b** no fue determinado, debido a su nula separación cromatográfica con su respectiva formamida.



**Figura 22.** Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 4-Metoxi-fenil formamida (**13**).

<sup>130</sup> Mesenzani, O.; Massarotti, A.; Giustiniano, M.; Pirali, T.; Bevilacqua, V.; Caldarelli, A.; Canonico, P.; Sorba, G.; Novellino, E.; Genazzani, A.A.; Tron, G.C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, 21, 2, 764-768.

<sup>131</sup> Rentería-Gómez, A.; Islas-Jácome, A.; Cruz-Jiménez, A.E.; Manzano-Velázquez, J.C.; Rojas-Lima, S.; Jiménez-Halla, J.S.C.; Gámez-Montaño, R. *ACS Omega*, **2016**, 1, 5, 943-951.

<sup>132</sup> Sung, K.; Chen, C.-C. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 29, 4845-4848.

### 5.1.3. Mecanismo de reacción

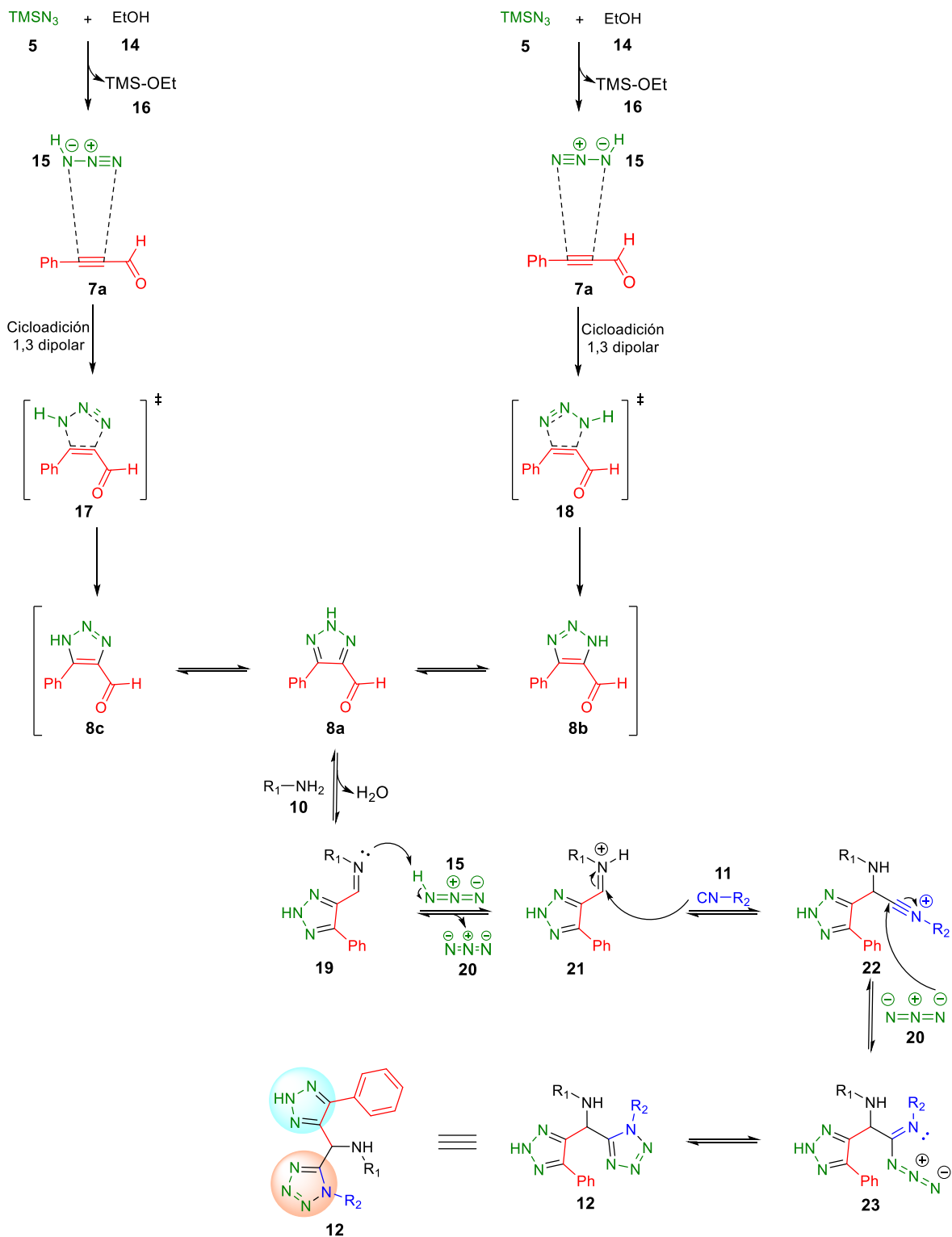
Las secuencias de reacción se encuentran descritas mecanísticamente en el **esquema 43**. La primera secuencia de reacción que comprende la síntesis de los *bis*-heterociclos **12** es la cicloadición 1,3 dipolar. El mecanismo racional para la cicloadición comienza con la reacción entre la TMSN<sub>3</sub> (**5**) y el EtOH (**14**), generando *in situ* el compuesto 1,3 dipolar, el ácido hidrazoico (**15**) y etoxitrimetilsilano (**16**).<sup>133</sup> El HN<sub>3</sub> reacciona como un sistema de 4 electrones  $\pi$  con los 2 electrones  $\pi$  del dipolarófilo (**7a**) por dos posibles vías, mediante un mecanismo concertado se conduce a la formación de los tautómeros 1*H*-1,2,3-triazol (**8b**) y/o 3*H*-1,2,3-triazol (**8c**).<sup>134</sup> La tautomerización deriva en el producto más favorecido, el 2*H* (**8a**).<sup>121</sup>

En la siguiente secuencia, la reacción de Ugi-Azida, el aldehído 2*H*-1,2,3-triazol (**8a**) se condensa con la correspondiente amina (**10**). La imina (**19**) generada es protonada por una molécula de ácido hidrazoico (**15**), conduciendo a la formación del intermediario reactivo ion iminio (**21**), el carbono (C=N) con deficiencia electrónica, es atacado nucleofilicamente por el isonitrilo (**11**), formándose el ion nitrilio (**22**), posteriormente es atacado por el grupo azida (**19**) liberado anteriormente. Por último, el intermediario de tipo azida de acetimidoilo (**23**) sufre una electrociclación 1,5 dipolar, concretándose la síntesis del tetrazol 1,5-disustituido.<sup>135</sup>

<sup>133</sup> a) Gutmann, B.; Obermayer, D.; Roduit, J.-P.; Roberge, D.M.; Kaple, C.O. *J. Flow Chem.*, **2012**, 1, 8–19. b) Kazemizadeh, A.R.; Hajaliakbari, N.; Hajian, R.; Sjakari, N.; Ramazani, A. *Helv. Chim. Acta*, **2012**, 95, 594-597.

<sup>134</sup> a) Breugst, M.; Reissig, H.-U. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, 59, 30, 12293-12307. b) Chen, X.-F., Yang, K.; Han, K.-L. *Chin. J. Chem. Phys.*, **2009**, 22, 2, 143-148. c) Freindorf, M.; Sexton, T.; Kraka, E.; Cremer, D. *Theor. Chem. Acc.*, **2014**, 133, 1423.

<sup>135</sup> a) Medda, F.; Martinez-Ariza, G.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.*, **2015**, 56, 38, 5295-5298. b) Abdelraheem, E.M.M.; Goodwin, I.; Shaabani, S.; de Haan, M.P.; Kurpiewska, K.; Kalinowska-Tłuścik, J.; Dömling, A. *Chem. Commun.*, **2020**, 56, 1799-1802.



**Esquema 43.** Mecanismo de reacción para la síntesis de *bis*-heterociclos de tipo (tetrazol-5-il)-(5-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metanamina (**12**).

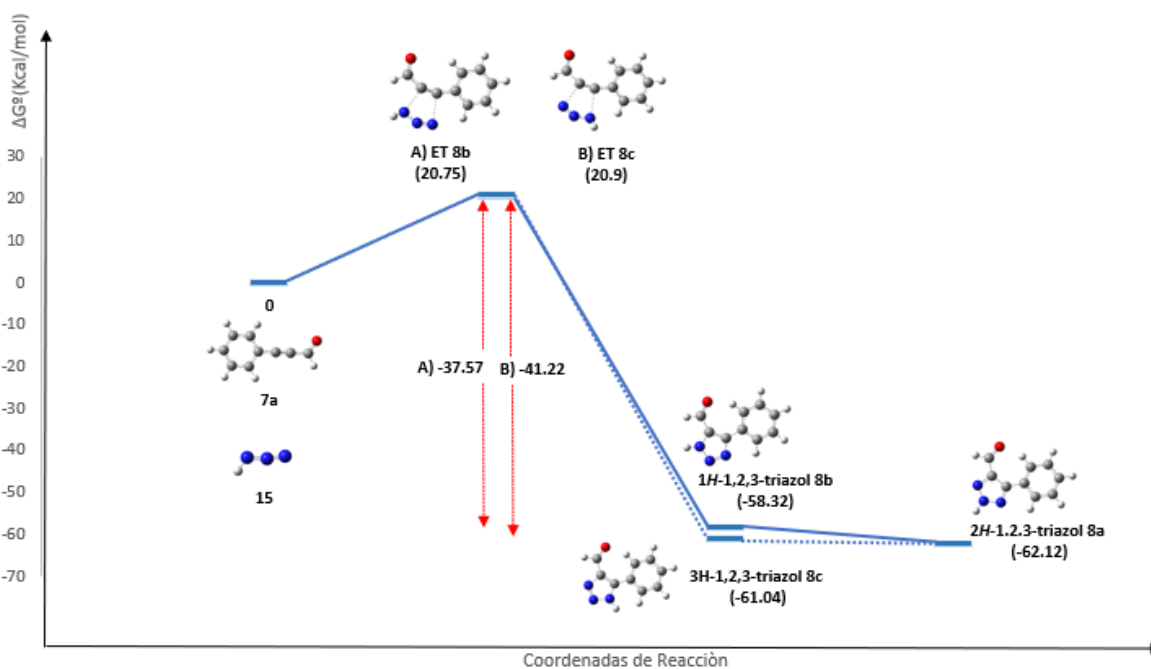
## 6. CONCLUSIONES

- La estrategia sintética cicloadición 1,3 dipolar/RMC-I permite la síntesis de *bis*-heterociclos de tipo (tetrazol-5-il)-(5-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metanamina en un proceso *one pot*.
- Se desarrollo una metodología para la síntesis del núcleo NH-1,2,3-triazol empleando empleando 2 propinales y TMSN<sub>3</sub> bajo condiciones amigables con el medio ambiente.
- El empleo del NH-1,2,3-triazol-4-carbaldehído 5-sustituido no se ha reportado en reacciones de Ugi-Azida, por lo que el presente trabajo brinda conocimiento del potencial sintético y de innovación en el área de multicomponentes.
- La estrategia sintética es relevante con el desarrollo de metodologías amigables con el medio ambiente en síntesis orgánica.
- El presente trabajo brinda dos contribuciones importantes, en el área de síntesis orgánica y química medicinal, se trabaja en la síntesis en una etapa de reacción y los compuestos poseen dos estructuras privilegiadas, NH-1,2,3-triazol 4,5-disustituido y el tetrazol 1,5-disustituido.
- El medio ácido generado produce hidrólisis de los isonitrilos, siendo el 4-Metoxifenil isonitrilo el más afectado.



## 7. ANEXO

Durante el desarrollo del presente trabajo se realizó un estudio computacional (**Figura 23**) como proyecto final de la materia Diseño Computacional Asistido por Computadora de la reacción de cicloadición 1,3 dipolar, con la finalidad de conocer los estados de transición (ET) involucrados y el perfil energético de la reacción. Todos los cálculos DFT realizados usando el paquete Gaussian09.<sup>136</sup> La optimización en la geometría de todas las estructuras (reactivos, intermediarios y productos) y los cálculos de frecuencia se realizaron empleando el funcional de la densidad B3LYP con conjunto base 3-21\*G en fase gas. Estos cálculos de frecuencia nos permiten calcular la energía de punto cero y los términos térmicos para expresar los valores como energías libres de Gibbs a 298 K.



**Figura 23.** Perfil de energía de reacción de cicloadición 1,3 dipolar del fenil-propargil-aldehído usando DFT en el nivel de teoría B3LYP/3-21\*G.

<sup>136</sup> Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery Jr., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voith, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian 09 Rev. C.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2010.

## 8. PARTE EXPERIMENTAL

### 8.1. Información general

El material de vidrio empleado fue secado en una estufa a 100°C antes de su utilización.

Los reactivos empleados fueron grado reactivo de marca Sigma-Aldrich, se utilizaron sin purificación adicional.

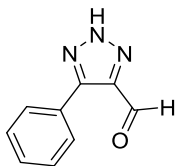
El monitoreo de las reacciones se realizó por cromatografía en capa fina (CCF) utilizando placas de silica-gel soportado en aluminio con indicador de fluorescencia (F254), empleando una lámpara UV de doble banda 254/365 nm (Spectroline CM-10 de 365 y 254 nm) y/o yodo como agentes reveladores.

Las purificaciones se realizaron por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 (0.040-0.063 mm/230-400 mesh ASTM) como fase estacionaria. Como fase móvil se emplearon mezclas con diferentes proporciones de hexano/acetato de etilo (Hex:AcOEt). Los disolventes se secaron y purificaron de acuerdo con las técnicas descritas en la literatura.

Los experimentos de HRMS se realizaron en un equipo espectrómetro marca Bruker Daltonics Maxis Impact ESI-qTOF MS. Las muestras de HRMS fueron ionizadas usando modo ESI+ y adquiridas por el método TOF.

Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  fueron determinados en dos espectrómetros, uno marca Bruker modelo AMX (Avance III) de 500 y 125 MHz y otro marca Varian Mercury Plus de 400 y 100 MHz. Los disolventes utilizados fueron  $\text{CDCl}_3$  y  $\text{CD}_3\text{OD}$ . Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se reportan en partes por millón (ppm) a campo bajo con respecto a la referencia interna de tetrametilsilano (TMS). Las constantes de acoplamiento ( $J$ ) se reportan en Hertz (Hz). La multiplicidad de las señales se expresan como (**s**), para una señal simple; (**d**), para una señal doble; (**dd**), para una señal doble de dobles; (**t**), para una señal triple y (**m**), para señal múltiple. La asignación se realizó con base en estudios HMBC y DEPTQ-135.

## 8.2. Método de síntesis de 5-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído (8a)



En un tubo de microondas equipado con una barra de agitación magnética se adicionaron 15.04  $\mu\text{L}$  (0.123 mmol) de fenil-propargil-aldehído, 0.24 mL de EtOH [0.5 M] y 19.51  $\mu\text{L}$  (0.147 mmol) de TMSN<sub>3</sub>. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por una noche (overnight). El disolvente fue removido bajo presión reducida, el sólido resultante fue lavado con cloroformo y secado nuevamente bajo presión reducida, obteniéndose un sólido de ligero color amarillo (62 %). <sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  184.23, 129.83, 128.44, 128.38, 128.24, 128.09, 127.63. HRMS (ESI+) m/z calculado para C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O. [M+H]<sup>+</sup> 174.0661, encontrada 174.0665.

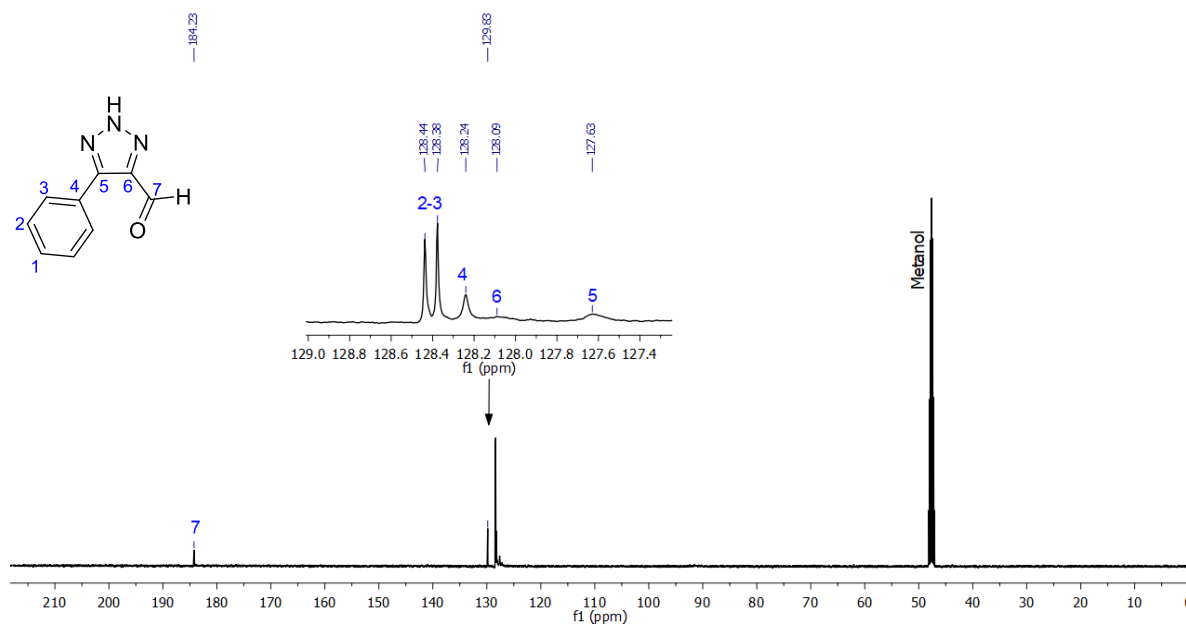
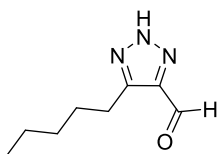


Figura 24. Espectro de <sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD) del compuesto 8a.

## 8.3. Método de síntesis de 5-pentil-2H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído (8d)



En un tubo de microondas equipado con una barra de agitación magnética se adicionaron 35.07  $\mu\text{L}$  (0.246 mmol) de pentil-propargil-aldehído, 0.49 mL de EtOH [0.5 M] y 39.02  $\mu\text{L}$  (0.294 mmol) de TMSN<sub>3</sub>. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por una noche (overnight). El disolvente fue removido bajo presión reducida, el crudo fue purificado por cromatografía flash empleando un gradiente de disolventes, hasta una proporción de

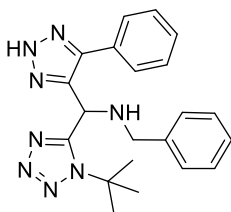
Hexano:AcOEt (8:2) , obteniéndose un semisólido de ligero color amarillo (65 %). HRMS (ESI+) m/z calculado para C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O. [M+H]<sup>+</sup> 168.1131, encontrada 168.1134.

#### 8.4. Método de síntesis de (tetrazol-5-il)-(5-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-metanamina (12)

##### 8.4.1. Procedimiento general

En un tubo de microondas equipado con una barra de agitación magnética se adicionó 1 Eq de fenil-propargil-aldehído, un volumen de EtOH [0.5 M] y posteriormente se agregó 1 Eq de TMSN<sub>3</sub>. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por una noche (overnight). Transcurrido el tiempo de reacción, se añadió 1 Eq de la correspondiente amina, la mezcla se agitó por 20 min a temperatura ambiente, posteriormente se adicionó 1 Eq del correspondiente isonitrilo y 1 Eq de TMSN<sub>3</sub>, la mezcla de reacción fue sometida a una FENC por 4 h a temperatura ambiente. Al finalizar el tiempo de reacción, el disolvente fue removido bajo presión reducida, el producto fue purificado por cromatografía flash empleando diferentes proporciones de Hex:AcOEt.

##### 9.4.1.1. N-benzil-1-(1-(ter-butil)-1H-tetrazol-5-il)-1-(5-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-metanamina (12a)



De acuerdo con el procedimiento general se emplearon 30.08  $\mu$ L (0.246 mmol) de fenil-propargil-aldehído, 0.49 mL de EtOH, 39.02  $\mu$ L (0.294 mmol) de TMSN<sub>3</sub>, 26.86  $\mu$ L (0.246 mmol) de benzilamina, 27.82  $\mu$ L (0.246 mmol) de *ter*-butil isonitrilo y 32.64  $\mu$ L (0.246 mmol) de TMSN<sub>3</sub>.

El producto fue purificado por cromatografía flash empleando un gradiente de disolventes, hasta una proporción de Hexano:AcOEt (6:4), obteniéndose un sólido de color amarillo (59 %). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.58 (m, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.27 (m, 3H), 7.21 (m, 3H), 5.53 (s, 1H), 3.86 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.75 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H). <sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  154.55, 144.12, 141.20, 138.30, 129.62, 129.91, 128.85, 128.80, 128.43, 128.01, 127.55, 61.98, 51.63, 49.33, 29.60. HRMS (ESI+) m/z calculado para C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O. [M+H]<sup>+</sup> 174.0661, encontrada 174.0665.

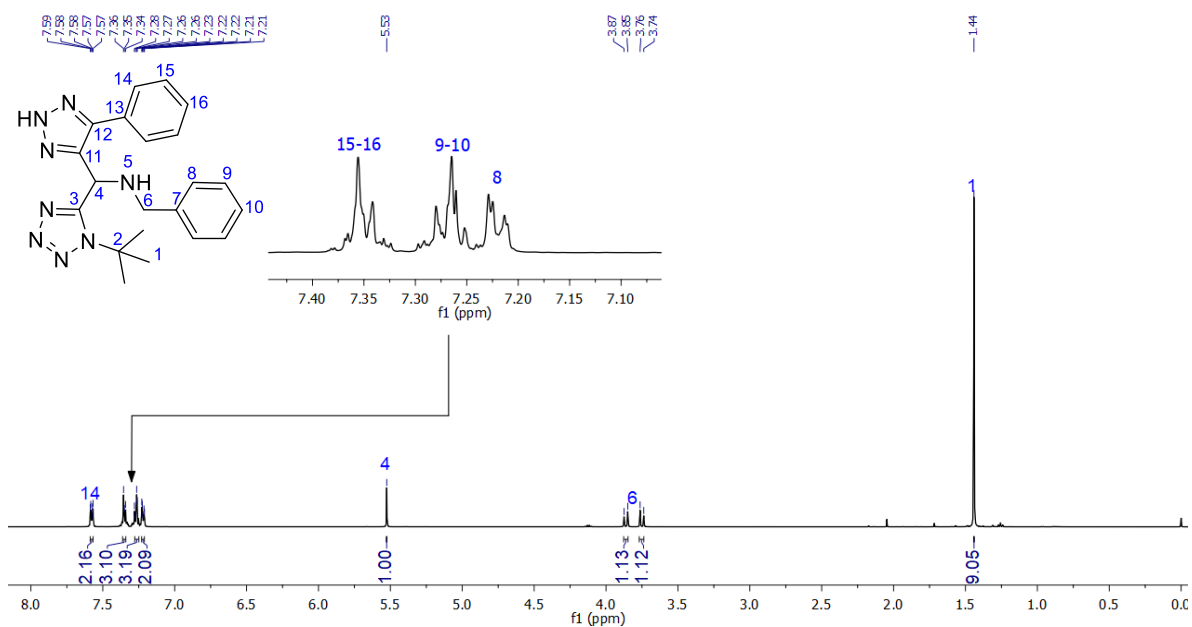


Figura 25. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **12a**.

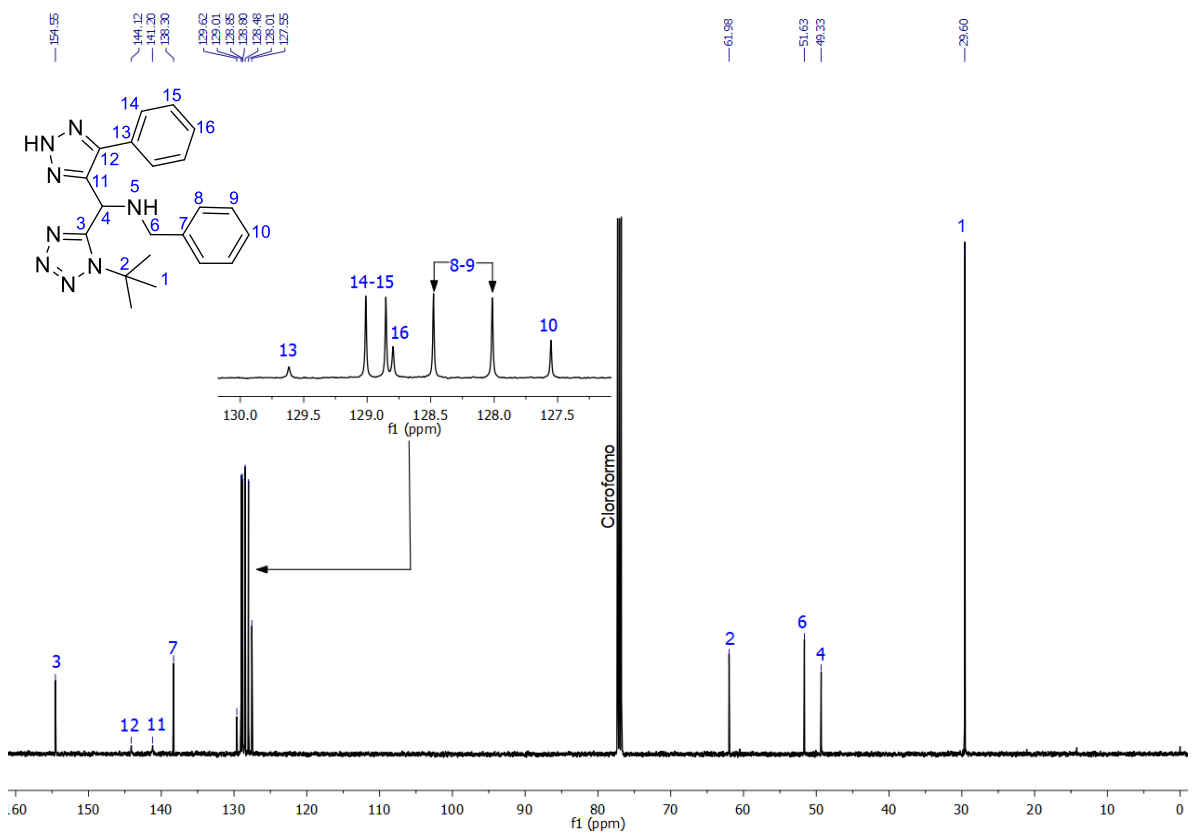


Figura 26. Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **12a**.

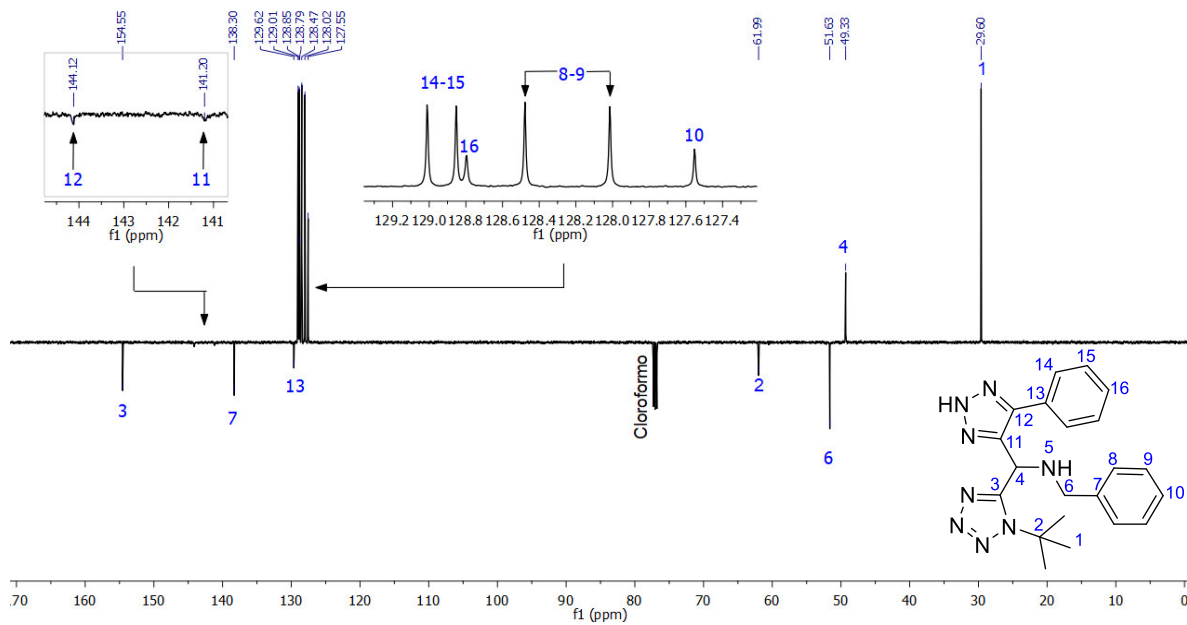


Figura 27. Espectro de  $^{13}\text{C}$  DEPTQ-135 (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **12a**.

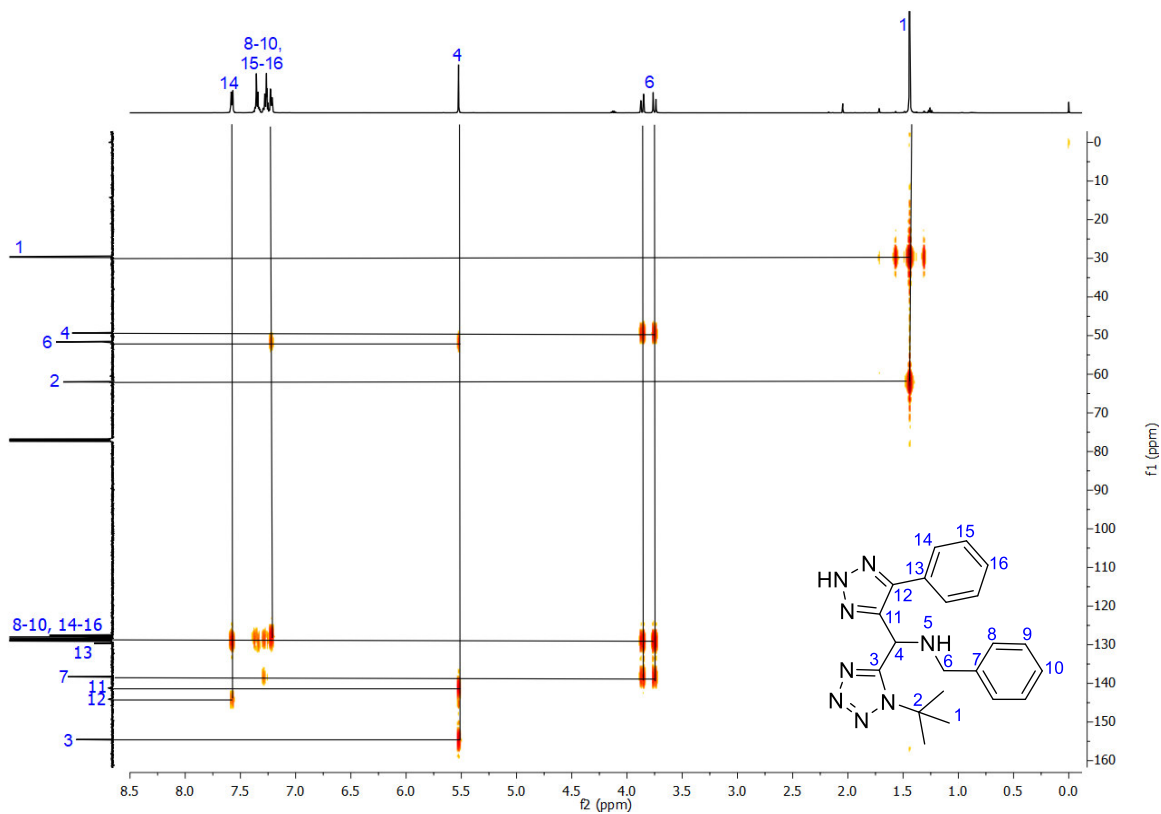
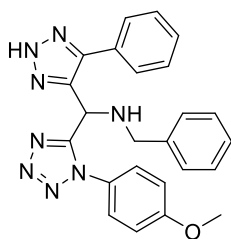


Figura 28. Experimento HMBC del compuesto **12a**.

#### 8.4.1.2. N-benzil-1-(1-(4-metoxifenil)-1H-tetrazol-5-il)-1-(5-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-metanamina (12c)



De acuerdo con el procedimiento general se emplearon 36.69  $\mu\text{L}$  (0.3 mmol) de fenil-propargil-aldehído, 0.6 mL de EtOH, 47.78  $\mu\text{L}$  (0.36 mmol) de  $\text{TMSN}_3$ , 32.77  $\mu\text{L}$  (0.3 mmol) de bencilamina, 39 mg (0.3 mmol) de 4-metoxi-fenil isonitrilo y 39.81  $\mu\text{L}$  (0.3 mmol) de  $\text{TMSN}_3$ . El producto fue purificado por cromatografía flash empleando un gradiente de disolventes, hasta una proporción de Hexano:AcOEt (6:4), obteniéndose un sólido de color amarillo (38 %).  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.22 (m, 7H), 7.09 (m, 3H), 6.97 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 6.69 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 5.34 (s, 1H), 3.79 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 3.77 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.83, 155.23, 138.10, 129.12, 128.75, 128.66, 128.57, 128.44, 127.78, 127.41, 126.28, 125.56, 114.60, 55.55, 51.23, 47.02.

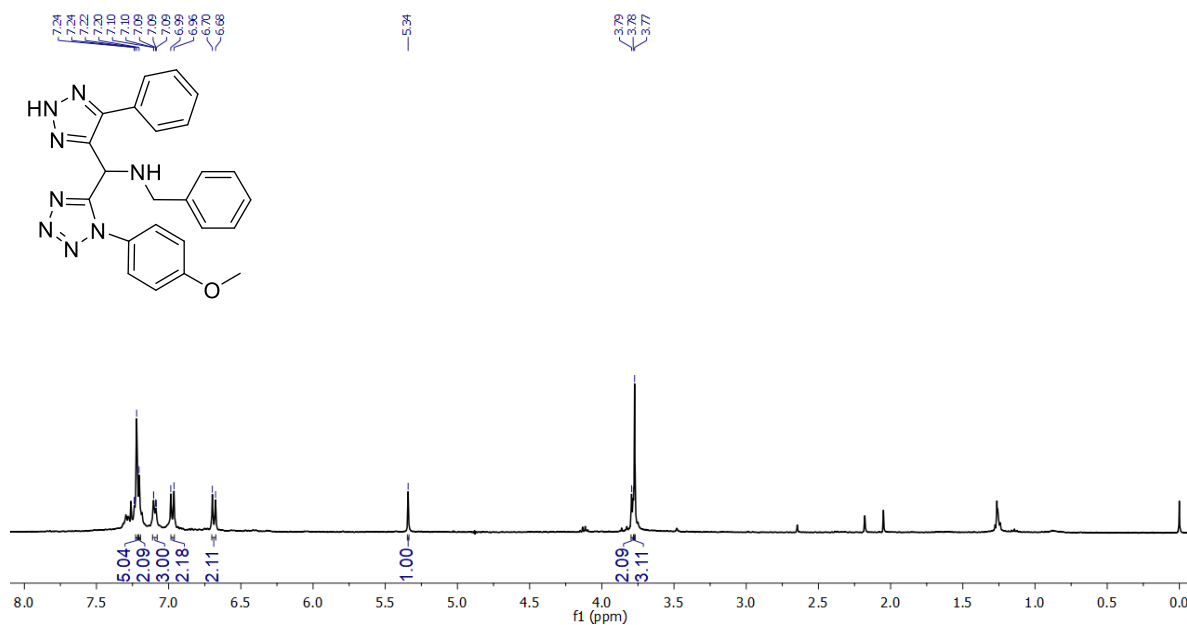


Figura 29. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **12c**.

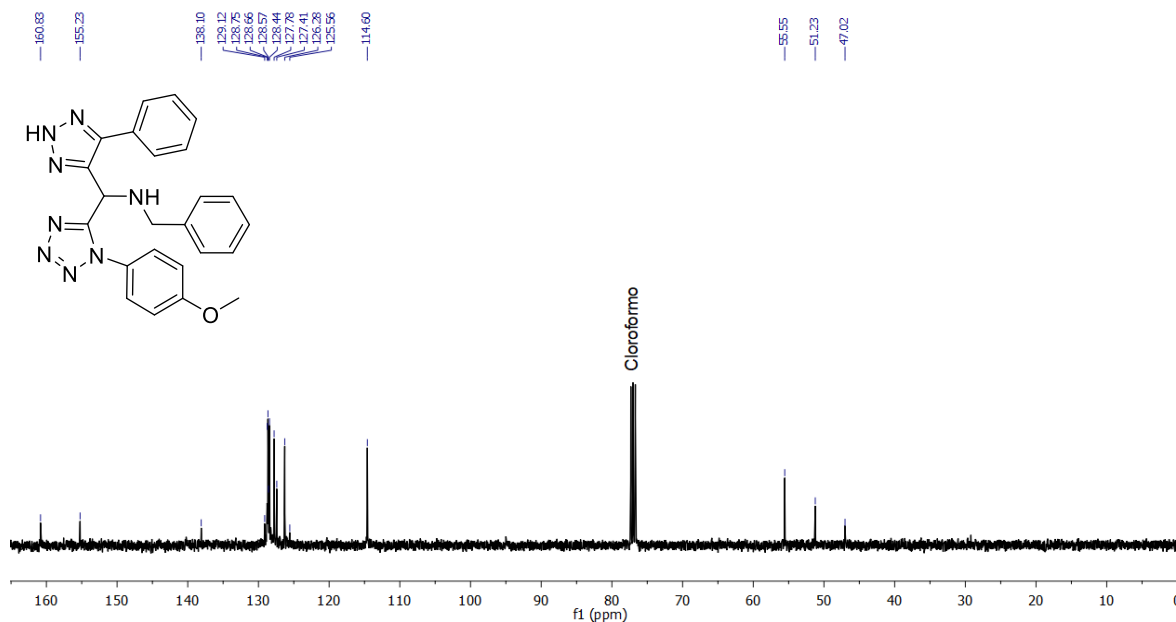
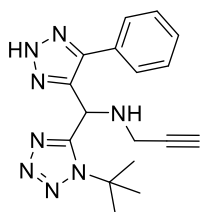


Figura 30. Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **12c**.

#### 8.4.1.3. N-((1-(ter-butil)-1H-tetrazol-5-il) (5-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metil)prop-2-in-1-amina (**12d**)



De acuerdo con el procedimiento general se emplearon 30.57  $\mu\text{L}$  (0.25 mmol) de fenil-propargil-aldehído, 0.5 mL de EtOH, 39.81  $\mu\text{L}$  (0.3 mmol) de  $\text{TMSN}_3$ , 16.01  $\mu\text{L}$  (0.25 mmol) de propargilamina, 28.27  $\mu\text{L}$  (0.25 mmol) de *ter*-butil isonitrilo y 33.18  $\mu\text{L}$  (0.3 mmol) de  $\text{TMSN}_3$ . El producto fue

purificado por cromatografía flash empleando un gradiente de disolventes, hasta una proporción de Hexano:AcOEt (6:4), obteniéndose un sólido de color de color amarillo (54 %).  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.83 (m, 2H), 7.43 (m, 3H), 5.95 (s, 1H), 3.64 (dd,  $J = 16.9, 2.4$  Hz, 1H), 3.48 (dd,  $J = 16.9, 2.3$  Hz, 1H), 2.26 (m,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 1.51 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 153.99, 140.69, 129.32, 128.89, 128.80, 128.18, 80.42, 73.05, 61.88, 48.38, 36.23, 29.63.



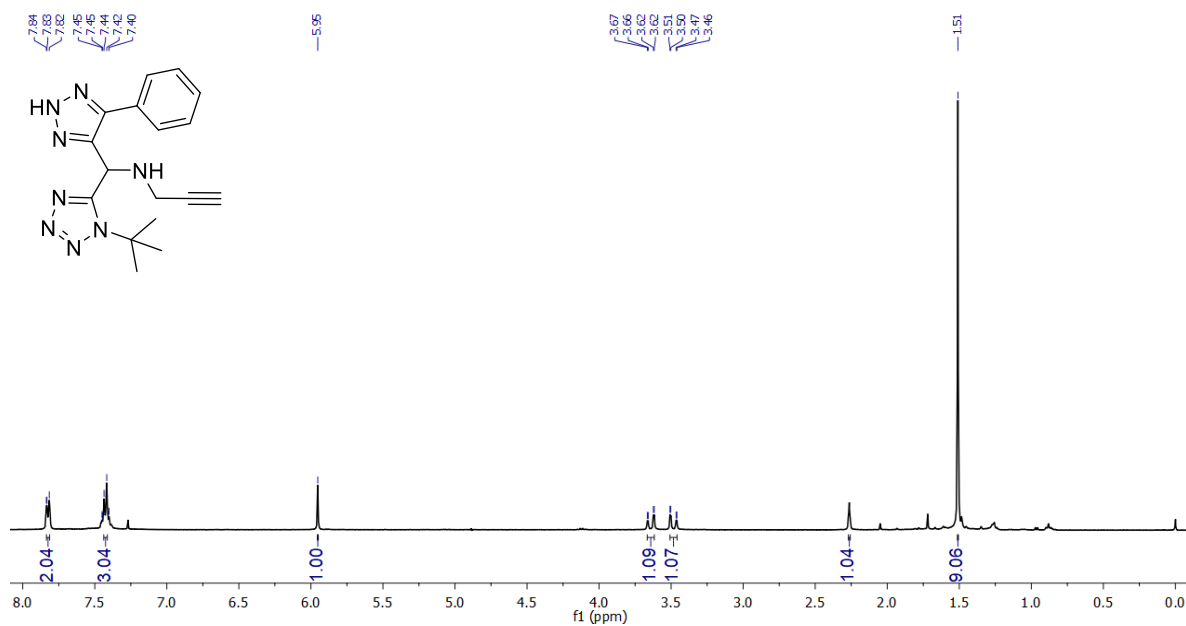


Figura 31. Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto 12d.

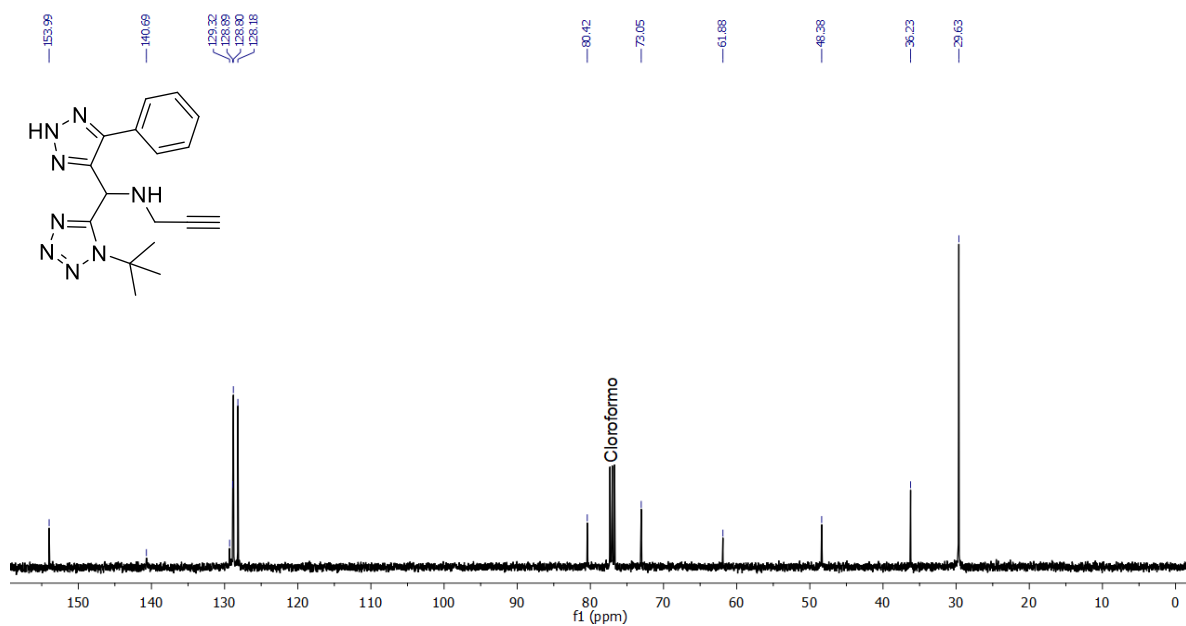
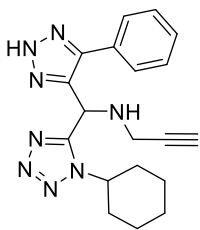


Figura 32. Espectro de <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto 12d.

#### 8.4.1.4. N-((1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il) (5-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metil)prop-2-in-1-amine (12e)



De acuerdo con el procedimiento general se emplearon 18.34  $\mu\text{L}$  (0.15 mmol) de fenil-propargil-aldehído, 0.6 mL de EtOH, 23.89  $\mu\text{L}$  (0.36 mmol) de TMSN<sub>3</sub>, 9.6  $\mu\text{L}$  (0.15 mmol) de propargilamina, 18.65  $\mu\text{L}$  (0.15 mmol) de ciclohexil isonitrilo y 19.9  $\mu\text{L}$  (0.15 mmol) de TMSN<sub>3</sub>. El producto fue purificado por cromatografía flash empleando un gradiente de disolventes, hasta una proporción de Hexano:AcOEt (6:4), obteniéndose un sólido de color amarillo (45 %). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.62 (m, 2H), 7.41 (m, 3H), 5.89 (s, 1H), 4.52 (m, 1H), 3.48 (t, *J* = 2.1, 2H), 2.24 (t, *J* = 2.4, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.86 (m, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.26 (m, 3H). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 153.31, 139.64, 129.03, 128.93, 128.11, 80.30, 72.91, 58.36, 47.37, 36.30, 32.82, 32.58, 25.19, 24.78.

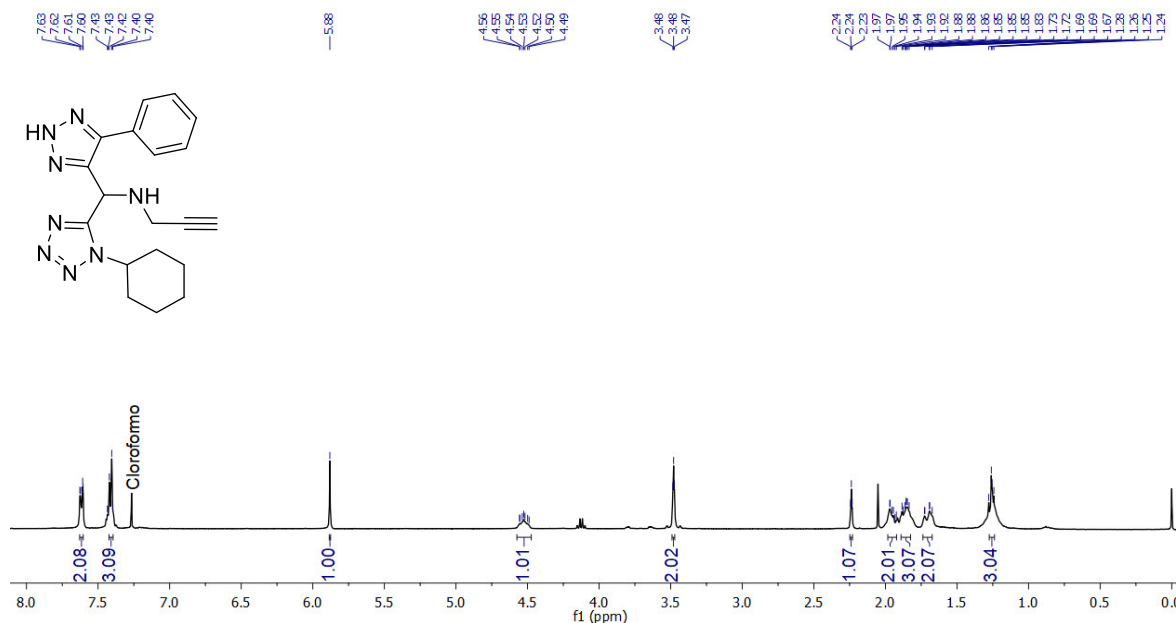


Figura 33. Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto 12e.

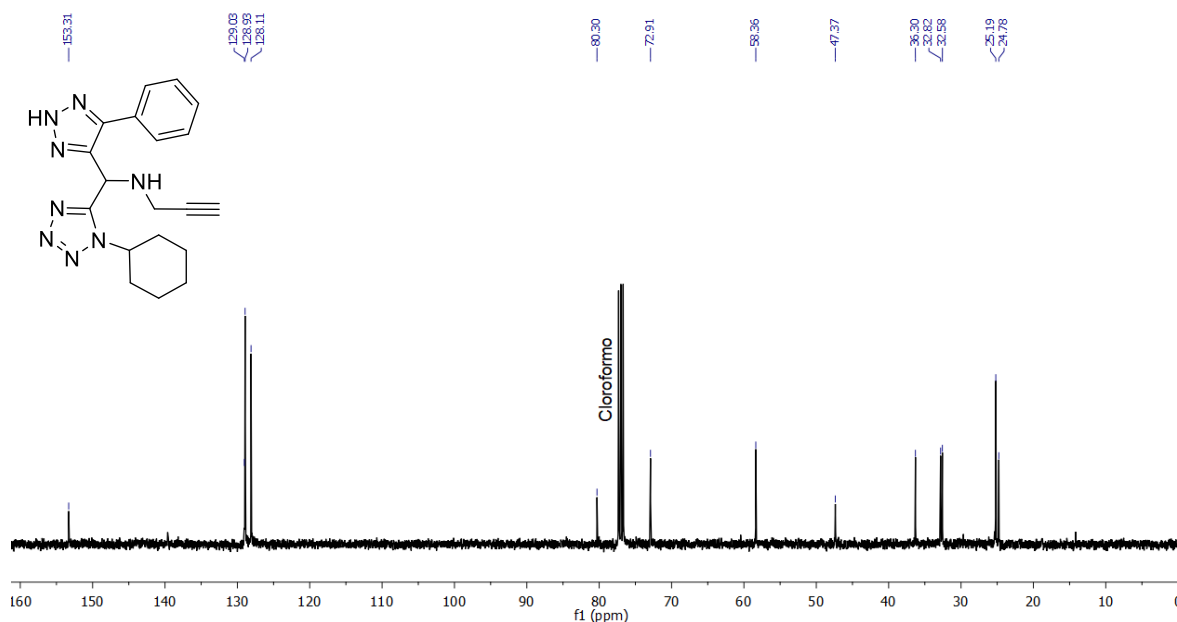
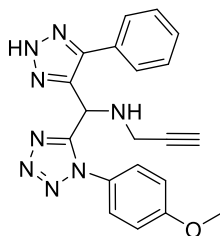


Figura 34. Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **12e**.

#### 8.4.1.5. N-((1-(4-metoxifenil)-1H-tetrazol-5-il)(5-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metil)prop-2-in-1 amina (**12f**)



De acuerdo con el procedimiento general se emplearon 36.69  $\mu\text{L}$  (0.3 mmol) de fenil-propargil-aldehído, 0.6 mL de EtOH, 47.78  $\mu\text{L}$  (0.36 mmol) de  $\text{TMSN}_3$ , 19.21 (0.3 mmol) de propargilamina, 39 mg (0.3 mmol) de 4-metoxi-fenil isonitrilo y 39.81  $\mu\text{L}$  (0.3 mmol) de  $\text{TMSN}_3$ . El producto fue purificado por cromatografía empleando un gradiente de disolventes, hasta una proporción de Hexano:AcOEt (5:4), obteniéndose un sólido de color café amarillento (36 %).  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.47 (m, 2H), 7.33 (m, 3H), 7.12 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.78 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 5.75 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.57 (s, 2H). 2.13 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.87, 154.68, 128.88, 128.73, 128.62, 127.88, 126.42, 125.52, 114.53, 80.07, 72.84, 55.50, 47.05, 36.16.

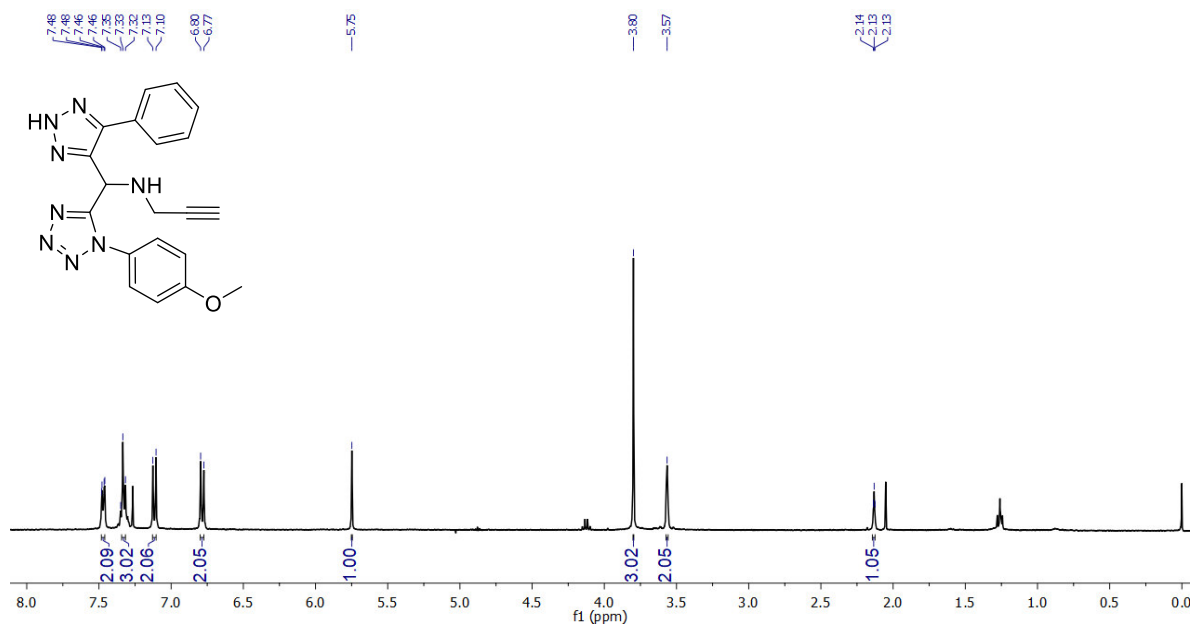


Figura 35. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 12f.

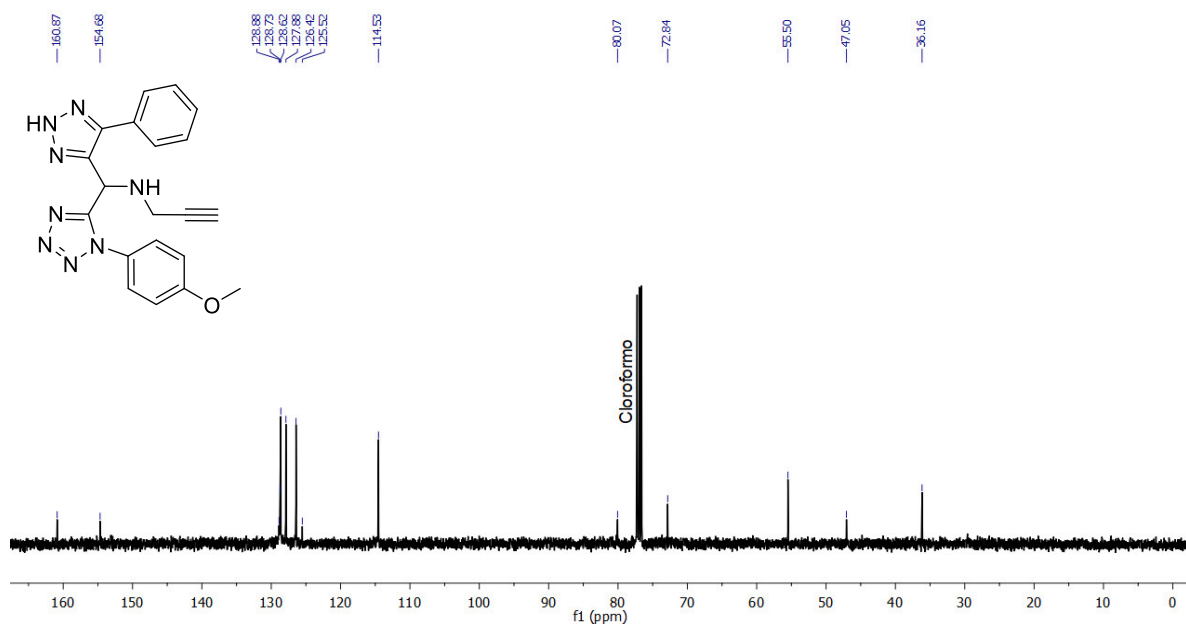
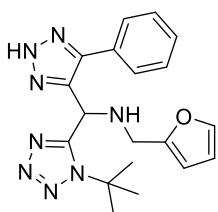


Figura 36. Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 12f.

#### 8.4.1.6. 1-(1-(*ter*-butil)-1H-tetrazol-5-il)-N-(furan-2-il-metil)-1-(5-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-metanamina (12g)



De acuerdo con el procedimiento general se emplearon 18.34  $\mu\text{L}$  (0.15 mmol) de fenil-propargil-aldehído, 0.3 mL de EtOH, 23.89  $\mu\text{L}$  (0.18 mmol) de  $\text{TMSN}_3$ , 9.60  $\mu\text{L}$  (0.15 mmol) de furfurilamina, 16.96  $\mu\text{L}$  (0.15 mmol) de *ter*-butil isonitrilo y 19.90  $\mu\text{L}$  (0.15 mmol) de  $\text{TMSN}_3$ . El producto fue purificado por cromatografía flash empleando un gradiente de disolventes, hasta una proporción de Hexano:AcOEt (6:4), obteniéndose un sólido de color café amarillento (52 %).  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.65 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.44 (m, 3H), 6.37 (m, 1H), 6.19 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 3.98 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H), 3.83 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 1.38 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  155.76, 153.74, 143.87, 130.13, 130.01, 129.03, 111.46, 109.78, 63.36, 50.20, 44.27, 29.69.

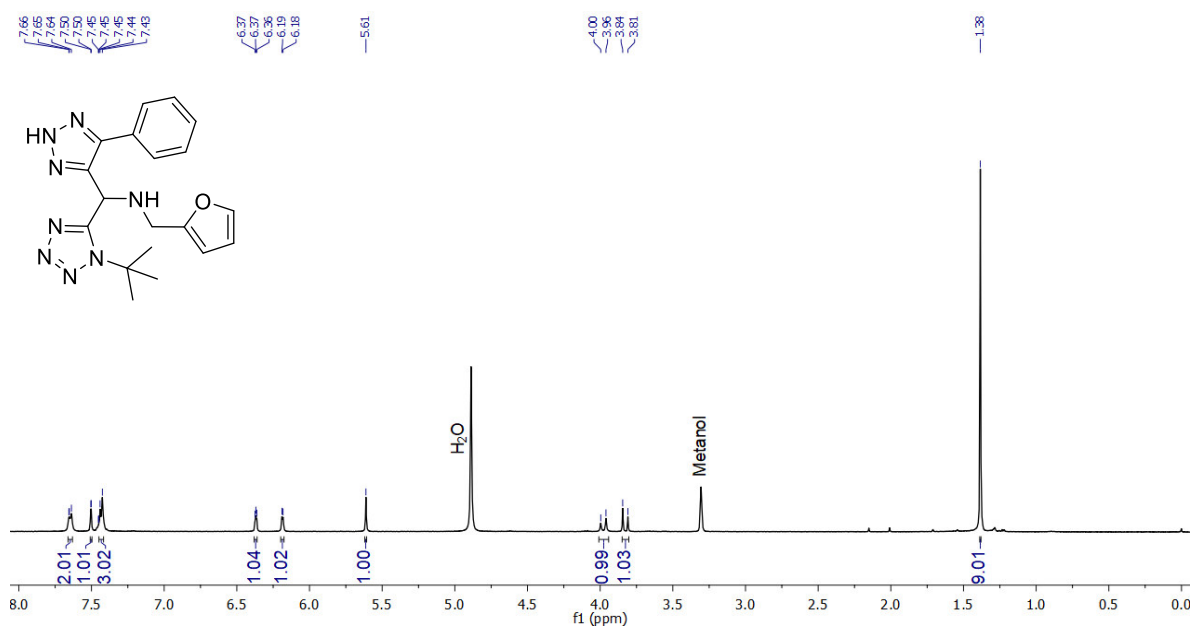


Figura 37. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) del compuesto 12g.

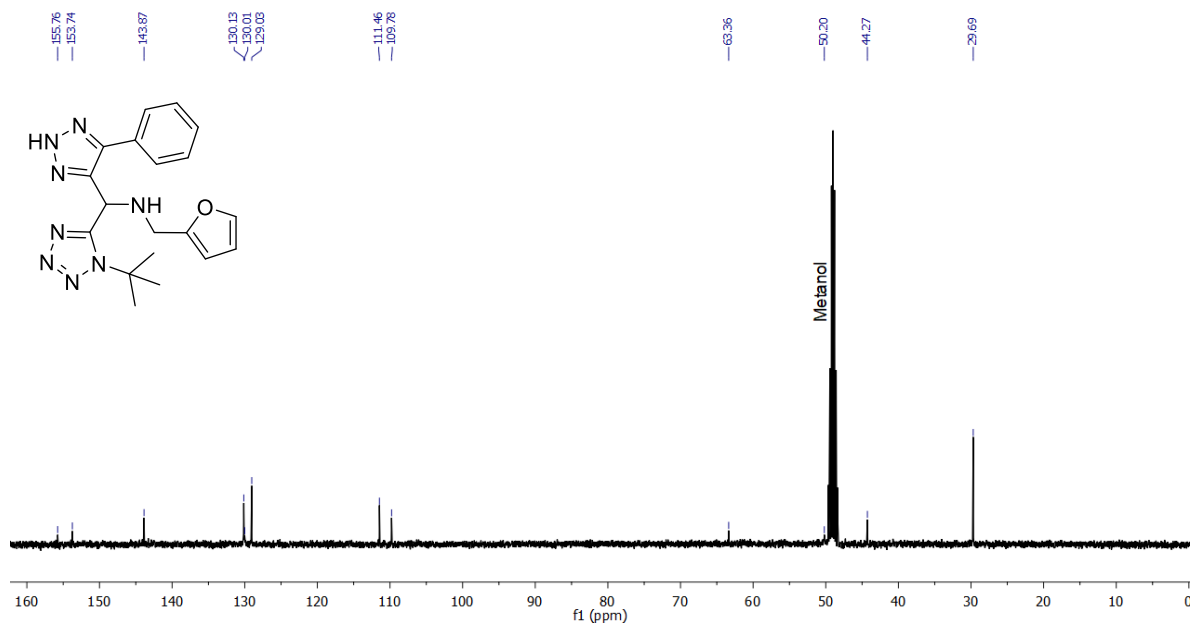
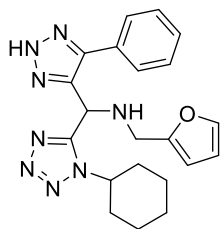


Figura 38. Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) del compuesto **12g**.

#### 8.4.1.7. 1-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-yl)-N-(furan-2-yl-metil)-1-(5-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-yl)-methanamine (**12h**)



De acuerdo con el procedimiento general se emplearon 24.46  $\mu\text{L}$  (0.2 mmol) de fenil-propargil-aldehído, 0.4 mL de EtOH, 31.85  $\mu\text{L}$  (0.24 mmol) de  $\text{TMSN}_3$ , 17.67  $\mu\text{L}$  (0.2 mmol) de furfurilamina, 24.86  $\mu\text{L}$  (0.2 mmol) de ciclohexil isonitrilo y 26.54  $\mu\text{L}$  (0.2 mmol) de  $\text{TMSN}_3$ . El producto fue purificado por cromatografía flash empleando un gradiente de disolventes, hasta una proporción de Hexano:AcOEt (6:4), obteniéndose un sólido de color café claro (50 %).  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.52 (dd,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.44 (m, 3H), 6.32 (dd,  $J = 3.0, 2.0$  Hz, 1H), 6.11 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.83 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H), 3.77 (d,  $J = 14.6$  Hz, 1H), 1.83 (m, 5H), 1.68 (m, 2H), 1.25 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  155.17, 153.67, 143.72, 130.45, 130.14, 130.10, 129.16, 111.37, 109.53, 59.62, 44.39, 33.86, 33.70, 26.30, 26.25, 26.00, 25.93.

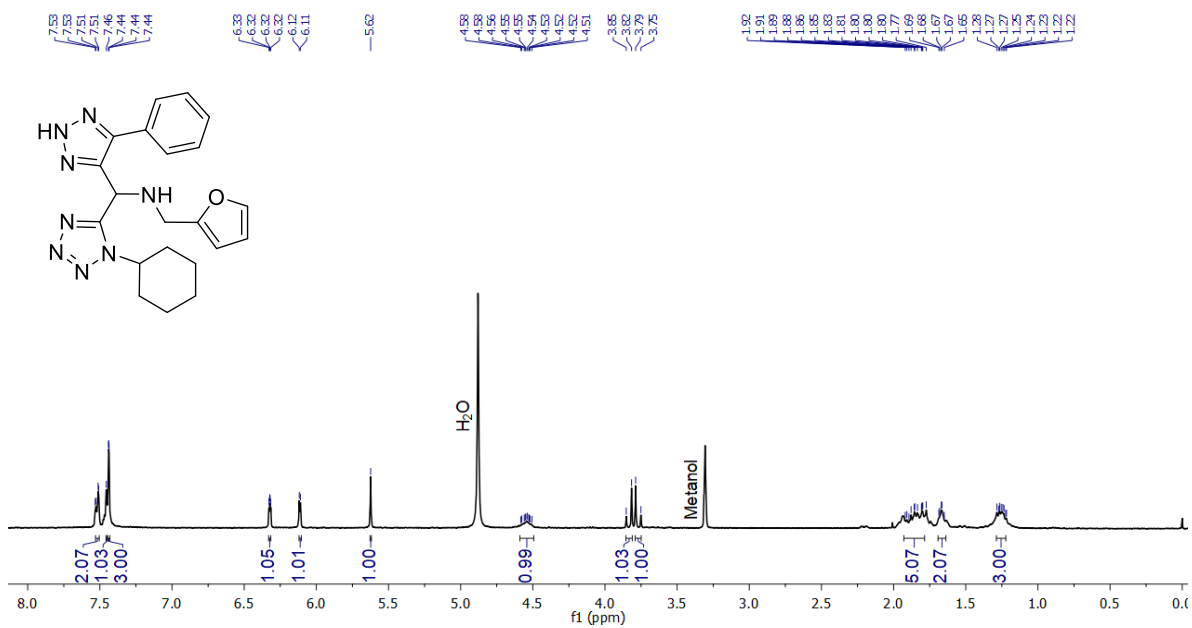


Figura 39. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) del compuesto 12h.

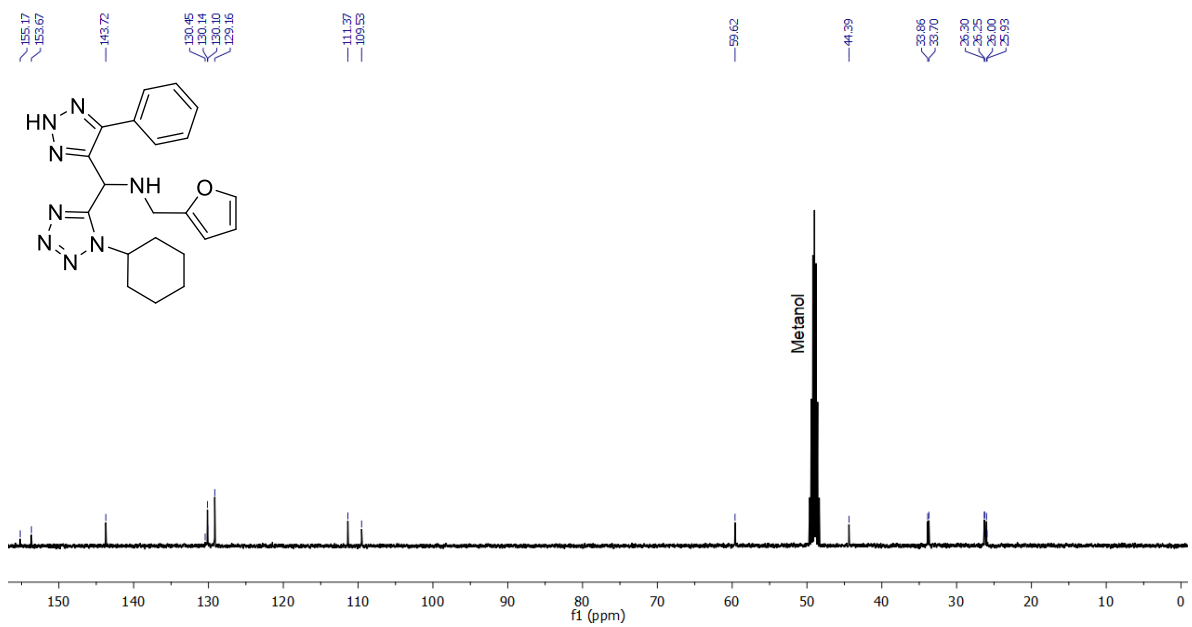
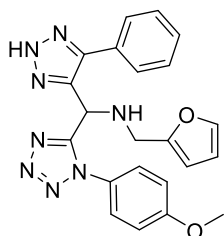


Figura 40. Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) del compuesto 12h.

#### 8.4.1.8. N-(furan-2-il-metil)-1-(1-(4-metoxi-fenil)-1H-tetrazol-5-il)-1-(5-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-metanamina (12i)



De acuerdo con el procedimiento general se emplearon 36.69  $\mu\text{L}$  (0.3 mmol) de fenil-propargil-aldehído, 0.6 mL de EtOH, 47.78  $\mu\text{L}$  (0.36 mmol) de  $\text{TMSN}_3$ , 26.51  $\mu\text{L}$  (0.3 mmol) de furfurilamina, 0.039 g (0.3 mmol) de 4-metoxil isonitrilo y 39.81  $\mu\text{L}$  (0.3 mmol) de  $\text{TMSN}_3$ . El producto fue purificado por cromatografía flash empleando un gradiente de disolventes, hasta una proporción de Hexano:AcOEt (5:4), obteniéndose un sólido de color café claro (32 %).  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.33 (m, 1H), 7.26 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.21 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.12 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 6.85 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 6.67 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 6.22 (m, 1H), 6.01 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 3.86 (d,  $J = 14.6$  Hz, 1H), 3.82 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 3.68 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  161.18, 155.39, 152.12, 142.43, 128.47, 127.49, 126.26, 125.35, 114.34, 109.98, 108.27, 54.72, 46.78, 42.76.

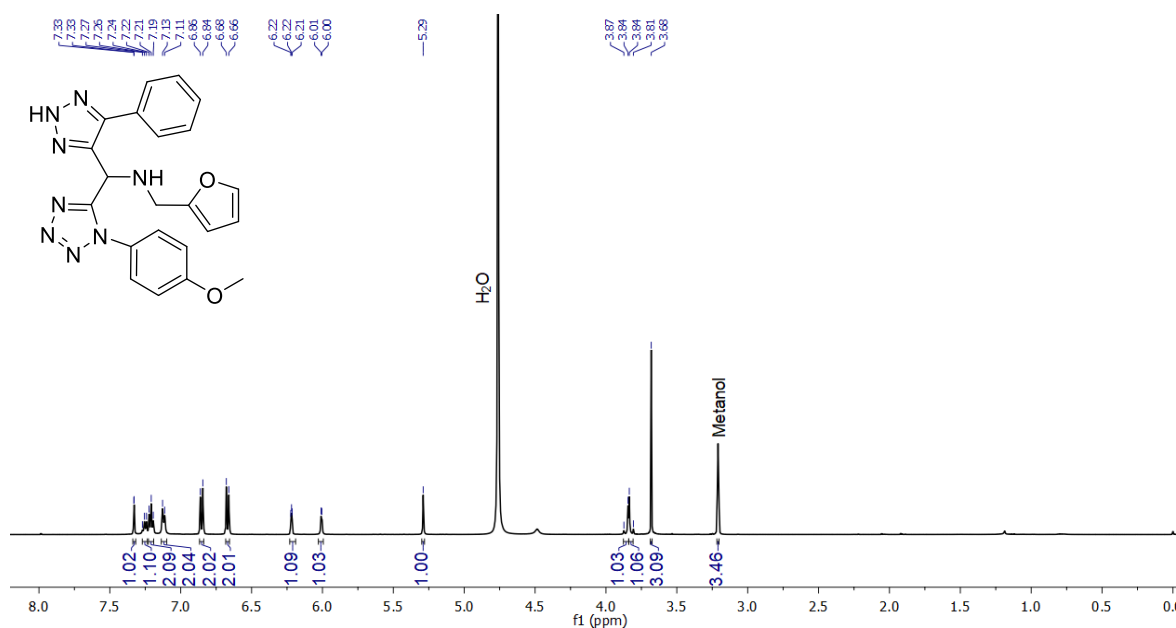


Figura 41. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) del compuesto **12i**.



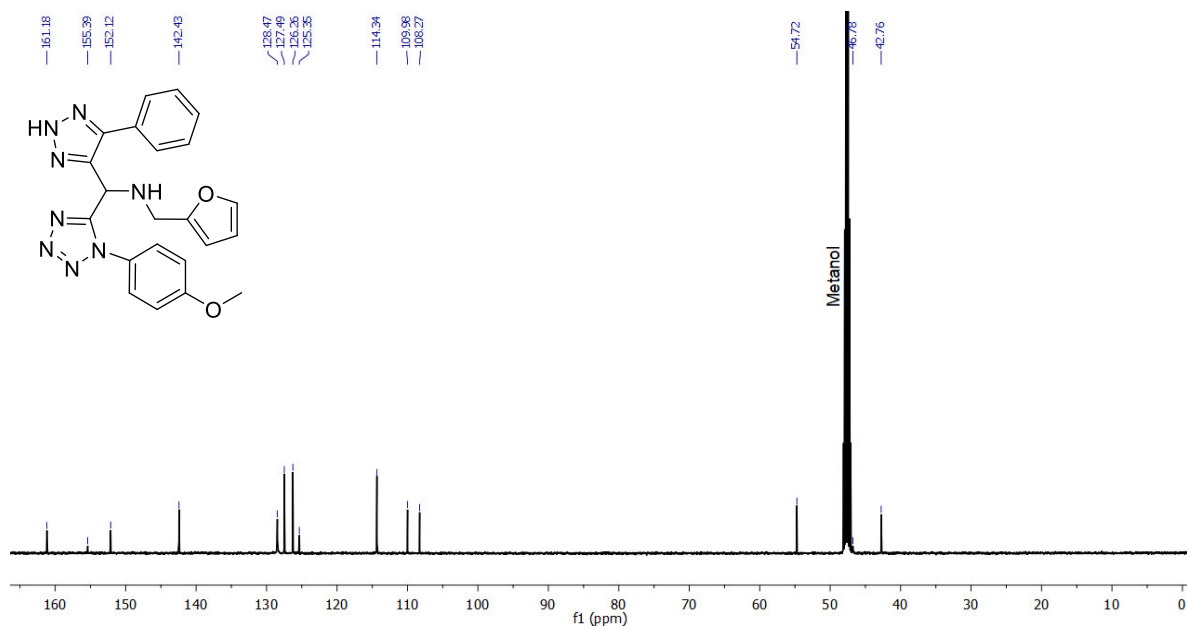


Figura 42. Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) del compuesto 12i.